

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI  
HASTALARDA VALPROAT MONOTERAPİSİ  
ÖNCESİ ve SONRASI GÖRSEL UYARANLARA  
İLİŞKİN POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ**

**DR. AYŞEGÜL ÖZERDEM**

**BİYOFİZİK DOKTORA TEZİ**

**İZMİR-2008**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI  
HASTALARDA VALPROAT MONOTERAPİSİ  
ÖNCESİ ve SONRASI GÖRSEL UYARANLARA  
İLİŞKİN POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ**

**BİYOFİZİK DOKTORA TEZİ**

**DR. AYŞEGÜL ÖZERDEM**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. EROL BAŞAR**

Bu araştırma Sanofi-Aventis tarafından desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.	
2.1. NEDEN ELEKTROFİZYOLOJİ?.....	6
2.2. BEYİN OSİLYASYONLARI:	
2.2.1. Osilasyonların tanım ve işleyiş biçimleri.....	6
2.2.2. Farklı frekanstaki olaya ilişkin osilasyonlar ve işlevleri.....	7
2.3. BİPOLAR BOZUKLUK	
2.3.1. Tanımı, tanı ölçütleri.....	8
2.3.2. Bipolar bozukluğun patogenezi .....	13
2.3.2.1. Beyinde yapısal ve işlevsel bozukluklar.....	13
2.3.2.2. Bipolar bozukluk ve nörotransmitter sisemleri: GABA'nın yeri.....	14
2.3.3. Bipolar bozukluk tedavisi: valproatın yeri ve özellikleri.....	15
2.3.4. Bipolar bozuklukta elektrofizyolojinin yeri.....	16
3. YÖNTEM	
3.1. ÇALIŞMANIN TANIMI.....	17
3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME ve ÖLÇÜM ARAÇLARI.....	17
3.3. KATILIMCILAR	
3.3.1. Hasta grubu.....	18
3.3.2. Sağlıklı gönüllüler.....	19
3.3.3. Çalışma süreci.....	19
3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER	
3.4.1. Kayıt koşulları.....	20
3.4.2. Kayıt için kullanılan araç ve yöntemler.....	21
3.4.3. Ölçüm ve kullanılan paradigma.....	22
3.4.3.1. Amplitud frekans karakteristikleri ve dijital filtreleme.....	23
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	24
4. BULGULAR	
4.1. ÖTİMİK HASTA GRUBUNA AİT BULGULAR	
4.1.1. Klinik bulgular.....	26

<b>4.1.2. Osilatuar yanıtlar</b>	
4.1.2.1. <i>Tedavi öncesi /başlangıç</i> .....	27
4.1.2.2. <i>Tedavi sonrası / ikinci değerlendirme</i> .....	27
<b>4.1.3. Davranışsal veriler</b> .....	30
<b>4.2. MANİK/HİPOMANİK HASTA GRUBU BULGULARI</b>	
<b>4.2.1. Klinik bulgular</b> .....	31
<b>4.2.2. Osilatuar yanıtlar</b>	
4.2.2.1. <i>Genel bakış</i> .....	33
4.2.2.1.1. <i>Tedavi öncesi / ilk değerlendirme</i> .....	33
4.2.2.1.2. <i>Tedavi sonrası / ikinci değerlendirme</i> .....	33
4.2.2.2. <i>Alfa (8-13 Hz) yanıtları</i> .....	34
4.2.2.2.1. <i>Tedavi öncesi / ilk değerlendirme</i> .....	34
4.2.2.2.2. <i>Tedavi sonrası / ikinci değerlendirme</i> .....	34
4.2.2.3. <i>Beta (18-30 Hz) yanıtları</i> .....	37
4.2.2.3.1. <i>Tedavi öncesi/ ilk değerlendirme</i> .....	37
4.2.2.3.2. <i>Tedavi sonrası / ikinci değerlendirme</i> .....	38
<b>4.2.3. Davranışsal veriler</b> .....	41
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	42
<b>5.1. ÖTİMİK İLAÇSIZ HASTALAR</b> .....	42
<b>5.2. MANİK/HİPOMANİK İLAÇSIZ HASTALAR</b> .....	43
5.2.1. <i>Alfa yanıtları</i> .....	43
5.2.2. <i>Beta yanıtları</i> .....	44
<b>5.3. TEDAVİ SONRASI BULGULAR</b> .....	46
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	50
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	52

## **EKLER**

<b>EK-1:</b> Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	<b>60</b>
<b>EK-2:</b> Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği -21-yapılandırılmış görüşme kılavuzu.....	<b>63</b>
<b>EK-3:</b> Klinik Genel İzlenim Ölçeği.....	<b>70</b>
<b>EK-4:</b> UKU Yan etki derecelendirme ölçeği.....	<b>71</b>
<b>EK-5:</b> Çalışma süresince yapılan klinik ve laboratuvar incelemelerin zamana göre dağılımı.....	<b>73</b>
<b>EK-6:</b> Tezden yapılmış bildiri / yayın listesi.....	<b>74</b>
<b>EK-7:</b> Etik Kurul onayı kopyası.....	<b>75</b>

## **TABLO DİZİNİ**

<b>Tablo 1</b> Bipolar bozukluklar (DSM-IV).....	<b>10</b>
<b>Tablo 2</b> DSM-IV'e göre mani tanı ölçütleri.....	<b>11</b>
<b>Tablo 3</b> DSM-IV'e göre hipomani tanı ölçütleri .....	<b>12</b>
<b>Tablo 4</b> Ötimik hastaların klinik özellikleri .....	<b>26</b>
<b>Tablo 5</b> Manik/hipomanik hastaların klinik özellikleri.....	<b>32</b>

## **SEKİL DİZİNİ**

<b>Şekil 1</b> Jasper 10 / 20 sistemine göre elektrot yerleşimi.....	<b>21</b>
<b>Şekil 2</b> Odd-ball paradigmasında uyaranların verilme biçimi.....	<b>24</b>
<b>Şekil 3</b> Ötimik durumdaki hasta ve yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerin ilk ve ikinci ölçümde hedef uyaran verdikleri delta (0.5-3.5 Hz) yantularının beynin farklı bölgelerine göre dağılımı.....	<b>28</b>
<b>Şekil 4</b> Hastalarda valproatla tek başına tedavi öncesi ve sonrası sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak sol frontal (F <sub>3</sub> ) elektrot delta (0.5-3.5 Hz) yanıtı.....	<b>29</b>
<b>Şekil 5</b> Sol anterior tempora elektrotta (T <sub>3</sub> ) hedef görsel uyarana delta (0.5-3.5 Hz) yanıtı.....	<b>30</b>
<b>Şekil 6</b> Altı haftalık tedavi sürecinde Young Mani Ölçeği (YMÖ) puanları.....	<b>33</b>
<b>Şekil 7</b> Manik/hipomanik hastalarda oksipital (O <sub>2</sub> ) alfa (8-13 Hz) yanıtı.....	<b>36</b>
<b>Şekil 8</b> Manik/hipomanik hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası tüm elektrotlarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı alfa (8-13 Hz) yanıtları.....	<b>37</b>
<b>Şekil 9</b> Manik/hipomanik hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası tüm elektrotlarda sağlıklı konrollerle karşılaştırmalı beta (18-30 Hz) yanıtları.....	<b>39</b>
<b>Şekil 10</b> Mani/hipomani grubunda üç farklı koşulda sağ oksipital (O <sub>2</sub> ) beta (18-30 Hz) yanıtları.....	<b>40</b>

## **KISALTMALAR ve İNGİLİZCE KARŞILIKLAR**

<b>AFK</b>	: Amplitud Frekans Karakteristiği
<b>ANOVA</b>	: Analysis of Variance
<b>BDNF</b>	: Brain Derived Neurotrophic Factor
<b>CREB</b>	: cAMP-responsive element binding protein
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EP</b>	: Evoked potenial
<b>ERP</b>	: Event Related Potential
<b>fMRG</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>fMRG</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GABA</b>	: Gamma Amino Butirik Asit
<b>HAM-D</b>	: Hamilton Depresyon Ölçeği
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>MAP</b>	: Mitogen Activated Protein
<b>mPFC</b>	: Medial Prefrontal Cortex
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>s</b>	: Sayı
<b>SPECT</b>	: Single Photon Emission Computed Tomography
<b>OİP</b>	: Olaya İlişkin Potansiyel
<b>UP</b>	: Uyarılma Potansiyeli
<b>YMÖ</b>	: Young Mani Ölçeği
<b>Büyük ortalama</b>	: Grand average
<b>Genlik</b>	: Amplitude
<b>Nöron koruyucu</b>	: Neuroprotective
<b>Seyrek uyarın</b>	: Odd-ball (metin içerisinde bu haliyle kullanılmıştır)
<b>Baskılayıcı</b>	: İnhibitör
<b>Baskılama</b>	: İnhibisyon,
<b>Uyarıcı</b>	: Eksitatör

Uyarılmışlık hali	: Eksitasyon
Bilişsel	: Cognitive
Episod	: Bipolar bozuklukta hastalık d6nemi
6timi	: Bipolar bozuklukta iyilik d6nemi
Focused attention	: Odaklanmış dikkat
Mixed	: Karma
Short term memory	: Yakın bellek
S6zel bellek	: Verbal memory
S6p6r6m	: Sweep
Y6r6t6c6 işlevler	: Executive functions
Biliş	: Cognition
B6t6nc6	: Entegratif
Duyusal	: Sensori
Sinirbilimler	: Neuroscience
Tek bir ila6 kullanımı:	Monoterapi
İleriye d6n6k	: Prospektif
S6rd6r6lebilen dikkat:	Sustained attention
Tepki s6resi	: Reaction time
İnce motor yeti	: Fine motor skills
İlişkilendirme	: Association
İşlemci	: Operator



## TEŞEKKÜR

Yaşamda doğru olduğu kanısına vardığımız şeyleri elimizden kaçırmamız gerektiğini çok iyi bilecek bir yaştayım artık. Doktora çalışmasına başlamam da böyle bir durumdu. Ben doğru zamanda, doğru kişiyle karşılaştım.

Benim için “doğru” olan zaman, aslında geleneksel ölçülere göre pek de öyle sayılmayabilirdi. Psikiyatri kariyerimin oldukça ilerlemiş yıllarıydım. Ama süreç o kadar doğal gelişti ki, kendimi albenisinden kurtaramadığım keşfetme ve daha çok öğrenme fırsatını kaçırmam olası değildi. Çünkü hem katılacağım programın, hem benim olanak ve fırsatlarımız ortak bilgi üretimi için paha biçilmez değerliydi. Sonuçta ortaya çıkan ürün, bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda olaya ilişkin osilatuar yanıtların tedavi öncesi ve sonrası sağlıklılarla karşılaştırmalı olarak incelendiği ilk çalışma oldu. Bu çalışmayla bipolar bozukluklarda nöro-bilişsel işlevlerin anlaşılmasında alternatif bir görüntüleme yöntemi alana tanıtılmış oluyor. Yıllar süren çalışmalarıyla hazırlamış olduğu sağlam zemin ve bu keşif yolculuna benimle birlikte çıkmayı kabul ettiği için; derin bilgi ve becerisi, zengin yaşam görüşü, destek ve dostluğuyla sürecin son derece keyifli bir birlikte bilgi üretme sürecine dönüşmesini sağladığı için; çalışmaya koyduğu çok değerli katkı ve emeği için tez danışmanım Prof. Dr. Erol Başar’a teşekkür ediyorum. Onunla çalışmak, bir yaşam biçimi olarak araştırmanın fizik ve felsefi koşullarını yeniden ve daha zengin bir bakış açısıyla tartışmamı sağladı.

Doktora çalışması yapmam gerektiği düşüncesini yıllar önce bana ilk aşılaman kişi Prof. Dr. Zeliha Tunca olmuştur. Öğretmen-öğrenci olarak başlayan, yıllar içinde bugünkü paha biçilmez dostluğa dönüşen ilişkimiz içinde kendisinden hem psikiyatriye, hem de yaşama ilişkin birçok başka şeyin yanı sıra iyi araştırmanın güven duygusu ve dostlukla olası olduğunu öğrenmiştim. Doktora çalışmamın her aşamasında desteğiyle yanımdaydı. Yönlendirdiği hastalarıyla, verilerin değerlendirilmesi ve tartışılması aşamasında getirdiği canlı, yönlendirici ve netlik sağlayan bakış açısıyla çalışmaya zenginlik kattı. Tüm bunlar için kendisine teşekkür ediyorum.

Uzm. Dr. Serap Monkul bu çalışmanın tasarlanmasında özel katkıları olan bir araştırmacıdır. Parlak zihni, paylaşımcı ve özgüvenli çalışması için kendisine müteşekkirim.

Tez çalışmamın elektrofizyoloji ölçümlerinde ilk teknik düzenlemeleri kayıtlamalarda hazır bulunarak gerçekleştiren, benimle birlikte hafta sonlarını laboratuarda geçirmek özverisinde bulunan Yard. Doç. Dr. Adile Öniz’e bu değerli katkıları için teşekkür ediyorum.

Onunla çalışmak bir zevkti. Elektrofizyoloji çekimlerindeki ve verinin arşivlenmesindeki titiz çalışması için Biyofizik AD doktora öğrencisi Sibel Kocaaslan'a, teknik ayrıntılarda gereksinim olduğunda sağladığı desteği için diğer bir Biyofizik AD doktora öğrencisi Onur Bayazıt'a ve eğitsel ortamın paylaşımındaki desteği için Doç. Dr. Murat Özgören'e teşekkür ediyorum.

Verilerin istatistiksel analizinde benimle birlikte çalışan İstanbul Kültür Üniversitesi Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Bahar Güntekin'e, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD doktora öğrencisi Hakan Baydur'a bu değerli katkıları için, MATLAB programıyla çalışabilmemde sağladığı eğitsel destek için de Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Makine Mühendisliği Bölümü doktora öğrencisi Timuçin Eriş'e teşekkür ediyorum.

Bir öğretim üyesinin kendi bölümündeki görevleri sürerken bir doktora programına katılması yalnızca kendisine değil, bölümüne de ek yük getirir. Doktora yapma isteğimi hiç duraksamadan destekleyen, eğitimim süresince de bu desteği hiç aksatmadan sürdüren, bunun da ötesinde beni hep cesaretlendiren, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tunç Alkın olmak üzere Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Doç. Dr. Beyazıt Yemez, Doç. Dr. Yıldız Akvardar, Doç. Dr. Berna Akdede ve Yard. Doç. Dr. Elif Onur'a, Öğretim Görevlisi Dr. Halis Ulaş'a, hasta bakımında sağladığı destek için Dr. Neslihan Gürz Yalçın'a, ve ayrıca destekleri için tüm Psikiyatri AD Uzmanlık Öğrencileri'ne, yataklı birim hemşire ekibine ve AD çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Doktora yapmamı cesaretlendiren bir diğer kişi de benden kısa bir süre önce aynı programa doktora öğrencisi olarak katılan değerli meslektaşım, arkadaşım Prof. Dr. Görsev Yener olmuştur. Onunla süreçte bilimsel, düşünsel, duygusal pek çok şey paylaştık. Bu paylaşım için de ona teşekkür ediyorum. Yapıcı eleştirileri, dostça ve destekleyici tutumu için de Prof. Dr. Canan Başar Eroğlu'na teşekkür ediyorum.

Tez çalışmalarım süresince bürokratik süreçlerin yönlendirilmesinde ve yürütülmesinde sağladıkları güler yüzlü destek için Biyofizik AD sekreteri Canan Yeğin'e ve AD çalışanı Mehmet Oral'a, yönlendirdiği hastaları ile çalışmaya büyük bir destek sağlayan Uzm. Dr. Mehmet Hancıoğlu'na teşekkür ediyorum.

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü Prof. Dr. Gül Güner'e destekleyici yönetsel tutumu ve tüm SBE çalışanlarına sağladıkları lojistik destek için teşekkür ediyorum.

Bu çalışmaya verdiği maddi destek için Sanofi Aventis Firması'na ve çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Özel bir teşekkür de hastalarım içindir. Onlar ve kayıtsız şartsız bir güven duygusuyla koydukları katkı olmasa bu çalışma gerçekleşmezdi.

Son olarak bir diğer özel teşekkürü de bu zorlu süreçte beni özveriyle destekleyen sevgili eşim, oğlum ve kızıma sunmak istiyorum.

## ÖZET

### **BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA VALPROAT MONOTERAPİSİ ÖNCE ve SONRASI GÖRSEL UYARANLARA İLİŞKİN POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ**

**Amaç:** Bipolar bozukluk bilişsel yetilerde bozulmayla giden bir beyin hastalığıdır. Olaya ilişkin osilatuar aktivite beynin bütüncül çalışmasını tanımlar ve yansıtır. Çalışmanın amacı bipolar bozukluk tanılı hastalarda valproat ile tedavi öncesi ve sonrası olaya ilişkin osilatuar aktiviteyi incelemektir. Hastalığın farklı dönemlerinde beynin verdiği osilatuar yanıtların birbirinden ve sağlıklı bireylerden farklı olacağı ve tedavi sonrası sağlıklılarınkine yaklaşacağı hipotezlenmiştir.

**Yöntem:** Görsel odd-ball paradigmasında olaya ilişkin potansiyeller (OİP) 20 ilaçsız (10 ötimik, 10 manik/hipomanik) hastada altı haftalık valproat monoterapisi öncesi ve sonrası sağlıklılarla karşılaştırmalı olarak ölçüldü. OİP'lerin dijital filtrelenmesiyle farklı frekanstaki osilatuar yanıtlar elde edildi. Analizlerde yinelenen ölçümler ANOVA, Wilcoxon, Mann Whitney U ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Manik/hipomanik hastalarda oksipital beta (18-30 Hz) yanıtları kontrollere göre anlamlı derecede yüksek idi (p: 0.014) ve tedavi sonrası azaldı (p: 0.009). Sağlıklılardaki alfa yanıtının (8-13 Hz) arkada önlere göre daha yüksek oluşu hastalarda yoktu. İkinci ölçümde sağlıklılarda frontal alfa yanıtları yükselmiş, hastalarda ise aynı kalmıştı. Tedavi sonrası hastalarda anterior temporal (p: 0.038) ve oksipital (p: 0.027) alfa yanıtları tedavi öncesinde göre anlamlı ölçüde azalmıştı. Ötimik hastaların tedavi öncesi sağlıklılara göre sol frontal delta (0.5-3.5 Hz) yanıtları anlamlı derecede yüksek idi (p: 0.03). Valproatla tedavi sonrası delta yanıtları frontal Fz (p: 0.04) F3 (p: 0.03), ve temporal T3 (p: 0.02), T4 (p: 0.01), T5 (p: 0.01) kanallarda azaldı.

**Sonuçlar:** Bipolar hastalar hastalığın farklı dönemlerinde uyarana farklı osilatuar yanıt verirler. Valproatın bu durum üzerinde seçici ve düzeltici bir etkisi görülmektedir. Bu etki ilacın GABA/glutamat sistemini module edici ve nöron koruyucu özelliğiyle ilişkili olabilir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Bipolar bozukluk, olaya ilişkin osilasyonlar, alfa, beta osilasyonları, nörobilişsel işlevler, valproat, GABA/Glutamat

## SUMMARY

### **EVENT RELATED POTENTIALS TO VISUAL STIMULI IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER BEFORE AND AFTER VALPROATE MONOTHERAPY**

**Objectives:** Cognitive dysfunction in bipolar disorder is evident. Event related oscillatory activity indicates integrative brain functioning. The study aimed to assess event related oscillatory activity in bipolar disorder before and after valproate monotherapy. We hypothesized that oscillatory responses would differ at different phases of illness and become closer to that of controls after treatment.

**Methods:** Event Related Potentials (ERPs) to target stimuli in visual odd-ball paradigm in 10 manic/hypomanic, 10 euthymic, medication free patients were measured before and after six weeks of valproate monotherapy in comparison to healthy controls. Different frequency band responses were obtained by digital filtration of ERPs. Repeated measures ANOVA, Wilcoxon, Mann Whitney U and Pearson correlation tests were used for statistical analysis.

**Results:** Manic patients showed significantly higher baseline occipital beta (18-30 Hz) responses than controls (p: 0.014) which reduced significantly (p: 0.009) after treatment. Patients were devoid of the occipito-frontal alpha (8-13 Hz) dominance presented by the controls. Only healthy controls displayed a significantly increased frontal alpha response at the second assessment. Post-treatment anterior temporal (p: 0.038) and occipital (p: 0.027) alpha responses were significantly lower than baseline. Euthymics had significantly higher baseline left frontal (p: =0.03) delta (0.5-3.5 Hz) response than controls. Frontal Fz (p: 0.04) F3 (p: 0.03), and temporal T3 (p: 0.02), T4 (p: 0.01), T5 (p: 0.01) delta responses decreased significantly after valproate.

**Conclusions:** Bipolar patients show disturbed and different oscillatory response pattern at different phases of illness on which valproate shows a selectively corrective effect. This may be related to modulation of GABA/glutamate and valproate's neuroprotective effect.

**KEY WORDS:** Bipolar disorder, event related oscillations, alpha, beta oscillations neurocognitive functioning, valproate, GABA/Glutamate

## **1. GİRİŞ ve AMAC:**

Bipolar bozukluk, mani ya da depresyon ve iyilik (ötimi) dönemlerinin birbirini izlediği, yaşam boyu süren kronik bir beyin hastalığıdır. Yakın tarihe dek klinik belirtiler ve gidiş hastalığı betimleyen unsurlar olarak bilinirdi. Son yıllarda mani ve depresyondaki bilişsel (cognitive) yeti bozulmaları ardı arkasınca sergilenirken, bipolar bozuklukta iyilik halinin yalnızca belirtinin olmadığı bir dönem olarak tanımlanmasının yetersiz bir yaklaşım olduğu bilgisi de giderek yaygınlaştı [1]. Hastalar ötimik iken bile sözel bellek (verbal memory) ve yürütücü işlevler (executive functions) [2] sürdürülebilir dikkat (sustained attention) [3], tepki süresi (reaction time) ve ince motor yetilerde (fine motor skills) [4] bozulma olması gibi çeşitli bilişsel yeti bozuklukları gösterirler. Özellikle dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulmanın ön plana çıktığı bilişsel yetilerdeki süregen bozulmanın işlevsel nöral şebeke/döngülerdeki uzun süreli bozuk çalışma düzenine bağlı olduğu öne sürülmektedir. [5]. Biliş (cognition), emosyonel ve sosyal davranış prefrontal yapıları striatal ve daha ötede talamik çekirdeğe ve amigdala gibi limbik bölgelere, serebellum orta hattına bağlayan nöral şebekeler tarafından düzenlenir. Bu fronto-limbik şebekelerdeki işlev bozukluğunun bipolar bozuklukta önemli bir rol oynadığı görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir [6, 7].

Sinir sisteminde bilgi iletimi sinir hücreleri arasında hareket eden elektrik uyarı ile olur. Beyin osilatuar elektrik aktivitesi verilen iyi tanımlanmış bir bilişsel, ya da duyuşsal (sensori) uyarana yanıt olarak farklı frekans bantlarında ortaya çıkar. Osilasyonlar beyinde en belirgin olarak gözlemlenebilir elektrik aktivitesidir. Yavaş beyin osilatuar potansiyellerinin merkezi sinir sisteminin gerçek sinyalleri olduğuna ve bilişsel işlevlerle doğrudan ilişkili olduklarına ilişkin önemli kanıtlar bulunmaktadır [8]. Bu, sinirbilimler (neuroscience) alanında ciddi bir paradigma değişikliğini temsil eder. Artık çeşitli davranış ve öğrenme koşullarında insan kafa derisine yerleştirilen elektrotlardan ölçüm yapmak olasıdır. Beyin aktivitesinin ölçüldüğü büyük ölçekli ilk deneysel çalışmalarda beyin farklı bölgelerinde delta (0.5-3.5 Hz), teta (3.5-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (16-30 Hz), gamma (30-70 Hz) ve daha yüksek frekanslarda çoklu osilasyonların üstüste çakışmasından (superpozisyon) oluşmuş 300 Hz dalgasının varlığı gösterilmiştir. Beyinde seçici dağılım gösteren bu osilatuar sistemler bütüncül (integrative) beyin işlevlerini tüm duyuşsal ve bilişsel düzeylerde kontrol altında tutarlar [9]. Bu nedenle de hayvan ve insanlarda tüm beyin işlevlerinin analizi için beyin çoklu osilatuar aktivitesinin çalışılması gerekliliği

düşünülmüştür [10, 11]. Zamansal çözünürlüğü çok yüksek olduğu için osilasyonların elektrofizyolojik olarak çalışılması son derece yararlı bir işlevsel görüntüleme aracıdır.

Nöropsikolojik ve nöro-görüntüleme yöntemlerinin bir arada uygulanması bipolar bozukluk örneğinde olduğu gibi karmaşık bilişsel işlev bozukluklarını anlamak ve hastalık patogenesisi ile nöropsikoloji ve nöroanatomi arasındaki ilişkiyi çözebilmek açısından önemlidir.

Bipolar bozukluk tanımı gereği değişkenlik gösteren bir patolojidir. Hastalığın yinelememesi için akut dönem dışında da koruyucu amaçlı ilaç kullanmayı gerektirir. Yapılan herhangi bir çalışmanın hangi hastalık dönemi ya da iyilik halinde yapıldığı kadar, kullanılan ilaçlar da sonuçları etkileyecektir. Hastalığın altında yatan temel ve süregen patolojiyi anlayabilmek için iyilik halinde ve ilaçsız durumdaki hastaların çalışılması gerekir. Öte yandan, mani (daha düşük şiddetli olursa hipomani) hastalığın tanı koydurucu çekirdek sendromu olduğu için, bu döneme özgü değişikliklerin özellikle ilaç etkisi olmaksızın çalışılabilmesi önemlidir. Özellikle de bu tür bir çalışmanın ileriye dönük (prospektif) bir desenle tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümler yapılmak suretiyle gerçekleşmesi hem hastalığın patogenezini anlamada, hem de tedavinin bu süreç üzerindeki etkisini kavramada önemlidir.

Tüm bunlar dikkate alındığında bu çalışmanın iki temel amacı vardı: 1. Bipolar bozukluk tanılı ve tedavi almamakta olan ötimik ve manik/hipomanik hastalarda bilişsel bir uyarana verilen olaya ilişkin osilatuar yanıtların sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi; 2. bir duygudurum dengeleyici antikonvulsan ilaç olan valproatın altı hafta süreyle (kronik) tek başına kullanımı (monoterapi) sonrası aynı parametrelerin nasıl değiştiğinin belirlenmesi. Amaçların karşılanabilmesi için çalışma ileriye dönük bir desende tasarlandı.

Olaya ilişkin osilatuar yanıtların incelenmesi bilişsel süreçleri kapsayan işlevsel bir görüntüleme sağlayacaktı. Tedavi olarak valproatın seçilmesinin nedeni, ilacın bipolar bozuklukta etkinliğini kanıtlamış, tedavide birinci derecede önerilen duygudurum dengeleyici bir ilaç olması idi. Aynı zamanda GABA/Glutamat sistemi üzerinden etki gösteriyor olması nedeniyle bipolar bozukluğun etiyopatogenezinde son yıllarda sıkça gündeme gelen bu nörotransmitter sisteminin hastalık ve tedavi süreçleri üzerindeki rolünü inceleme fırsatı olacaktı.

Çalışmada hastalığın farklı dđnemlerinde beynin verdiği osilatuar yanıtların birbirinden ve sağlıklı bireylerden farklı olacağı ve her iki durumda da tedavi sonrası sağlıklılarınkine benzer özelliklere yaklaşabileceği hipotezlenmiştir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. NEDEN ELEKTROFİZYOLOJİ?**

Günümüz beyin araştırmalarında farklı yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), fonksiyonel MRG (fMRG), pozitron emisyon tomografi (PET), single foton emisyon tomografisi (SPECT) bulunmaktadır. Görsel çözünürlüğü yüksek olmakla birlikte bu yöntemlerin zamansal çözünürlüğü elektrofizyolojik yöntemler kadar iyi değildir. Elektroensefalografi (EEG) ucuz maliyeti ve yüksek zamansal çözünürlüğü nedeniyle beynin işleyişıyle ilgili çalışmalarda iyi bir seçenektir. Özellikle verilen bir uyarana yanıtların ölçüldüğü uyarılmış (evoked) potansiyeli (UP /EP), bu uyarılar arasında dikkat, bellek, karar verme, algılama, düşünme vb bilişsel süreçlerin de olması durumunda bunlarla ilişkili olarak ortaya çıkan olaya ilişkin potansiyel (OİP) (event related potentials /ERP) çalışmaları dinamik süreçleri yansıttıkları için oldukça önemli veriler elde edilmesini sağlarlar.

### **2.2. BEYİN OSİLASYONLARI:**

#### **2.2.1. Osilasyonların tanım ve işleyiş biçimleri:**

“*Lineer olmayan (non-linear) dinamik*” kimyasal ya da elektriksel doğadaki sinir enerjisinin taşıyıcısı olan sinir hücrelerinin (nöronların) uyarın karşısında osilasyon üretmeye ve paylaşmaya yönelik olarak çok katmanlı (multilevel) düzenlenmesini açıklayan bir kavram olarak tanımlanmıştır [12]. Dinamik etkileşimin ilk hiyerarşik basamağını hücre içindeki biyokimyasal geri bildirim yolları oluşturur. Bu yollar dakikalar, saatler ve günler süren döngüsel yapılar içinde osilasyonların oluşumuna destek verirler ve normal döngüsel davranışın yinleme kalıplarını oluştururlar. Normal davranış kadar epilepsi, duygudurum bozuklukları ve diğer patolojilerdeki yinleme kalıpları da benzer biçimde yerleşir. Hiyerarşinin ikinci basamağını pek çok dış ve iç uyarılar ve endojen nörohormonların etkisi altında sayılamayacak kadar çok sayıda sinapslar aracılığıyla etkileşim içinde olan çok sayıda sinir hücresinin oluşturduğu makroskopik gruplaşmalar oluşturur. Daha üst düzeyde bu gruplar birbiriyle uzun aksonlar aracılığıyla haberleşirler. Böylece beynin farklı bölgeleri birbiriyle bağlantı halindedir. Sürekli işleyen yollar oluştururlar. Bu çok boyutlu iletişim

ağının işlemeyle en üst noktada psikolojik fenomenlerin bütünleşmesi yer alır [12]. Yani osilasyonlar temel aktiviteyi oluşturmaktadırlar.

Birçok işlevin yerine getirilmesinde farklı bölgelerde yerleşmiş olan sinir hücrelerinin bir bütün halinde çalışmaları gerekir. Beynin her bölgesi bir çeşit işlevle daha çok ilgilidir. Her bölgede farklı frekansta bir elektriksel aktivite ön planda bulunur. Uyarının / deneyin özelliğine göre ana eylemci frekanslar rollerini değiştirebilirler. Her bir osilatuar aktivitenin üstlendiği tek bir görev yoktur. Hemen hepsi çoklu işleve sahiptir, evrensel operatör (yönetici) işlevi görürler. Yani bir uyarana karşı belli yerleşimlerde belli bir frekanstaki osilatuar aktivite yalnız ortaya çıkmakla kalmaz, diğer bölgeler arasında da bağlantıyı sağlama görevini üstlenir. Buna en belirgin örnek 10 Hz civarında salınan alfa osilatuar yanıtıdır. Öte yandan işlevler osilatuar yanıtların üst üste örtüşmesi (superpozisyonu) ile ilişkilidir. Osilasyonun genlik (amplitud) ve süresi de işlev ile ilişkilidir ve işlevin değişmesiyle değişir. Alfa, teta, delta, beta, ve gamma yanıtları çeşitli işlevlerle ilişkili olup bu osilatuar sinyallerin superpozisyonu karmaşık işlevlerle ilişkilendirilebilir [13].

Beyinde farklı frekanslarda birçok doğal osilatuar aktivite vardır. Osilasyonlar spontan olarak ortaya çıkabilecekleri gibi bir uyarın tarafından başlatılabilir (induced), uyarılabilir (evoked), ya da ortaya çıkarılabilir (emitted) [13]. Uyarınla birlikte nöronal eş güdümlü çalışma başlar, beyin düzensiz aktiviteden düzenli aktiviteye geçer; beynin farklı bölgelerindeki frekans bantları daha belirgin ve keskinleşir, eş zaman (faz) ve frekans açısından uyumlu hale geçerler. Beynin doğal frekanslarına göre bu osilasyonlar alfa (8-13 Hz), teta (3.5-7 Hz), delta (0.5-3.5 Hz) ve gamma (30-70 Hz) olarak sınıflandırılırlar [14].

### **2.2.2. Farklı frekanstaki olaya ilişkin osilasyonlar ve işlevleri:**

*Delta (0.5-3.5 Hz) osilasyonları:* Odd-ball deneyleri sırasında delta yanıtı ciddi ölçüde artabilir. En büyük yanıt parietal yerleşimlidir. Delta yanıtının sinyal yakalanması ve karar verme süreçleri ile ilgili olduğu düşünülmüştür. [15].

*Teta (3.5-7 Hz) osilasyonları:* Genellikle alfa osilasyonları tarafından maskelenirler. Kedilerde P300 yanıtının en tutarlı komponentidir. Odaklanmış dikkat (focused attention) ve yakın bellek (short term memory) gerektiren bilişsel uyarılarda frontal bölgede çok yükselir. Basit ışık ya da ses uyarısıyla karşılaştırıldığında bilişsel görev teta yanıtında belirgin artışa yol açar. Oysa ki basit uyarılarda daha çok alfa yanıtı ortaya çıkmaktadır [13].

*Alfa (8-13 Hz) osilasyonları:* Beyinde bağlantı düzeneklerini düzenlediği düşünülmektedir. Beynin farklı bölgeleri arasındaki iletişimin kodu alfa osilasyonları olabilir. Seçici olarak dağılmış ve paralel işlemci olarak iş gören bir alfa sisteminden söz etmek olasıdır. Beynin ana operatörü (yöneticisi/işlemcisi) olarak kabul edilebilir [13].

*Beta (16-30 Hz) osilasyonları:* Beta osilasyonlarının görsel dikkat, duyuşsal bellek, eksitasyon-inhibisyon, bilişsel işlevler, geri çağırma ve tanıma ile, farklı yüzleri ayırt etme ile ilişkili olduğu aktarılmıştır [16]. Emosyon tanıma sürecinde cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir [17].

*Gamma (30-70 Hz) osilasyonları:* Seçici olarak dağılmış, paralel işlemcili bir sistem olduğu düşünülmektedir. Dikkat ve motivasyon durumlarında önemli yeri vardır. Basit sinyal takibinden karmaşık merkezi sinir sistemi aktivitelerine dek (örn. belirsiz şekillerin tanınması) çok sayıda işlevde yeri olduğuna ilişkin yayınlar vardır [13].

Hedef görsel uyarının izlenmesi sırasında (bilişsel görev) ortaya çıkan ve osilatuar yanıtların süperpozisyonundan oluşan P300'ün oluşumunda orbito-frontal korteks, anterior singulat korteks gibi ön beyin yapıları yer alır [9]. Aynı zamanda hipokampus/parahipokampal bölgeler, insula, temporal lob ve talamus gibi daha derin beyin bölgeleri de P300 oluşumunda rol oynar [18]. Talamik yapıların kafa derisine uzaklığı nedeniyle buradan elde edilen potansiyele fazla katkıda bulunamamakla birlikte, bu süreçte modülatör etki gösterdikleri düşünülmüştür [18]. Buradan hareketle, uyarın niteliğinde bir olayla ilişkili hedef varlığında, bilgi akışı sayesinde yalnızca kortekste değil, daha alt beyin yapılarında da ilk 300 msn'de büyük bir teta ve artmış delta yanıtı oluşmasına yol açabilir [19].

## **2.3. BİPOLAR BOZUKLUK**

### **2.3.1. Tanımı, tanı ölçütleri**

Bipolar bozukluk alevlenme ve iyileşme dönemlerinin birbirini izlediği kronik bir beyin hastalığıdır. Toplumda yaşam boyu görülme sıklığı %0.5-1.6 arasında değişir. Son yıllarda bipolar bozukluk yerine tanı ölçütlerini bir miktar esnetilmesiyle elde edilen bipolar spektrum bozukluğu kavramı kullanıldığında hastalığın yaygınlığı %3-6'ya dek çıkmaktadır. Tüm toplumlarda kadın/erkek hastalanma oranı aynıdır. Cinsiyet ayırt etmez [20].

Mani, hastalığın çekirdek özelliği olup, varlığı kesin tanı konulmasını sağlar [21]. Mani enerji ve motor hareketlilik artışı, uyku gereksiniminde azalma, dikkatin çelinebilirliği,

keyif almaya yönelik ve risk alan dürtüsel davranışlarla belirgin bir sendromdur. Bipolar bozuklukta epizod (hastalık dönemi) ve yaşam boyu hasta olma halinin tanımlanması gerekir. Bir hastalık dönemi manik, hipomanik, depresif, ya da hem manik hem de depresif belirtilerin bir arada bulunduğu karma (mixed) doğada olabilir. Başı sonu belli bir süreyi ve belli belirtiler kümesinin bu süre içinde varlığını ifade eder. Yaşam boyu hasta olma durumu ise, bu epizodların bir arada bulunması ile var olan hastalığı tanımlar. Yani bir kişinin yaşam boyu tanısı bipolar bozukluk (tip I ya da II), şimdiki hastalık dönemi mani ya da depresif ya da şu anda ötimik (iyilik hali) olabilir.

Amerikan Psikiyatri Birliği tanı ölçütlerini içeren DSM-IV'te [20] bipolar bozukluklar başlığı altında dört tip bozukluk tanımlanmıştır. Bunlar bipolar bozukluk-tip 1, bipolar bozukluk tip II, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluktur. Her bir alt tip için de en son içinde bulunulan epizod adlandırılması istenmiştir.

### **1. Bipolar bozukluk-tip 1**

- Tek manik epizod
- En son epizod hipomanik
- En son epizod manik
- En son epizod karma (mixed)
- En son epizod depresif
- En son epizod belirlenmemiş

### **2. Bipolar bozukluk-tip 2**

- En son epizod hipomanik
- En son epizod depresif

### **3. Siklotimik bozukluk**

### **4. Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluk**

Bipolar bozukluklar başlığı altındaki bu alt tiplerin ayırt edici özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Bipolar Bozukluklar (DSM-IV):** Her bir alt tip tanısı için gerekli olan koşullar ilgili başlık altında tanımlanmıştır.

<b>Bipolar bozukluk Tip 1</b>	<b>Bipolar bozukluk Tip 2</b>	<b>Siklotimik Bozukluk</b>	<b>Bipolar Bozukluk BTA</b>
En az bir manik ya da karma dönem. Depresif dönem olmasa da tanı konulması için yeterlidir.	En az bir hipomanik ve depresif dönem. Hipomani görülmeden tanı konamaz. Bu alt tipte tanı koymak için depresyonun varlığı da gereklidir.	En az 2 yıl süreyle hipomanik belirtiler ve major depresif dönem tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu bir çok dönem	Belirtiler özgül bir bipolar bozukluk tanı ölçütlerini karşılamaz

**DSM IV’ e göre bipolar bozukluk gidişi içinde karşılaşılan duygudurum dönemleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.**

-Major depresif dönem

-Manik dönem

-Karma (mixed) dönem

-Hipomanik dönem

- “Antidepresanla tetiklenen manik kayma” ise DSM-IV’de “Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu” başlığı altında sınıflandırılmaktadır [21].

Tablo 2 ve 3'te çalışmaya konu olan mani ve hipomani dönemlerine ilişkin DSM – IV tanı ölçütleri verilmektedir.

**Tablo 2.** DSM-IV'e göre mani tanı ölçütleri [21]

### **Manik Dönem**

- A. En az bir hafta süren (hastaneye yatmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) olağandışı ve sürekli yükselmiş taşkın ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum sadece iritabl ise dördü ) bulunur:
  - 1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyözite
  - 2. Uyku gereksiniminde azalma
  - 3. Her zamankiden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama
  - 4. Fikir uçuşmaları
  - 5. Çelinebilirlik
  - 6. Amaca yönelik etkinlikte artış, ya da psikomotor ajitasyon
  - 7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma
- C. Bu belirtiler bir karma (mixed) episod belirtilerini karşılamamaktadır.
- D. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetlidir veya psikotik özellikler gösterir.
- E. Bu belirtiler bir maddenin ( örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç ) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

**Tablo 3.** DSM-IV'e göre hipomani tanı ölçütleri [21]

**Hipomanik dönem**

A. Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün devam eden sürekli yükselmiş, taşkın ya da irritable ayrı bir duygudurum döneminin olması

B. Bu dönem içinde aşağıdaki belirtilerden üçü yada daha fazlası (duygudurum yalnızca irritable ise dördü) bulunur.

(1) Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyöziye

(2) Uyku gereksiniminde azalma

(3) Her zamankiden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama

(4) Fikir uçuşmaları

(5) Çelinebilirlik (dikkat çevredeki önemsiz ya da konuyla ilgisiz şeylere kolayca kayar)

(6) Amaca yönelik etkinlikte artış, ya da psikomotor ajitasyon

(7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Hastalık dönemi sırasında kişinin işlevselliğinde öncesine göre belirgin derecede değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca gözlenebilir düzeydedir.

E. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetli değildir veya psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

### **2.3.2. Bipolar bozukluğun patogenezi**

#### *2.3.2.1. Beyinde yapısal ve işlevsel bozukluklar*

Anterior singulat ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) prefrontal korteksin içindeki emosyonu düzenleyen anahtar bölgelerdir. Anterior singulatın amigdala, insula, talamus, periaküaduktal gri cevher ve orbitofrotal korteks gibi emosyonların işlendiği beyin bölgeleriyle güçlü bağlantıları vardır [22]. Ön bölgesindeki subgenual prefrontal korteks (SGPFK) adlı minik alan da karar verme, plan yapma ve duygudurum düzenlenmesi gibi işlevleri nedeniyle bipolar bozukluğun patofizyolojisinde önemli rol oynayan bir yapıdır [23]. DLPFK ise temporal ve parietal loblar gibi daha yüksek assosiyasyon merkezlerinden bağlantılar alır ve işleyen bellek ve yürütücü beyin işlevlerinde önemli rol oynar [22]. Yapılmış pek çok yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarının verileri bipolar bozuklukta çocukluk çağından başlayarak erişkinlik çağına kadar frontolimbik beyin bölgelerinin yapısal ve işlevsel olarak etkilendiği, beyin yarı kürelerinin kendi içlerinde ve birbirleriyle olan bağlantılarında sorun olduğu doğrultusundadır. Emosyonel işlemeyi yapan bölgeler (prefrontal korteks, amigdala ve striatal nodlar) arasındaki karmaşık şebekenin iş görüşünün bozuk olduğu, yürütücü işlevlerde prefrontal-limbik şebekede abartılı bir yanıt ortaya çıktığı saptanmış, veriler bu hastalıkta emosyonları işlemleyen bölgelerde dinlenim halinde bile uyarılmışlık durumu olduğu biçiminde yorumlanmıştır. Bu bozuklukların özgül hastalık özellikleri, gidişi ve sağaltıma yanıtla olan ilişkisi henüz belirgin değildir. Bu anormalliklerin ortaya çıkmasında sinir gelişimsel ya da sinir yıkımı süreçlerinin mi rol oynadığı da henüz kesinlik kazanmamıştır [22, 24]. Çocukluk çağında ve ergenlikte olması gerekenin üzerinde budanma ve apoptozisin hastalığın ortaya çıkmasına yol açabileceği, ilerleyen yaşlarda nörotoksik düzeneklerin devreye girmesiyle nöroplastisite ve hücresel yaşayabilirlikte azalma ile de hastalığın ilerleyip sürmesinin sağlanıyor olabileceği öne sürülmüştür [22].

Bipolar bozuklukta post-mortem histopatolojik çalışmalar da görüntüleme ile sorun olduğu belirlenen alanlarda hücre morfolojisinde değişiklikler, nöronal ve glial kayıplar ve nörokimyasal değişiklikler olduğu doğrultusundadır. Hepsinin birarada bipolar bozuklukta yaygın ve iyilik halindeyken bile süren bilişsel işlev bozukluklarına ve emosyonel düzensizliklere katkısı olduğu düşünülmektedir [25].



Ötimik hastalarda ön planda dikkati sürdürme ve yürütücü işlev bozuklukları görülürken manik hastalarda yanı sıra karmaşık işleme ve bellek sorunları da görülmektedir. Bir akut mani ya da depresyon döneminin öğrenme ve bellek sistemlerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir [1]. Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde baskılayıcı kapı kontrol (inhibitory gating) sisteminde bir bozukluk olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır. Örneğin ötimik hastalar yineleyen işitsel uyarılarla uyarılmış P50'yi baskılamada güçlük yaşarlar [26]. Yakın tarihte bipolar bozukluk tanılı hastaların transkranyal manyetik uyarmı aracılığıyla uygulanan farklı baskılayıcı (inhibitor) paradigmalarda kortikal baskılama (inhibisyon) yetilerini iyi kullanamadıkları, yetersiz kaldıkları gösterilmiştir [27]. Emosyonel ve kognitif işlemede rol alan sol singulat, sol orta frontal, sol orta oksipital, sağ fusiform ve iki yanlı post santral kortekste incleme olduğu saptanmıştır [28]. Kortikal baskılamadaki (inhibisyon) yetersizliğin bipolar bozuklukla kortikal GABA işlev bozukluğu arasındaki ilişki için nörofizyolojik bir kanıt olduğu düşünülmüştür [27].

#### *2.3.2.2. Bipolar bozukluk ve nörotransmitter sisemleri: GABA'nın yeri*

Bipolar bozuklukta dopamin, serotonin, noradrenalin gibi birçok nörotransmitterin manik ve depresif dönemlerde farklı hareket eder biçimde rol aldıkları bilinmektedir [29, 30, 31]. Son yıllarda (GABA)/Glutamat nörotransmitter sistemindeki işlev bozukluğunun bipolar bozuklukta yeri sıklıkla gündeme gelmektedir. Aslında duygudurum bozukluklarında GABAerjik sistemin rolüne ilişkin ilk önermeler seksenli yıllarda yapılmış [32, 33] olup, son yıllarda giderek artan veriler bu sistemin yeniden ele alınmasını gerekli kılmıştır.

GABA memeli beyninde en yaygın bulunan nöronal aktivite düzenleyicilerinden birisidir. Bilişsel ve emosyonel işlemlerin gerçekleştiği nöral döngülere dağılır, noradrejrik, dopaminerjik ve serotoenerjik nöral döngüleri düzenler [34]. Yapılan birçok çalışmadan elde edilen kanıtlar bipolar bozuklukta düşük plazma [32, 33, 35], ve kortikal GABAerjik aktiviteye [33], GABA gen ekspresyonunda değişikliğe [37, 38] işaret etmektedir. Düşük GABA fonksiyonunun genetik olarak belirlenen bir yatkınlık olduğu, çevresel etkenlerin de katkısıyla mani ya da depresyon gelişmesine yönelik bir yatkınlık oluşturduğu, hastalık döneminin iyileşmesiyle (remisyon) birlikte hastalık öncesi düzeylerine geri döndüğü düşünülmüştür [39]. Bipolar hastaların serebral korteksinde kortiko-limbik döngünün çekirdeğini oluşturan GABAerjik aracı nöronların (interneuronlar) eksik olduğu saptanmıştır [40]. Bu aracı nöronların piramidal hücrelerle birlikte karmaşık bağlantılar oluşturup bu

bağlantıların sürmesini sağlayarak teta, gamma (40-100 Hz), ve çok hızlı (200 Hz) frekans bantlarındaki osilasyonların oluşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir [40].

GABAerjik aktivite dopamin tarafından düzenlenir. Dopamin fazlalığı manide rol oynar [41]. Dopamin sisteminin modülasyonundaki değişiklikler iyi işlemeyen bir GABA sisteminin görünür hale gelmesine yol açabilir. [39].

### **2.3.3. Bipolar bozukluk tedavisi: valproatın yeri ve özellikleri**

Bipolar bozukluk iki farklı uçta duygudurum belirtilerini barındırması, psikotik belirtiler içerebilmesi ve iyilik dönemlerinde de hastalık dönemlerinin yinelenmesinin önlenmesi adına farklı gruplara ait psikotrop ilaçların kullanıldığı bir hastalıktır. Duygudurum dengeliyiciler, yeni kuşağa ait olanlar önde olmak üzere antipsikotikler, lamotrijin (antikonvulsan) ve antidepresanlar hastalığın farklı dönemlerinde akut belirtileri yatıştırmak ya da iyilik halinin korunması amacıyla tek başlarına ya da birlikte kullanılırlar [42].

Valproat, lityum karbonat gibi duygudurum dengeleyici olarak nitelenen, akut mani tedavisinde ve koruyucu amaçla tek başına kullanımı önerilen bir antikonvulsan ilaçtır. Etkili bir antimanik ilaç olduğu kanıtlanmıştır [43]. Koruyucu tedavide de görece etkili olduğu gösterilmiştir [43]. Valproatın GABA etkisini arttırıcı özellikte olduğunu destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Hayvanlarda valproatın tüm beyin glutamat ve GABA konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. [44]. Valproik asit GABA sentezini ve salınımını arttırır, beynin belli bölgelerinde GABAerjik iletimi güçlendirir. Uyarıcı (eksitatör) beta-hidroksibutirik asit salınımını azaltır ve NMDA glutamat reseptörlerince düzenlenen nöronal uyarılmışlık halini (eksitasyon) yumuşatır. Valproat uyarılabilen membranlar üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder. Dopamin ve serotonin iletimini de yönetir. [45, 46]. Valproatın atipik antipsikotiklerin etkisini pekiştirdiği, sıçan hipokampus ve medial prefrontal korteksinde dopamin ve asetilkolinin hücre dışına çıkışını arttırdığı gösterilmiştir [47]. Aynı zamanda manik hastalarda presinaptik dopamin işlevinde azalmaya yol açtığı gösterilmiş, bunun manik belirtilerin iyileşmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür [41]. Valproat, cAMP-responsive element binding protein (CREB), Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), bcl-2 and mitogen-activated protein kinases (MAP) gibi hücre sağ kalım yollarını düzenler. Bu özelliğinin nöron koruyucu (nöroprotektif) ve nörotrofik etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [45, 46]. Valproat tuzlarının medial prefrontal korteks (mPFC)

piramidal nöronlarındaki uyarıcı (eksitatör) amino asitlerin aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir [48].

#### **2.3.4. Bipolar bozuklukta elektrofizyolojinin yeri**

Duygudurum bozukluklarında görece az sayıda elektrofizyoloji çalışması vardır. Bunların çoğu unipolar depresyonda [49, 50, 51], ya da bipolar bozuklukta [52, 53, 54, 55, 56, 57] ya da her iki hastalığı da barındıran karma gruplarda [58] P300'e odaklanmıştır. Akut hasta ya da iyilik halinde her tür hasta alınmıştır. Farklı uyaranlar de bulunmakla birlikte çoğunda işitsel uyaran kullanılmış olan bu çalışmalarda ortak bulgu P300 latansında uzama ve genliğinde azalma olmuştur. Bu belirsizliği de içinde taşıyan bulgunun genelde psikoz varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [50, 51, 56]. Bir çalışmada altta yatan bir frontal lob patolojisiyle ilişkinin olabileceği öne sürülmüştür [56]. Daha yakın tarihli çalışmalarda ötimik bipolar hastalarda dinlenim hali EEG'sinde bozulmalar olduğu [59] ve manik hastaların işitsel uyarana anormal yüksek frekans senkronizasyonu ile yanıt verdiği gösterilmiştir [60].

### **3. YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN TANIMI**

Bu çalışma altı hafta süreli, bipolar bozukluk I ya da II tanılı, ötimik ya da manik/hipomanik hastalarda valproatın tek başına kullanıldığı, tedavi öncesi ve sonrası olayla ilişkili potansiyellerin incelendiği bir araştırmadır. Adı geçen ilaç açık etiketli olarak kullanıldı. İlaç kullanımı açısından kontrol grubu yoktu. Ancak elektrofizyolojik incelemeler için çalışmaya bir de sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler bilgilendirilmiş olur imzalayarak çalışmaya katıldılar.

#### **3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME ve ÖLÇÜM ARAÇLARI:**

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (Akıl Hastalıklarının Tanısal ve İstatistiksel Sınıflandırması, Dördüncü Baskı) [21]:* Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından oluşturulmuş, psikiyatrik hasarlıkların tanı ölçütleridir.

*Structured Interview for DSM-IV (SCID-I) (DSM-IV İçin Yapılandırılmış Görüşme [61]* DSM-IV tanı ölçütlerinin tüm birinci eksen bozukluklar için ayrıntılı ve belli bir akış içerisinde sorgulandığı görüşmedir. Yaşam boyu ve şu anki durumu sorgular. Yaklaşık 2-3 saat sürer.

*Young Mani Ölçeği (YMÖ) [62]*

Geçerli ve güvenilir Türkçe örneği [63] kullanılmıştır: Mani şiddetini ölçmek için geliştirilmiş 11 maddelik ve bir ölçektir. Alınabilecek en yüksek puan 60 olup, genelde araştırmalarda mani şiddeti için 12 ya da 15 ve üzerinde, iyilik halinin tanımlanması için yedi ve altındaki puanlar anlamlı olarak değerlendirilir (Bkz. Ek 1).

*Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-21 (HAM-D 21) [64]:*

Geçerli ve güvenilir Türkçe yapılandırılmış görüşmesi [65] kullanılmıştır. Depresyon şiddetini ölçmek için geliştirilmiş, dar ve genişletilmiş biçimleri olan bir ölçektir. Bu çalışmada 21 maddelik olanı kullanılmıştır (HAM-D 21). HAM-D 21 ile alınabilecek en yüksek puan 66, genelde araştırmalarda depresyon şiddeti için 12 ya da 15 ve üzerinde, iyilik halinin tanımlanması için yedi ve altındaki puanlar anlamlı olarak değerlendirilir (Bkz. Ek 2).

*Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI-BP) (Klinik Genel İzlenim-KGİ-BP) [66]:*

Hastalığın şiddetini genel olarak değerlendirmeyi amaçlayan bir ölçektir (Bkz. Ek 3).

*UKU yan etki ölçeği [67]:*

Psişik, nörolojik, otonomik alanlarda ve bunların dışında “diğer”başlığı altında çok sayıda belirtiyi tek tek sorgulayarak “mümkün değil”, “mümkün”, “muhtemel” biçiminde ilaçla ilişkisinin belirlenmesini sağlayan bir ölçektir (Bkz. Ek 4).

### **3.3. KATILIMCILAR**

Çalışmaya DSM-IV ölçütlerine göre 20 bipolar bozukluk tanılı, ilaç kullanmamakta olan hasta ve 20 yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açışından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü alındı.

#### **3.3.1.Hasta grubu:**

Çalışmaya aşağıdaki koşullara uyan hastalar alındı:

- SCID-I yapılandırılmış görüşmesi ile DSM-IV tanı ölçütlerine göre Bipolar I ya da II tanısı almış olmak;
- Hastalığın manik/hipomanik döneminde ya da ötimide olmak;
- 18-65 yaş arasında olmak;
- En az iki haftadır benzodiazepinler dışında herhangi bir psikotrop ilaç almıyor olmak. Ayrıca elektrofizyolojik kayıt yapılmasından önceki son 24 saat içerisinde benzodiazepin de almamış olmak;
- Mani/hipomani dönemi için YMÖ puanı 15 ve üzerinde; ötimi dönemi için yedi puan ve altında olmak;
- Hangi dönemde olursa olsun HAM-D 21 puanı yedi ve altında olmak;
- Ötimik hastalar için en az dört haftadır ötimide olmak;
- Bipolar bozukluk dışında DSM-IV’e göre (DSM-IV referansı ekle) başka bir birinci eksen psikiyatrik eş tanısı olmamak;
- Tarama sırasında fizik muayene, rutin biyokimyasal ve hematolojik, endokrinolojik incelemeler, elektrokardiyogram ile kontrol altına alınamamış herhangi bir tıbbi hastalığı olmadığı gösterilebilmiş olmak.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı.

- Gebe kalmayı planlayan, ya da halen gebe olan, emziriyor olan kadın hasta olmak;
- Valproata duyarlılığı olmak;
- Son 2 hafta süresince aktif alkol ya da madde kullanımı olmak, ya da son bir ay içerisinde alkol ya da madde bağımlılığı ölçütlerini karşılıyor olmak;

- Karma dönem sergiliyor olmak;
- Herhangi bir DSM-IV (ref ekle) birinci eksen eş tanısı almış olmak;
- Kontrol altına alınmamış renal, hepatik, tiroid, kardiyak ya da hematolojik sorunu olmak;
- Nörodejeneratif hastalığı olmak;
- Epilepsi varlığı;
- Beyin ameliyatı geçirmiş olmak.

Çalışmayı erken sonlandırma ölçütleri şunlardı:

- Ötimik bir hastanın YMÖ puanının 15 ya da daha yukarisına ulaşması (manik kayma);
- Ötimik bir hastanın HAMD-21 puanının 15 ya da yukarisına ulaşması (depresif kayma) ;
- Manik/hipomanik hastanın çalışmaya alındığı sıradaki YMÖ puanında çalışma süresi içerisinde %25 ya da daha fazla artış olması;
- Hastanın çalışma süresi içerisinde özkıyım düşüncesi/planı geliştirmesi.
- İlaça aşırı duyarlılık gelişmesi ya da UKU yan etki ölçeği ile belirlendiği üzere ilaca tahammülsüzlük olması.

Çalışmanın herhangi bir noktasında hasta olurunun çekebilir ve çalışmadan çıkabilirdi.

Manik/hipomanik hastalar için temel klinik gidiş belirleyicileri YMÖ puanları idi. Bu hastalarda tedaviye yanıt ölçütü YMÖ puanlarında en az %50 azalma olması, remisyona girmeleri (iyileşme) ölçütü ise YMÖ'de sekiz ve daha az puan almaları idi.

Hastaların 10'u DSM-IV ölçütlerine göre ötimik, 10'u ise manik/hipomanik dönemde idi.

### 3.3.2. Sağlıklı gönüllüler:

SCID yapılandırılmış görüşmesi ile şu anda ya da geçmişte herhangi bir birinci eksen psikiyatrik hastalığı olmadığı saptanan ve alınan öykü, fizik muayene ve gerek görülmesi durumunda laboratuvar inceleme ile herhangi bir kontrol edilememiş tıbbi hastalığı olmadığı saptanan bireyler sağlıklı gönüllü olarak çalışmaya kabul edildi.

### 3.3.3. Çalışma süreci:

Tüm klinik değerlendirmeler Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri AD ayaktan hizmet biriminde gerçekleştirildi.

*Hasta grubu:* Tarama görüşmeleri ve fizik, laboratuvar incelemelerinde çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalar ilk elektrofizyolojik değerlendirmeye alındılar (0. gün). Kayıtlamanın ardından aynı gün valproat tedavisi günde 1000 mg, gece yatmadan önce bir

defada 500 mg'lık tabletlerden iki adet olmak üzere başlandı. İlk iki hafta gerekli olursa ek olarak benzodiazepin kullanımına izin verildi. Sonrasında yalnızca valproat kullanımına izin verildi. Birinci, üçüncü ve altıncı haftalarda karaciğer fonksiyon testleri, serum valproat düzeyleri izlendi. Valproat dozu serum ilaç düzeyi terapötik aralıkta (50-100 µg/ml) kalacak biçimde klinisyen tarafından ayarlandı. Hastalar altı hafta boyunca haftada bir klinik değerlendirme amacıyla görüldü. Bu görüşmelerde DSM-IV'e göre belirti taraması yapıldı, YMÖ, HAM-D ve KGİ puanlamaları yinelendi. Yan etki olup olmadığı denetlendi. Altı haftanın sonunda aynı elektrofizyolojik incelemeler yinelendi (Bkz. Ek 5).

Ana klinik gidiş ölçümleri YMÖ ve HAM-D 21 puanları idi. Manik/hipomanik hastalarda yanıt YMÖ puanlarında en az %50 azalma, remisyon YMÖ puanının 8 ya da altında olması durumu olarak tanımlandı.

Çalışma süresince klinik görüşme ile DSM-IV'e göre depresyona kaymış ve HAM-D puanlamasında 15 ya da yukarısında puan almış olmak, YMÖ puanında ilk güne göre %25 ya da daha fazla artış göstermek ya da valproatı tolere edememek ilgili hastanın çalışma dışı bırakılma nedenleri idi.

*Sağlıklı gönüllüler:* Tarama görüşmesinin ardından ilk elektrofizyolojik kayıtları alınan gönüllüler altı hafta sonra yeniden aynı incelemeye alındılar. Sağlıklı bireylerden de ikinci kez kayıt alınmasının nedeni hastalardaki ikinci çekimde elde edilen verilerin testi öğrenme ve alışmaya ikincil olma olasılığını dışlayabilmektir.

### **3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER**

#### **3.4.1. Kayıt koşulları:**

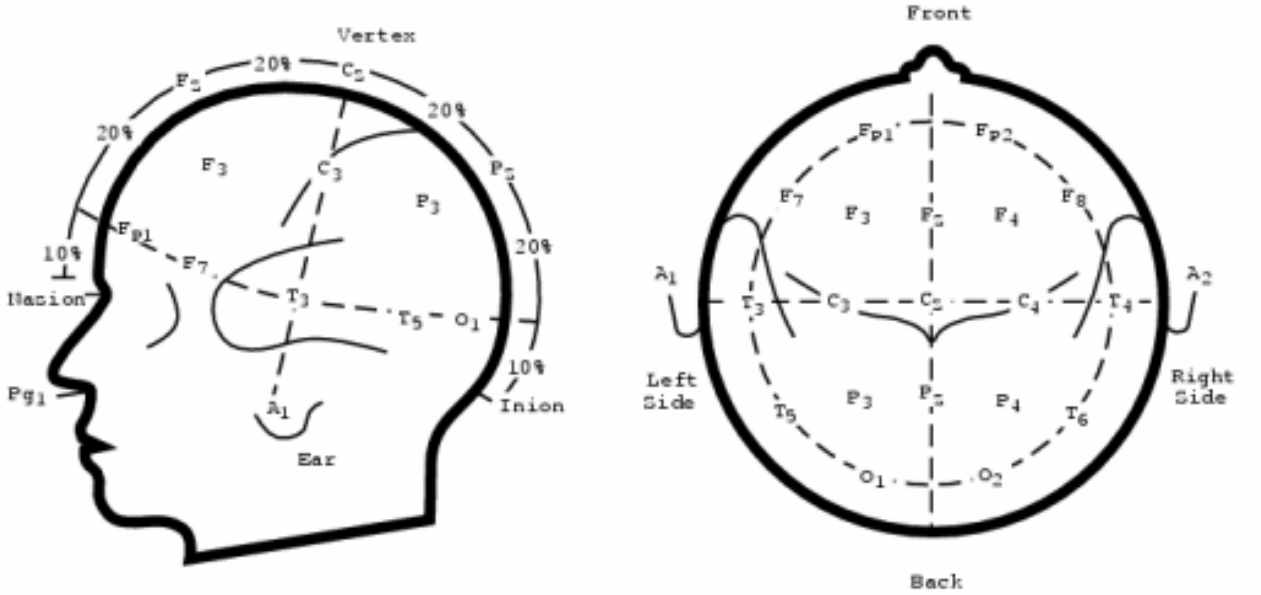
Ölçümler ve sonrasındaki işlemler Dokuz Eylül Üniversitesi Beyin Dinamiği Araştırmaları Merkezi ve Biyofizik AD araştırma laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Katılımcılar işlemin ayrıntıları hakkında bilgilendirildiler, kayıt süresince olabildiğince hareket etmemeleri ve göz kırpmamaya özen göstermeleri istendi. Ardından işlemin gerçekleştirildiği yalıtılmış odaya alındılar. Kayıt boyunca kayıt yapan çalışmacılar bilgisayar sistemlerinin yer aldığı bitişik odada idiler. Katılımcılarla iletişim iki oda arasındaki ses bağlantısı ve kayıt odasındaki hoparlör aracılığıyla sürdürüldü. Kayıt odasındaki kamera aracılığıyla katılımcılar izlendi.

Ölçüm odası elektromanyetik alan etkilerini en aza indirecek biçimde Faraday Kafesi ile örülü, duvarlarının akustik malzeme ile kaplanması sayesinde ses yalıtımı sağlanmış bir ortamdır. Kayıt sırasında oda loş ışıkla aydınlatıldı, katılımcılar karşısında ışık uyarını veren ekran olacak biçimde oturur konumda idiler. Katılımcıların göz hareketleri elektrookülografi (EOG) kaydı ile izlendi ve kayıt sonrasında bu hareketlerden etkilendiği saptanan gürültülü kayıtlar off-line ayıklandı.

### 3.4.2. Kayıt için kullanılan araç ve yöntemler:

Kayıtlama için katılımcının baş çeper ölçümüne uyan büyüklükteki kep (ECI: Electro-Cap Electro System) kullanıldı. Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla ölçüm yapıldı. Kep ile saçlı deri arasında iletkenlik elektro jel ile sağlandı. Elektrotların bağlanacağı yeri temizlemek için de alkollü pamuk ve abrasiv krem uygulandı.

Ag/Ag Cl elektrotların bağlantısı uluslararası Jasper 10/20 sistemine [68.] göre gerçekleştirildi (Şek. 1). Elektrot konumları frontal bölgede Fz, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, santralde Cz, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, parietal bölgede P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, temporal bölgede T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>, oksipital bölgede O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, göz artefaktları için EOG ve Matlab uyarı kanalları (trigger) ana şema olarak uygulandı (A1+A2) ortak referans alınarak elektrotlar kulak memesine bağlandı.



Şekil 1. Jasper 10/20 sistemine göre elektrot yerleşimi.

<http://www.dcc.uchile.cl/~peortega/abi/images/thumb-sc08.png> adresinden edinilmiştir.

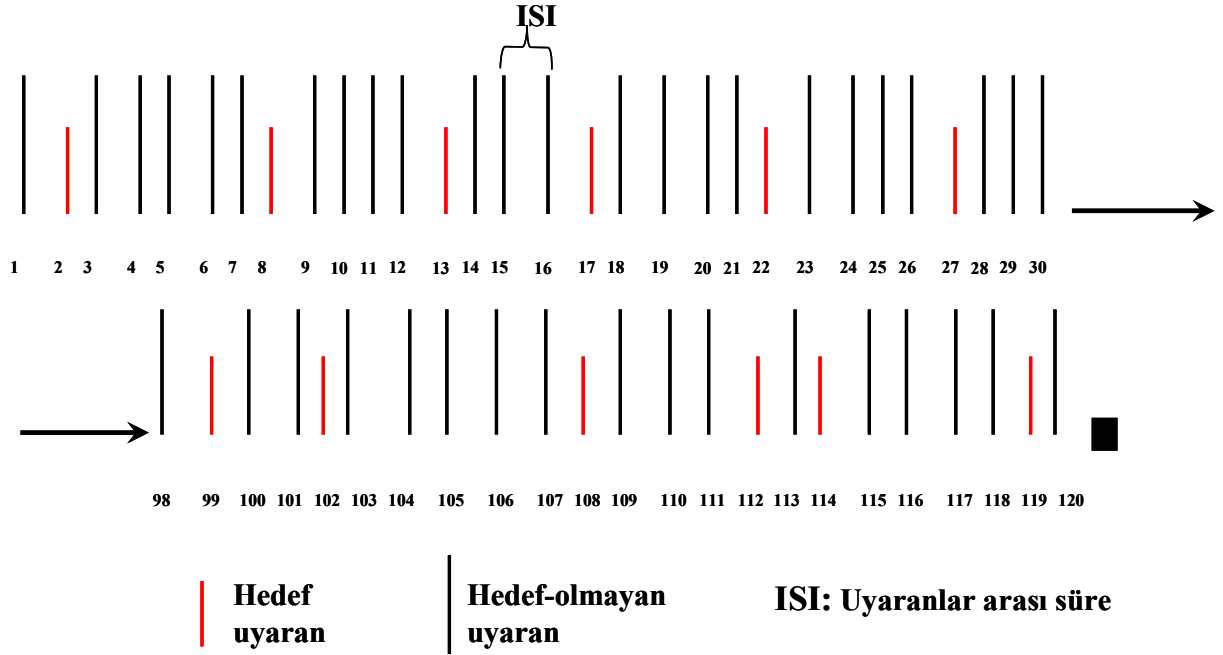


EEG Nihon Kohden 10 kanal Analog EEG (EEG-7410K) ve Nihon Kohden 32 kanal dijital EEG (Neurofax/CA-0051) cihazları aracılığıyla kaydedildi. National Instruments PCI-6025 E I/O, BNC kutusu ve SCSII bağlantı aracı, Braindata-Ver 3.25 (16 kanallı) EEG-ERP ve MATLAB yazılım ortamı kullanıldı. EEG on-line, 512 Hz örnekleme hızıyla kaydedildi. Toplam kayıt süresi 2000 ms idi, bunun 1000 ms'si uyaran öncesi bazal süreye karşılık geliyordu. EEG kayıt ve analiz cihazları eş zamanlı olarak çalıştı. Bu sistemde analog kağıt 15 mm/sn hızda kayıyordu ve zaman sabitesi 0.3 idi. Elektrot empedansı 5 k $\Omega$  altında olacak biçimde ayarlandı.

### **3.4.3. Ölçüm ve kullanılan paradigma:**

Altmış süpürüm (sweep) gözler açık, 60 gözler kapalı konumda spontan EEG kayıtlamasının ardından görsel uyaran kullanılarak P300 odd-ball paradigması uygulandı. Görsel uyaran 10 msn r/f hızında, 1 sn süreli olarak ekrandan verildi. Standart ve sapma gösteren olmak üzere iki tür görsel uyaran uygulandı. Standart uyaran 35 cd/cm<sup>2</sup> parlaklığında basit ışık, sapmalar ise %20 daha az parlak nitelikte ışık idi. Sapkın uyaran hedef uyaran idi. Uygulamalarda hedef uyaran bir dizi standart uyaran arasına rasgele gömülmüş olarak geldi. Standart uyarının gelme olasılığı 0.80 iken hedef uyarının gelme olasılığı 0.20 idi (Şek. 2). Katılımcılardan hedef uyaran üzerine odaklanmaları ve kaç hedef uyaran verildiğini saymaları istendi. Kayıt sonunda verilen hedef uyaran ile katılımcının saydığı hedef uyaran arasındaki fark hesaplanarak hedeften ne kadar saptığı belirlendi.

Uyarılmış potansiyeller (UP) tek süpürümler halinde ölçülür ve bilgisayarın belleğine kaydedilir. Süpürümler Fourier dönüşümüne uğratılır. Uyaran sonrası güç spektrumuna bakılarak dijital filtrelerin frekans sınırları belirlenir. Yapılacak işleme göre süpürümlerin frekansa yönelik filtreleri elde edilir. Bu aşamada seçilmiş uyarılma potansiyellerin amplitud frekans karakteristikleri (AFK) hesaplanır. AFK'daki frekans sınırlarına göre ortalaması alınmış (averajlanmış) uyarılma potansiyellerine dijital filtre uygulanır. Böylece olaya ilişkin potansiyellerin (OİP) frekans bileşenleri o özel denemeye katılan kişi için hesaplanır. Son olarak her bireyden elde edilen uyarılma potansiyellerinin genel ortalaması elde edilir. Bu işleme de büyük ortalama (grand average) denilir. Bu çalışmada da her bireyin ortalaması alınmış olaya ilişkin osilasyon sonuçları ve grubun genel ortalaması ilgili frekans aralıklarında ölçüldü.



**Şekil 2. Odd-ball paradigmasında uyarınların verilme biçimi.** Standart (hedef olmayan) uyarın  $35 \text{ cd/cm}^2$  parlaklığında basit ışık, sapmalar (hedef uyarın) ise %20 daha az parlak nitelikte ışık idi. Sapkın uyarın hedef uyarın idi. Uygulamalarda hedef uyarın bir dizi standart uyarın arasına rasgele gömülmüş olarak geldi. Standart uyarının gelme olasılığı %80 iken hedef uyarının gelme olasılığı % 20 idi.

Averaj alma işleminden önce göz hareketi ya da göz kırpmadan kaynaklanan parazit içeren bölümler off-line teknikle ayıklandı. Her bir bireyde hedef uyarına ait ortalama ve büyük ortalamalar her bir elektrod için hesaplandı. Veriler belirlenmiş frekans bantları için dijital olarak filtrelendi.

#### 3.4.3.1. Amplitud frekans karakteristikleri ve dijital filtreleme

Filtreleme, kullanılan filtrelerin frekans sınırları içerisindeki osilatuar bileşenlerin zaman akışının görselleştirilmesini sağlar. Dijital filtrenin elektronik filtreye olan üstünlüğü faz kayma karakteristiklerine yol açmaz.

Önce, amplitud frekans karakteristiklerin sayısal değerlendirmesi  $X_n$  kesikli zaman dizisi olmak üzere ( $X_n = X(nDt)$ ,  $T = ((N-1)Dt)$  formunun Fast Fourier Transform'u (FFT) uygulanarak yapıldı. Bun durumda  $X_n$ 'nin  $Y_k$ 'sının Fourier dönüşümü:

$$Y_k = Y(\omega_k) = \sum_{n=0}^{N-1} X_n \exp(-i2\pi N^{-1}nk); \quad \omega_k = 2\pi k T^{-1}$$

olmaktadır ve bu formülde  $Y_k = a_k + ib_k$  geometrik ortalamaları amplitud spektrumuna karşılık gelen karmaşık Fourier katsayılarıdır. Araştırmaya konu olacak frekanslar amplitud frekans karakteristiklerinin (AFK) incelenmesiyle belirlendi ve dijital filtreleme için frekans aralıkları tanımlandı. Filtre sınırları birçok frekans penceresinin kesme frekansına göre seçildi. Sonra ortalamaları alınmış OİP'lerin AFK'ları görsel hedef uyaran süresince saçlı deride seçici olarak dağılmış olan frekansların belirlenmesi için kullanıldı. Veriler değerlendirilirken ötimik hastalarda delta, manik/hipomanik hastalarda ise alfa ve beta yanıtları en öne çıkan değişiklikleri sergiledikleri için seçildiler. Her bir katılımcının her bir bölge için AFK'lerinin ortalamaları üzerinden büyük ortalamalar hesaplandı. Tepe noktasından diğer tepe noktasına dek en yüksek genlik seçilmiş olan frekanslar için osilatuar yanıt olarak tanımlandı ve sonra her bir katılımcı için delta (0.5-3.5 Hz), beta (18-30 Hz) and alpha (8-13 Hz) frekans ortalamaları ölçüldü. Tepe noktasından tepe noktasına en geniş değeri elde edebilmek amacıyla delta yanıtı için 0-1000 ms, beta yanıtı için 0-300 ms, alfa yanıtı için 0-500 ms zaman penceresi kullanıldı.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS hazır programı kullanılarak yapıldı. görsel odd-ball paradigmasına verilen seçilmiş frekans bantlarına (alfa, beta, delta) ait en yüksek tepe noktası yanıtlarının tedavi öncesi ve sonrası koşullarda beyindeki dağılımının ve şiddetinin birbirleriyle ve kontrollerinkiyle farklılığını sınamak için yinelenen ölçümler ANOVA (Repeated measures ANOVA) kullanıldı. İlaçsız ve ilaçlı durum ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Mani/hipomani grubunda en yüksek tepe noktası beta yanıtlarının saptanması için 0-300 msn, alfa yanıtları için 0-500 msn; ötimi grubunda delta yanıtları için 0-1000 msn zaman aralığı seçildi. olgu grupları (hasta ve sağlıklı gönüllü) olgular arası faktör (between subjects), frekans (alfa, beta), elektrot yerleşimi [frontal ( $F_3$ - $F_4$ ), santral ( $C_3$ - $C_4$ ), temporal ( $T_3$ - $T_4$ ), parietal ( $P_3$ - $P_4$ ), oksipital ( $O_1$ - $O_2$ )], beyin yarı küresi [sol ( $F_3$ ,  $C_3$ ,  $T_3$ ,  $T_5$ ,  $P_3$ ,  $O_1$ ), sağ ( $F_4$ ,  $C_4$ ,  $T_4$ ,  $T_6$ ,  $P_4$ ,  $O_2$ )] de aynı olgu grubu içi (within subjects) faktör olarak alındı. Sonucu değerlendirmede Greenhouse-Geisser düzeltilmiş

p-değerleri kullanıldı. Alfa, beta ve delta yanıtlarının aynı grup içi (within subjects-tedavi öncesi ve sonrası) ve gruplar arası (between subjects-hasta ve sağlıklı kontroller) ileri (post-hoc) analizleri için sırasıyla Wilcoxon ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Mani/hipomani grubunda YMÖ puanlarındaki altı hafta süresince oluşan değişikliğin anlamlılığı da yinelenen ölçümler ANOVA kullanılarak sınıandı. Hafta faktörü olgular içi (within subjects) faktör idi. Her bir hafta YMÖ puanları arasındaki farkın anlamlılığının ölçümü için Wilcoxon testi kullanıldı. Eksik verileri için son gözlemin ileriye taşınması (last observation carried forward: LOCF) işlemi kullanıldı. Hastalarda tedavi sonrası elektrofizyolojik parametrelerle YMÖ puanı değişimi arasındaki ilişkinin anlamlılığını sınamak için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Aynı test hastaların tedavi öncesi ve sonrası hedef uyaran sayısını saptamada yaptıkları hata sayısı ile YMÖ puanlarındaki değişimin ne ölçüde ilişkili olduğunun saptanması için de kullanıldı. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hedef uyaran sayısını saptamada yaptıkları hata sayısının birbiriyle ve kontrollerinkiyle karşılaştırılmasında Wilcoxon ve Mann Whitney U testleri kullanıldı.

## **4. BULGULAR:**

### **4.1. ÖTİMİK HASTA GRUBUNA AİT BULGULAR**

#### **4.1.1. Klinik bulgular:**

Tedavi öncesi veriler 10 hasta ve yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş 10 sağlıklı gönüllüden elde edildi. Altı haftalık çalışma süresinin son haftasında bir hastada manik kayma geliştiği için bu hasta ve bir adet eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüye ilişkin veriler değerlendirme dışı bırakıldı. Ötimideki hastaların 6'sı kadın, 4'ü erkek idi. Beşi bipolar bozukluk I, beşi de bipolar bozukluk II tanısı aldı. Yaş ortalamaları (ortalama yaş  $\pm$  SS)  $37.60 \pm 12.16$  idi. Hastalık başlangıç yaşı ortalama ( $\pm$  SS)  $22.20 \pm 4.96$  idi. Hastalık ortalama ( $\pm$  SS)  $16.23 \pm 12.90$  yıldır sürmekte idi. Hastalar önceden ortalama ( $\pm$  SS)  $11.10 \pm 13.21$  adet hastalık dönemi geçirmiş idi. Ortalama ( $\pm$  SS)  $96.05 \pm 133.89$  haftadır ötimide idiler, ortalama ( $\pm$  SS)  $44.44 \pm 110.95$  haftadır hiçbir psikotrop ilaç kullanmamışlardı (Tablo 4).

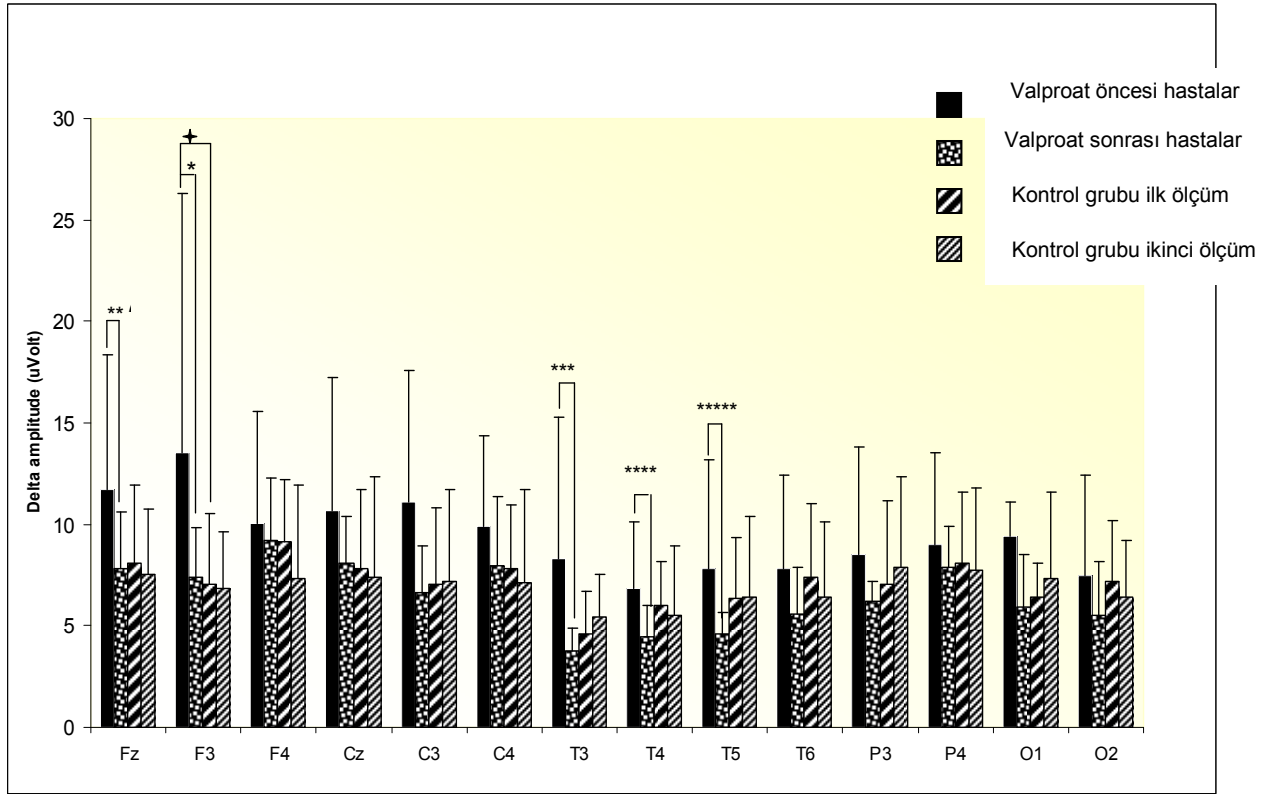
**Tablo 4. Ötimik hastaların klinik özellikleri (VPA: Valproat; SS: Standart Sapma; s: Sayı)**

	<b>Tanı s</b>	<b>Dönem s</b>	<b>Cinsiyet s</b>
	Bipolar I 5	Ötimi 10	Kadın 6
	BipolarII 5		Erkek 4
	En az	En fazla	Ortalama $\pm$ SS
<b>Yaş</b>	26	60	$37.60 \pm 12.16$
<b>Hastalık başlangıç yaşı</b>	16.00	32.00	$22.20 \pm 4.96$
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	1.58	39.25	$16.23 \pm 12.90$
<b>Önceden geçirilmiş toplam hastalık dönemi sayısı</b>	1.00	45.00	$11.10 \pm 13.21$
<b>Ötimide olma süresi (hafta)</b>	5.00	328.00	$96.05 \pm 133.89$
<b>İlaçsız olma süresi (hafta)</b>	4.00	340.00	$44.44 \pm 110.95$

#### 4.1.2. Osilatuar yanıtlar:

4.1.2.1. *Tedavi öncesi/başlangıç:* Ötimi grubu için seçilmiş olan delta (0.5-3.5 Hz) frekans yanıtlarının hasta ve kontrollerde beynin farklı bölgelerinde birbirinden anlamlı ölçüde farklı olduğu görüldü (yineleyen ölçümler ANOVA F: 3.156; p: 0.046). Yanıtlarda hasta ya da sağlıklı gruplarının beynin farklı yarı kürelerindeki dağılımları arasında anlamlı farklılık vardı. (F: 8.249, p: 0.010). İleri karşılaştırmalar hastaların (s = 10) tüm kanallarda sağlıklı kontrollere (s = 10) göre daha yüksek genlikli delta yanıtları olduğunu gösterdi (Şek.1). Gruplar arasındaki farklılık sol frontal lobda (F3) istatistiksel anlamlılığa ulaştı. (hasta F3 yanıtı:  $13.56 \pm 12.77$   $\mu$ Volt; sağlıklı kontrol F3 yanıtı:  $7.05 \pm 3.83$   $\mu$ Volt; tek yönlü z: -1,85 p: 0.032).

4.1.2.2. *Tedavi sonrası /ikinci değerlendirme:* Sol (F3) delta yanıtı altı haftalık valproat monoterapisi sonrasında anlamlı ölçüde azaldı ve kontrollerinkine benzer düzeylere indi. (Şek. 3 ve Şek. 4). Hasta grubunda santral frontal (Fz), sol anterior temporal (T3), sol posterior temporal (T5) ve sağ anterior temporal (T4) delta yanıtları da tedavi sonrasında öncesine göre önemli ölçüde azaldı (Şek. 3 ve Şek. 5). Sağlıklı gönüllülerde altı hafta arayla yapılan iki ölçüm arasında delta aktivitesi açısından bir fark yoktu.



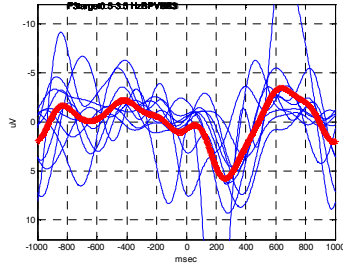
**Şekil 3. Ötimik durumdaki hasta ve yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerin ilk ve ikinci ölçümde görsel hedef uyarana verdikleri delta (0.5-3.5 Hz) yanıtlarının beyin farklı bölgelerine göre dağılımı:** İlaç öncesi hasta grubunda delta amplitüdüleri sağlıklı kontrollere göre tüm elektrotlarda yüksekti. Bu yükseklik sol frontal (F3) elektrotta istatistiksel anlamlılığa ulaştı ( $\dagger$  z: -1,85; p: 0.032). Altı haftalık valproat uygulamasının ardından hastaların hedef uyarana verdikleri delta yanıtları tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında santral frontal (Fz; \*\* z: -2.073; p: 0.038), sol frontal (F3; \* z:-2.192; p: 0.027), sol anterior temporal (T3; \*\*\* z: -2.429; p: 0.012), sol posterior temporal (T5; \*\*\*\*\* z: -2.547; p: 0.008) ve sağ anterior temporal (T4; \*\*\*\*\* z: -2.547; p: 0.008) bölgelerde anlamlı derecede azalmıştı.

SOL FRONTAL (F3) BÖLGEDE HEDEF GÖRSEL UYARANA DELTA (0.5-3.5 Hz)  
YANITLARININ ORTALAMA VE BÜYÜK ORTALAMALARI

Hasta grubu

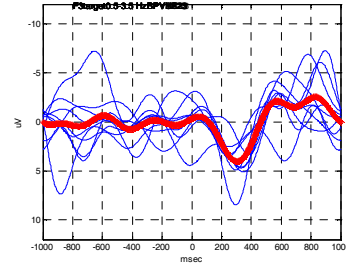
(s\* =10)

Valproat öncesi



(s = 9)

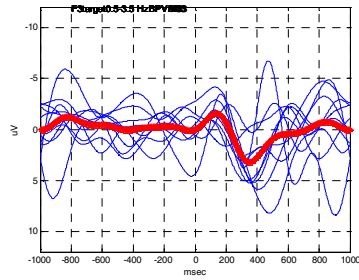
Valproat sonrası



Sağlıklı kontroller

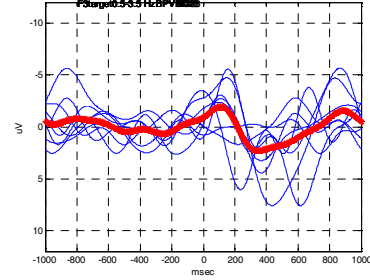
(s = 10)

İlk kayıt



(s = 9)

İkinci kayıt



**Şekil 4. Hastalarda valproatla tek başına tedavi öncesi ve sonrası sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak sol frontal (F3) elektrot delta (0.5-3.5 Hz) yanıtı:** İnce mavi çizgiler her bir kişinin tüm süpürümlerinin ortalama değerlerini, kalın kırmızı çizgi ise tüm deneklerin ortalamalarının ortalamasını (büyük ortalamayı) göstermektedir. Tedavi öncesi hasta grubunda delta yanıtı büyük ortalaması kontrollerinkinden anlamlı olarak yüksekti (p: 0.032). Aynı yanıt altı haftalık valproatla tek başına tedavi ardından tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldı. (p:0.027). \*s: Sayı

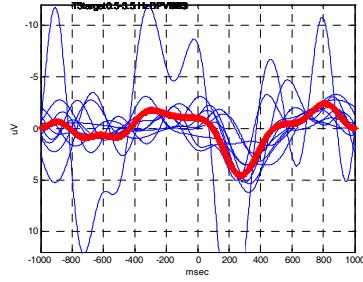


## SOL ANTERİÖR TEMPORAL (T3) BÖLGEDE HEDEF GÖRSEL UYARANA DELTA (0.5-3.5 Hz) YANITLARININ ORTALAMA VE BÜYÜK ORTALAMALARI

Hasta grubu

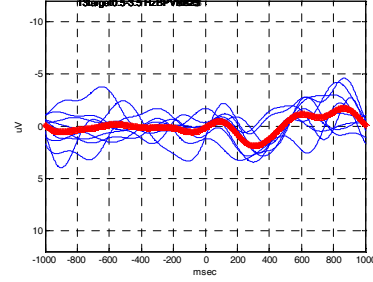
(s\* = 10)

Valproat öncesi



(s = 9)

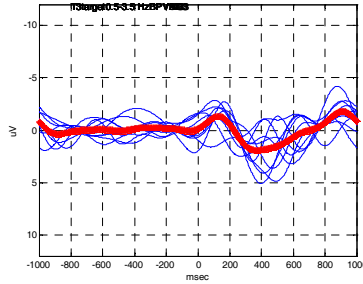
Valproat sonrası



Sağlıklı kontroller

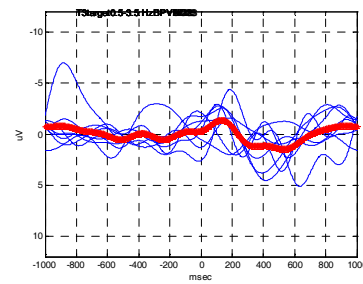
(s = 10)

İlk kayıt



(s = 9)

İkinci kayıt



**Şekil 5. Sol anterior temporal elektrotta (T3) hedef görsel uyarana delta (0.5-3.5 Hz) yanıtı:** Delta genliği hasta grubunda valproat tedavisinden sonra, öncesine göre önemli ölçüde azaldı (p: 0.011) ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bir yanıt sergiledi (p: 0.023). Tedavi öncesi hastalarla sağlıklı kontroller arasında sol temporal bölge delta yanıtı arasında anlamlı fark yoktu. \*s: Sayı

### 4.1.3. Davranışsal veriler:

Denek tarafından kayıt sonunda bildirilen hedef uyarın sayısı ile ilgili ne kadar yanlış yapıldığı bu çalışmanın davranışsal verisi olarak tanımlandı. Bu yanlış, kayıt sırasında gönderilen hedef uyarın sayısı ile, denek tarafından sayılmış olan hedef uyarın sayısı

arasındaki farktır. Hasta grubunda ortalama hedef uyaran sayı yanlışı valproatla tedavi öncesi ( $2.25 \pm 2.96$ ) ve sonrası ( $2.44 \pm 2.50$ ) sağlıklı kontrollerin ilk ( $0.5 \pm 1.27$ ) ve ikinci ( $0.22 \pm 0.44$ ) ölçümlerine göre değişmez biçimde yüksek idi. Tedavi öncesi yapılan yanlışı sayısı açısından iki grup arasındaki fark anlamlılık göstermezken, ikinci ölçümde kontrollerin hata sayısı azalınca hastalarla kontrollerin ortalama hata sayıları arasındaki fark hastaların aleyhine anlamlı düzeyde büyüdü (z: -2.368; p: 0.035).

## 4.2. MANİK/HİPOMANİK HASTA GRUBU BULGULARI

### 4.2.1. Klinik bulgular:

Akut hastalık dönemi içinde olan grupta altı hasta manik, dört hasta hipomanik idi. Bu hastaların dördü kadın, altısı erkek idi. Yedisi bipolar bozukluk I, üçü bipolar bozukluk II tanısı aldı. Bu hastaların yaş ortalaması ( $\pm$  SS)  $37.80 \pm 14.05$  idi. Grup orta ve şiddetli hastalık gidişi gösteren hastalardan oluşmuştu. Hastalık başlangıç yaşı ortalama ( $\pm$  SS)  $30.30 \pm 13.54$  idi. Hastalık ortalama ( $\pm$  SS)  $7.49 \pm 7.56$  yıldır sürmekte idi. Hastalar önceden ortalama ( $\pm$  SS)  $4.67 \pm 2.69$  adet hastalık dönemi geçirmiş idi. Ortalama ( $\pm$  SS)  $64.67 \pm 53.96$  gündür mani/hipomanide idiler. Çalışmaya alındıkları sıradaki YMÖ puanları (ortalama  $\pm$ SS)  $29.40 \pm 8.90$  idi. On hastadan sekizi ortalama ( $\pm$  SS)  $159.63 \pm 270.19$  haftadır hiçbir psikotrop ilaç kullanmamışlardı, iki hasta daha önce hiçbir ilaç kullanmamıştı (drug naive) (Tablo 5). Tüm hastaların el tercihi sağ idi.

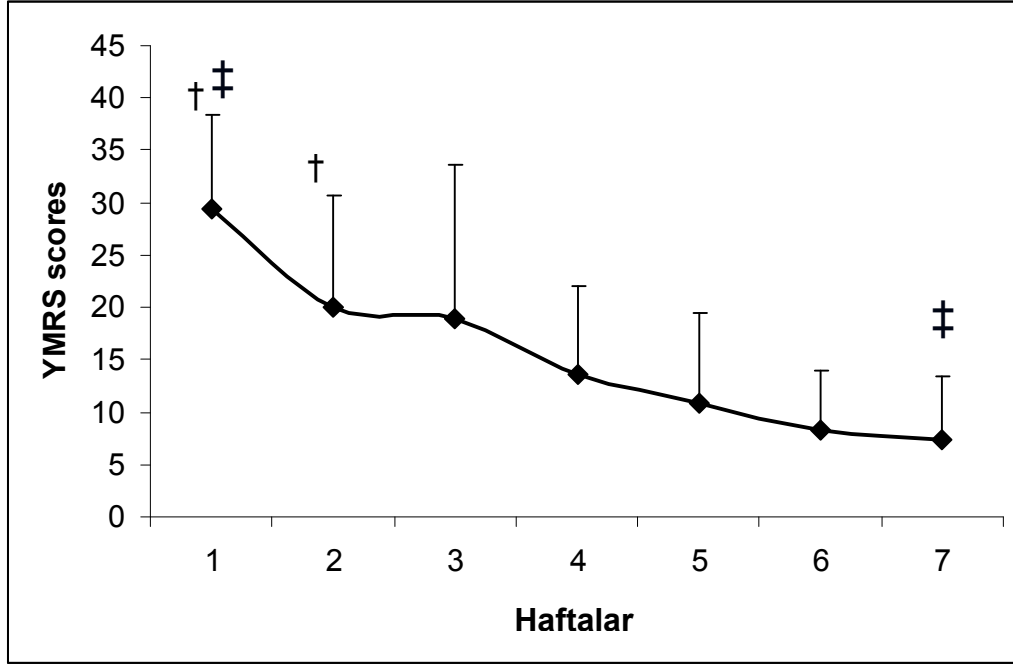
On hastadan dokuzu altı haftalık tek başına valproat tedavi sürecini tamamladı. Bir hasta üçüncü haftada olurluğunu çektiği için çalışma dışı kaldı. Bu hastayla birlikte onunla eşleşmiş olan sağlıklı gönüllünün ikinci değerlendirme verileri de değerlendirme dışı bırakıldı. Altı haftalık çalışma süresince erişilen ortalama ( $\pm$  SS) günlük valproat dozu  $1029.13 \pm 131.82$  mg (doz aralığı: 875.00-1375.00 mg) idi. Ortalama ( $\pm$  SS) valproat serum düzeyi  $84.08 \pm 15.08$   $\mu$ g/ml (aralık 59.40-107.15  $\mu$ g/ml) oldu. Yani serum valproat düzeyleri terapötik aralıkta idi. Beş hastada ilk iki hafta içerisinde valproata ek olarak benzodiazepin kullanımı gerekti. Lorazepam yeğlenen ilaç olup, 1-7.5 mg/g aralığında kullanıldı. Bir hastada o sırada piyasada lorazepam bulunamadığı için klonazepam 2-4 mg/g aralığında kullanıldı. Üçüncü haftadan itibaren benzodiazepin kullanılmadı.

Yinelenen ölçümler ANOVA, altı haftalık tedavi sürecinde YMÖ puanlarında anlamlı bir azalma olduğunu gösterdi (s = 10, LOCF; F: 7.78; p:0.003). Başlangıç YMÖ puanı ortalamasına ( $\pm$  SS) ( $24.40 \pm 8.90$ ) göre anlamlı azalma ilk haftada başladı (birinci hafta

ortalama YMÖ puanı:  $20.10 \pm 10.54$ ) (z: -2.81; p: 0.005) ve anlamlılık altı hafta boyunca sürdü. Ortalama başlangıç puanı ( $24.40 \pm 8.90$ ) ile altı hafta sonu ortalama YMÖ puanı (s = 10, LOCF;  $11.10 \pm 13.18$ ) arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (z:-2.60; p:0.009) (Şek. 6). Çalışma sonunda çalışmayı tamamlayan dokuz hastadan sekizi YMÖ puanlarında %50 ya da daha fazla azalma gösterdi. Yani tedaviye yanıt verdi. Bu hastalardan da dördü remisyon ölçütünü ( $YMÖ \leq 8$ ) karşıladı.

**Tablo 5. Manik/hipomanik hastaların klinik özellikleri (VPA: Valproat; YMÖ: Young Mani Ölçeği; SS: Standart Sapma; s: Sayı)**

	<b>Tanı</b>	<b>s</b>	<b>Dönem</b>	<b>s</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>s</b>
	Bipolar I	7	Mani	6	Kadın	4
	BipolarII	3	Hipomani	4	Erkek	6
		En az		En fazla		Ortalama $\pm$ SS
<b>Yaş</b>		24.00		60.00		$37.80 \pm 14.05$
<b>Hastalık başlangıç yaşı</b>		18.00		60.00		$30.30 \pm 13.54$
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>		0.17		26.00		$7.49 \pm 7.56$
<b>Önceden geçirilmiş toplam hastalık dönemi sayısı</b>		1.00		10.00		$4.67 \pm 2.69$
<b>Mani/hipomanide olma süresi (gün)</b>		15.00		190.00		$64.67 \pm 53.96$
<b>İlaçsız olma süresi (hafta) (n = 8)</b>		2.50		804.00		$159.63 \pm 270.19$
<b>Başlangıç YMÖ puanları</b>		15.00		43.00		$29.40 \pm 8.90$



**Şekil 6. Altı haftalık tedavi sürecinde Young Mani Ölçeği (YMÖ) puanları.** Puanlar ilk haftadan başlamak üzere anlamlı düzeyde azalma gösterdi. Çalışmanın sonundaki ortalama YMÖ puanı başlangıç puanına göre anlamlı düzeyde azalmıştı (yinelene ölçümler ANOVA;  $p:0.003$ ). (†:  $p: 0.005$ ; ‡:  $p: 0.009$ ).

#### 4.2.2. Osilatuar yanıtlar

##### 4.2.2.1. Genel bakış:

0-300 msn zaman aralığında en yüksek tepe noktası beta yanıt genliği (amplitud) ve 0-500 msn zaman aralığında alfa yanıt genliği ilaçsız ve ilaçlı koşullar için ayrı ayrı yinelene ölçümler ANOVA kullanılarak değerlendirildi.

4.2.2.1.1. *Tedavi öncesi / ilk değerlendirme:* Yinelene ölçümler ANOVA farklı frekans bant yanıtları (alfa, beta;  $F: 11.02$ ,  $p: 0.004$ ) ve bunların elektrot yerleşimine göre dağılımı ( $F: 5.69$ ;  $p: 0.006$ ) arasında anlamlı fark olduğunu gösterdi. Her iki frekans bandında her yerleşim bölgesi için hasta ya da kontrol grubuna ait olmak yanıt üzerinde anlamlı etkiye sahipti (frekans  $\times$  yerleşim yeri  $\times$  grup  $F: 3.67$ ;  $p: 0.031$ ). Yani hasta ve kontroller her iki frekans bandında da farklı beyin bölgelerinde birbirinden anlamlı derecede farklı yanıt veriyorlardı.

4.2.2.1.2. *Tedavi sonrası/ikinci değerlendirme:* Bu üçlü anlamlı ilişki tedavi sonrası kayboldu. Farklı yerleşimdeki alfa ve beta yanıtları hala birbirinden anlamlı düzeyde farklı iken (yerleşime göre  $p: 0.049$ ; frekansa göre  $p: 0.001$ ), bölgeler arası alfa ya da beta

yanıt farklılığında hasta ya da kontrol grubuna ait olmak artık anlamlı bir etkiye sahip değildi. (p: 0.021).

Yineleyen ölçümler ANOVA testinde çıkan bu anlamlı farklılıklar nedeniyle alfa ve beta frekans yanıtlarının her biri farklı yerleşim bölgeleri ve tedavi öncesi, sonrası durum için ileri analize alındı.

*4.2.2.2. Alfa (8-13 Hz) yanıtları:* Beynin farklı bölgelerinde alfa yanıtları arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığı bu bölgelerin alfa yanıtı yüksekliği açısından ikili olarak Wilcoxon testi ile karşılaştırılması ile araştırıldı. Farklı bölgeler arası çok sayıda ikili karşılaştırma yapıldığı için, istatistiksel anlamlılığı temsil eden 0.05 p değerinin karşılaştırma sayısına bölünmesiyle elde edilen 0.008 p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

*4.2.2.2.1. Tedavi öncesi / ilk değerlendirme:* Sağlıklı bireylerde alfa yanıtları posterior temporal ( $T_{5-6}$ ), parietal ( $P_{3-4}$ ) ve oksipital ( $O_{1-2}$ ) bölgelerde frontal ( $F_{3-4}$ ) ve anterior temporal ( $T_{3-4}$ ) bölgelere göre anlamlı düzeyde daha yüksek idi.  $F_{3-4}$  alfa ve  $T_{5-6}$ ,  $P_{3-4}$  ve  $O_{1-2}$  alfa yanıtları arasındaki farkın p değerleri sırasıyla: 0.000, 0.000, 0.000 idi.  $T_{3-4}$  alfa yanıtlarına karşı  $P_{3-4}$  ve  $O_{1-2}$  alfa yanıtları arasındaki farkın p değerleri sırasıyla 0.005 ve 0.001 idi.

Hasta grubunda fronto-oksipital alfa yanıt farklılığı görülmedi. Bunun nedeni hastaların kontrollerinkine benzer frontal alfa yanıtı göstermelerine karşın ( $F_{3-4}$  hasta:  $2.93 \pm 1.38$   $\mu$ Volt;  $F_{3-4}$  kontrol:  $2.36 \pm 0.84$   $\mu$ Volt), oksipital alfa yanıt ortalamalarının ( $4.28 \pm 1.64$   $\mu$ Volt) kontrollerinkinden ( $5.32 \pm 2.47$   $\mu$ Volt) daha düşük olmasıydı (Şek. 7). Ancak, hasta ve sağlıklıların oksipital alfa yanıtları arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Kontrollerinkine benzer biçimde hastaların da anterior temporal bölge alfa yanıtları posterior temporal, parietal ve oksipital alfa yanıtlarına göre anlamlı düzeyde daha küçük idi ( $T_{5-6}$ ,  $P_{3-4}$  ve  $O_{1-2}$ 'ye karşı  $T_{3-4}$  p değerleri arasındaki farkın anlamlılığı sırasıyla 0.004, 0.000 ve 0.007 idi) (Şek. 8).

*4.2.2.2.2. Tedavi sonrası / ikinci değerlendirme:*

Hasta ve sağlıklı gruplarda alfa davranışı ters yönde oldu. Hastalarda tedavi sonrası alfa yanıtları belli bölgelerde istatistiksel anlamlılığa ulaşır biçimde azalırken, sağlıklı bireyler ikinci ölçümde oksipital bölge dışındaki tüm bölgelerde yer yer istatistiksel anlamlılık taşıyan artmış alfa yanıtı gösterdiler.

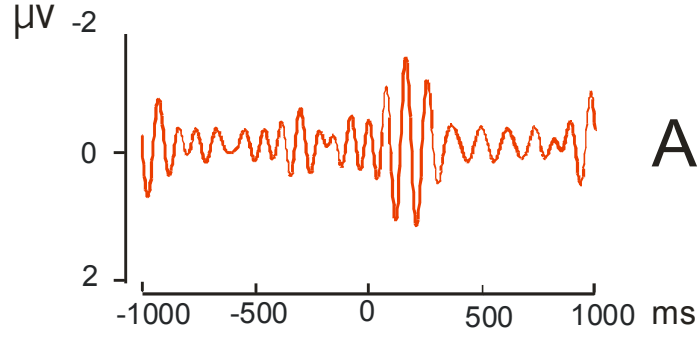
Altı haftalık valproat monoterapisinin ardından hastaların oksipital bölge alfa yanıtlarında ( $3.06 \pm 1.42$   $\mu$ Volt) tedavi öncesine ( $4.28 \pm 1.64$   $\mu$ Volt) göre anlamlı düzeyde bir

düşme oldu (p: 0.027) (Şek. 6). Tedavi sonrası oksipital alfa yanıtı kontrollerin ikinci ölçümde sergiledikleri oksipital alfa yanıtlarından ( $4.15 \pm 1.36 \mu\text{Volt}$ ) da anlamlı derecede düşük idi (p: 0.022). Oysa ki sağlıklı bireylerde iki ölçüm arasında oksipital alfa yanıtları bir farklılık göstermedi. Hastalarda tedavi sonrası anterior temporal ( $T_{3-4}$ ) alfa yanıtları ( $1.96 \pm 0.72 \mu\text{Volt}$ ) da hem tedavi öncesi değerlerine göre ( $2.62 \pm 1.08 \mu\text{Volt}$ ) anlamlı ölçüde azalmış (p: 0.038), hem de kontrollerin ikinci ölçüm alfa yanıtlarından ( $3.13 \pm 1.27 \mu\text{Volt}$ ) anlamlı düzeyde düşük idi (p: 0.003). Tedavi sonrası posterior temporal ( $T_{5-6}$ ) alfa yanıtları da ( $2.98 \pm 1.68 \mu\text{Volt}$ ) kontrollerin ikinci ölçüm yanıtlarına göre ( $4.90 \pm 3.90 \mu\text{Volt}$ ) anlamlı derecede daha düşük idi (p: 0.047). Aradaki fark, kontrollerin  $T_{5-6}$  yanıtlarında ikinci ölçümde ortaya çıkan fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artıştan kaynaklanıyordu idi (Şek. 7). Önceden de belirtildiği gibi sağlıklı bireylerde oksipital bölge dışındaki tüm bölgelerde alfa yanıtı ikinci ölçümde artma eğilimi gösterdi. Bu artış frontal ( $F_{3-4}$  ilk ve ikinci ölçümler:  $2.36 \pm 0.84$  vs  $4.01 \pm 1.48 \mu\text{Volt}$ ; p: 0.000) ve santral bölgelerde ( $C_{3-4}$  ilk ve ikinci ölçümler:  $3.39 \pm 1.21$  vs  $4.23 \pm 1.68 \mu\text{Volt}$ ; p: 0.048) istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Hasta grubunda bu bölgelerde alfa yanıtları tedavi öncesi ve sonrası farklılık göstermedi.

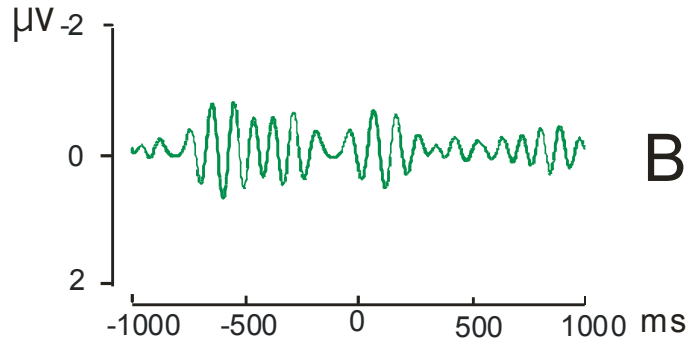
Hasta grubundaki istatistiksel anlamlılık gösteren alfa yanıt değişiklikleri ile YMÖ puanlarındaki düşüş arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

## O<sub>2</sub> Alpha (8-13 Hz)

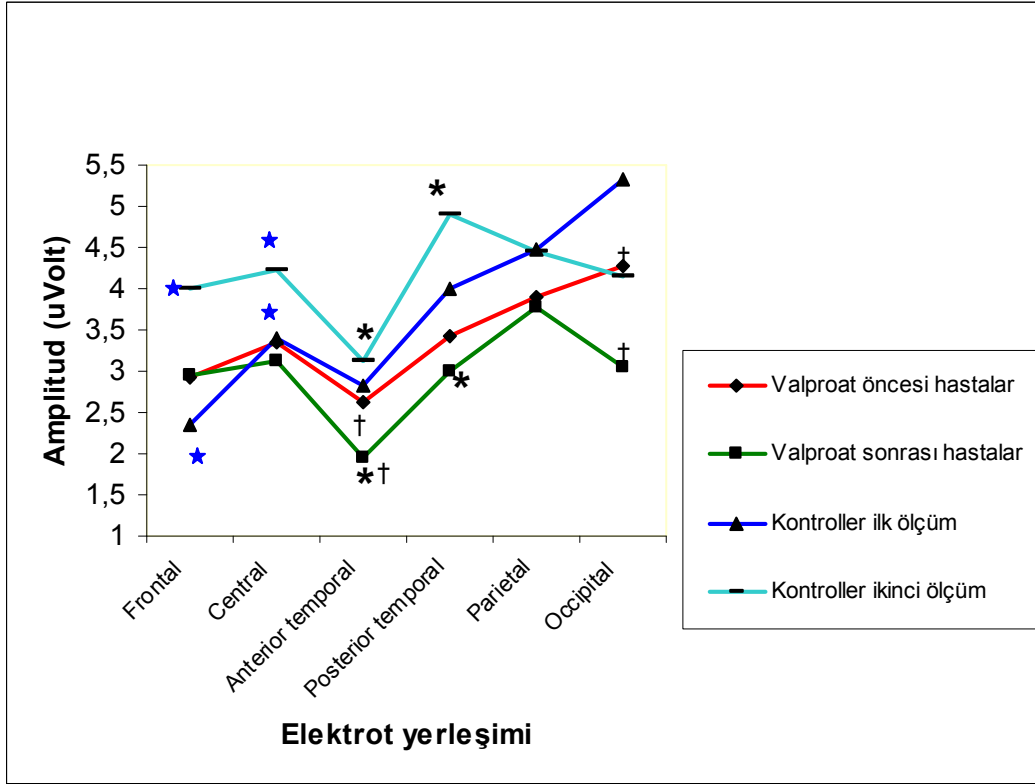
Valproat öncesi hastalar  
s\* = 10



Valproat sonrası hastalar  
s = 9



**Şekil 7. Manik/hipomaik hastalarda sağ oksipital (O<sub>2</sub>) alfa (8-13 Hz) yanıtı:** (A) Valproat tedavisi öncesi; (B) Valproat tedavisi sonrası A grafiği 10, B grafiği 9 hastanın süpürüm ortalamalarının büyük ortalamasını temsil etmektedir. Tedavi sonrası oksipital alfa yanıtı tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma gösterdi. \*s: Sayı



† : Hasta grubunda tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p \leq 0.05$ )

★ : Kontrol grubunda ilk ve ikinci ölçümler arasında anlamlı artış ( $p \leq 0.05$ )

\*: İlaçlı hastalarla kontroller arasında ikinci ölçümde anlamlı fark ( $p \leq 0.05$ )

**Şekil 8. Manik/hipomanik hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası tüm elektrotlarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı ALFA (8-13 Hz) yanıtları.** Burada elektrot yerleşim yerleri sağ ve sol yarı küreleri temsil edecek biçimde sunulmaktadır. Tedavi öncesi/ilk ölçüm posterior alfa yanıtları hasta grubunda kontrollere göre daha düşük iken frontal alfa yanıtı gruplar arası farklılık göstermedi. Valproatla tedavi sonrası oksipital alfa yanıtları hastalarda daha da azaldı. Tedavi sonrası temporal bölge yanıtları da hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük idi. Sağlıklı gönüllülerin frontal alfa yanıtları ikinci ölçümde artmış iken hastalarda tedavi sonrası frontal alfa yanıtında bir değişiklik saptanmadı.

#### 4.2.2.3. Beta (18-30 Hz) yanıtları:

4.2.2.3.1. *Tedavi öncesi / ilk değerlendirme:* Hastalarda frontal ( $F_{3-4}$   $3.47 \pm 1.67$   $\mu$ Volt) ve oksipital ( $O_{1-2}$ :  $3.82 \pm 2.47$   $\mu$ Volt) bölgelerde diğer bölgelere göre daha yüksek beta yanıtları görülürken sağlıklı bireylerin beta yanıtları tüm elektrot yerleşimlerinde benzer

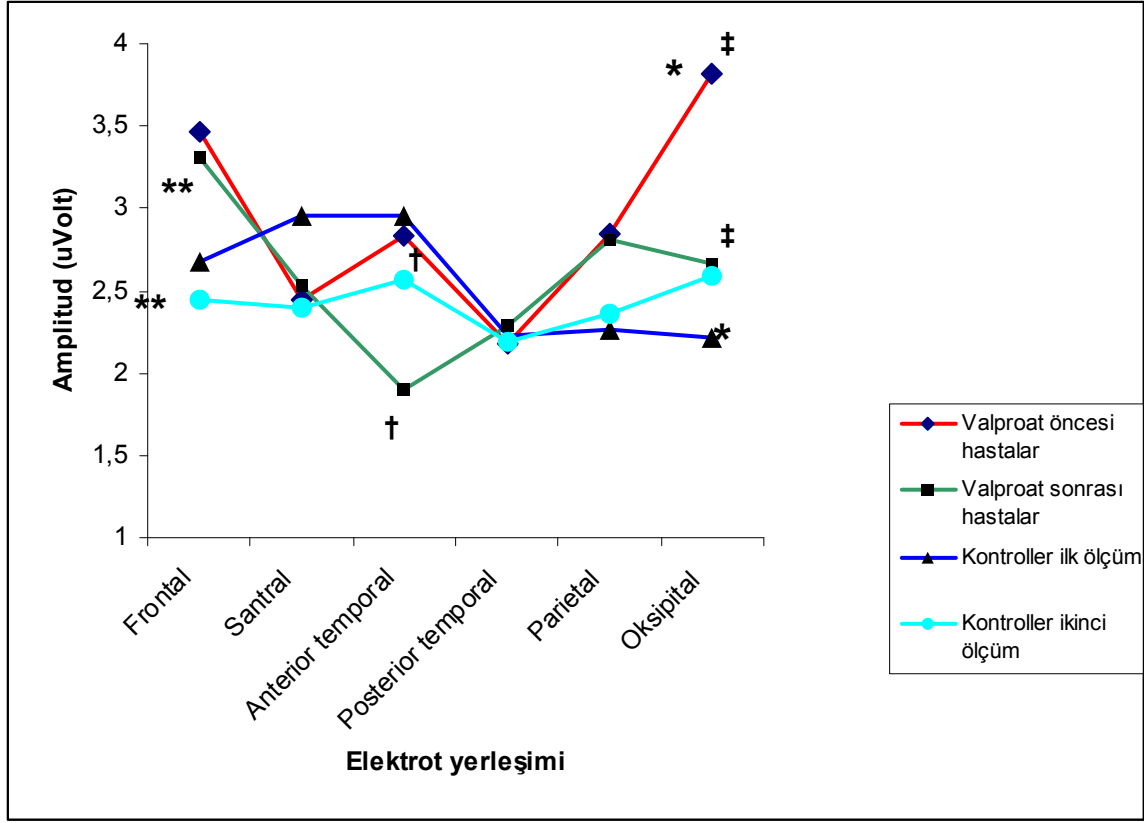


şiddette idi (Şek. 9). Hastaların ortalama oksipital beta yanıtları ( $3.82 \pm 2.47 \mu\text{Volt}$ ) sağlıklı kontrollerinkinden ( $2.21 \pm 1.31 \mu\text{Volt}$ ) anlamlı düzeyde yüksek idi (p: 0.014) (Şek. 8).

4.2.2.3.2. *Tedavi sonrası / ikinci değerlendirme:* Altı haftalık tek başına valproat tedavisi sonrası oksipital beta yanıtı tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalarak ( $2.67 \pm 1.13 \mu\text{Volt}$ ) (p: 0.009) sağlıklı kontrollerin ikinci ölçümde sergiledikleri ortalama oksipital beta yanıtlarına ( $2.59 \pm 0.62 \mu\text{Volt}$ ) benzer düzeylere indi. Sağlıklı kontrollerin ikinci oksipital beta yanıtlarında ikinci ölçümde çok ılımlı bir artış olmakla birlikte, bu artışın herhangi bir istatistiksel anlamı yoktu. (Şek.9 ve 10). Hasta grubunda anterior temporal ( $T_{3-4}$ ) beta yanıtları da tedavi öncesine göre ( $2.83 \pm 1.56 \mu\text{Volt}$ ) tedavi sonrasında ( $1.90 \pm 0.57 \mu\text{Volt}$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (p: 0.038). Tedavi sonrası hastaların frontal beta yanıtlarında herhangi bir değişiklik olmadığı halde, ikinci ölçümde kontrollerin frontal beta yanıtlarında ortaya çıkan çok ılımlı azalmaya bağlı olarak iki grup frontal beta yanıtları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye geldi. (Hasta ve kontrollerde  $F_{3-4}$  beta yanıtları sırasıyla:  $3.31 \pm 1.05$  vs  $2.44 \pm 0.90 \mu\text{Volt}$ ; p: 0.010).

Hasta grubunda tedavi öncesi oksipital alfa/beta oranı ( $\alpha / \beta_{\text{hasta}}$ : 1.12) kontrollerinkine göre ( $\alpha / \beta_{\text{kontrol}}$  : 2.40) düşük idi. Bunun nedeni hastalarda kontrollerinkine göre oldukça yüksek olan oksipital beta yanıtı idi. Tedavi sonrası bu oran hasta grubunda ( $\alpha / \beta_{\text{hasta}}$ : 1.14) benzer idi . Çünkü oksipital beta yanıtı önemli ölçüde azalırken beraberinde alfa yanıtında da önemli ölçüde bir azalma olmuştu. Oysa ki kontrol grubunda bu oran ikinci ölçümde düştü ( $\alpha / \beta_{\text{kontrol}}$  : 1.60). Çünkü kontrollerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmasa da, oksipital alfa azalırken beta artmıştı.

Hasta grubunda tedavi sonrasında görülen YMÖ puanlarındaki değişiklik ile oksipital ve anterior temporal alfa ve beta yanıtlarında görülen değişiklik arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.



†: Hasta grubunda tedavi sonrası öncesine göre anlamlı azalma ( $p \leq 0.038$ )

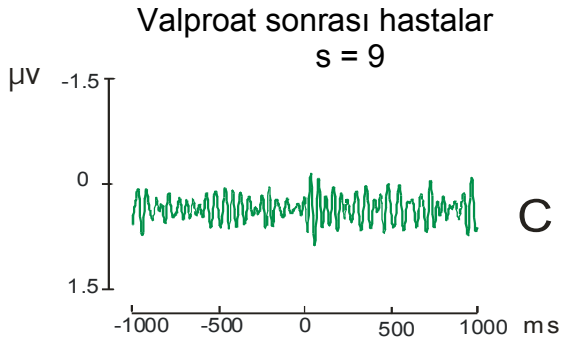
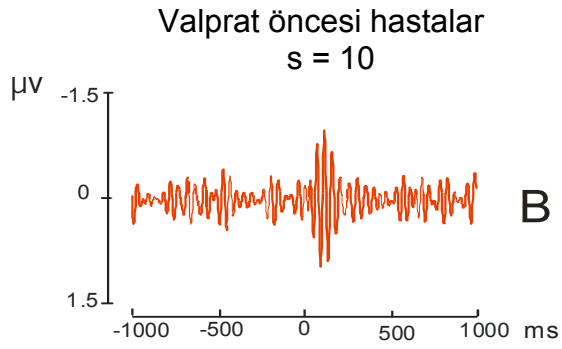
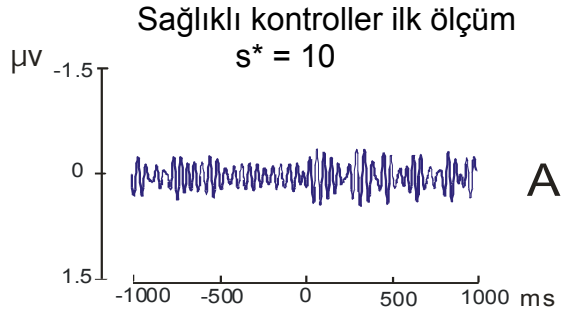
‡: Hasta grubunda tedavi sonrası öncesine göre anlamlı azalma ( $p \leq 0.009$ )

\*: Tedavi öncesinde hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark ( $p \leq 0.014$ )

\*\* : İkinci ölçümde hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark ( $p \leq 0.010$ )

**Şekil 9. Manik/hipomanik hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası tüm elektrotlarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı BETA (18-30 Hz) yanıtları.** Burada elektrot yerleşim yerleri sağ ve sol yarı küreleri temsil edecek biçimde sunulmaktadır. Hasta grubunda tedavi öncesi oksipital beta yanıtları kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Altı haftalık valproat ile tek başına tedavinin ardından oksipital beta yanıtı anlamlı biçimde azaldı ve sağlıklı kontrollerinkine benzer düzeylere indi. Anterior temporal ( $T_3-T_4$ ) beta yanıtları da valproat tedavisi sonrası önemli derecede azaldı.

## Beta (18-30 Hz) O<sub>2</sub>



**Şekil 10. Mani/hipomani grubunda üç farklı koşulda sağ oksipital (O<sub>2</sub>) BETA (18-30 Hz) yanıtları:** A) Sağlıklı kontroller (s = 10); B) Tedavi öncesi hastalar (s = 10); C) Tedavi sonrası hastalar (s = 9). Grafikler her bir grupta olguların süpürüm ortalamalarının büyük ortalamasını temsil etmektedir. Hastalardaki tedavi sonrası yanıt tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma gösterdi. \*s: Sayı

#### 4.2.3. Davranışsal veriler:

Hastaların hedef uyararı sayarken yaptıkları yanlış sayısı ( $8.30 \pm 8.42$ ) tedavi öncesi dönemde kontrollerin yanlış sayılarından ( $0.70 \pm 1.89$ ) anlamlı derecede daha fazla idi ( $p:0.011$ ). Tedavi sonrası yapılan ortalama yanlış sayısı ( $\pm SS$ ) ( $1.67 \pm 0.56$ ) tedavi öncesine göre anlamlı derecede azdı ( $p:0.033$ ) ve sağlıklı kontrollerin ikinci ölçüm sırasında yaptıkları yanlış sayısından ( $1.78 \pm 2.68$ ) farklı değildi. Sağlıklı gönüllülerin iki ölçüm arasındaki yanlış sayıları arasındaki fark anlamlı değildi. Tedavi öncesi YMÖ puanıyla belirlenmiş olan belirti şiddeti ile yapılan yanlış sayısı arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Benzer biçimde hedef saymada yapılan yanlışlarla alfa ya da beta yanıt büyüklüğü arasında tedavi öncesi ya da sonrasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

## **5. TARTIŞMA**

Bu çalışmada bipolar bozukluğun farklı iki dönemini (ötimi ve mani/hipomani) yaşayan hastalarda görsel odd-ball paradigması uygulanarak olaya ilişkin potansiyeller tedavi öncesi ve sonrası sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışma, gerek osilatuar yanıtların incelenmiş olması, gerekse tedavi öncesi ve kontrollü bir tedavi sonrası bu incelemenin yapılmış olması açısından bir ilktir.

### **5.1. ÖTİMİK İLAÇSIZ HASTALAR**

Çalışmaya ötimi döneminde alınmış olan ilaçsız hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında görsel odd-ball paradigmasında hedef uyarana tüm beyinde yaygın, ama özellikle sol frontal bölgede anlamlı derecede yüksek genlikli delta (0.5-3.5 Hz) yanıtı gösterdiler. Bu, yüksek genlikli düşük frekans osilatuar yanıt altı haftalık valproat ile tek başına tedavinin ardından fronto-temporal bölgelerde anlamlı bir düşüş gösterdi.

Delta yanıtının sinyal yakalama ve karar verme ile ilgili olduğu düşünülmektedir [15]. Hedef uyarana yüksek delta yanıtı hastaların dikkati odaklama ve karara verme düzeneklerindeki inhibisyon yoksunluğu ile ilişkili olabilir. Bu tür bir inhibisyon yoksunluğu da hastalarda iyi oldukları dönemde bile dürtüsel yanıt verme eğilimine yol açıyor olabilir. Tüm bunların nedeni hastalıkla ilgili süregen bir patoloji olabilir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemiyle ötimik hastalarda bilişsel bir görevi gerçekleştirirken dürtüsel yanıt verme eğilimi olduğu ve kortikal aşırı uyarılmışlık halinin varlığı gösterilmiştir [69]. Dinlenim hali EEG'si de benzer biçimde bipolar bozuklukta kortikal hiperaktiviteye işaret etmektedir [59].

Tutuşma ve davranışsal duyarlılaşma modelleri de bipolar bozuklukta serebral uyarılabilirlikte artış olduğu doğrultusunda veriler sergilemiştir [70]. Merkezi yürütücü işlevlerin bütüncül çalışmasını (entegrasyonunu) sınyayan "iki-geri" testi sırasında fMRG ile ötimik bipolar hastalarda kontrollere göre bilateral frontal, temporal ve parietal aktivasyon azlığı, buna karşın sol presantral, sağ medial frontal ve sol supramarjinal giruslarda aktivite artışı saptanmıştır. Aynı çalışmada frontal loblardaki hipoaktif alanların yanı sıra küçük aktivite artış alanları da görülmüş, daha önce şizofrenide de rastlanmış olan bu bulgu yetersiz profrontal şebeke kullanımını düzeltmeye yönelik bir nöral strateji olarak yorumlanmıştır

[71]. Kullanılan görüntüleme yöntemi, uygulanan deney tasarımı ve hastalığın hangi döneminde uygulandığı frontal lob aktivasyonuna ilişkin azalma ve artış yönünde tutarsız veriler yol açmıştır. Ancak, yetersiz nöral döngüyü işler hale getirmek için abartılı çalışan destek bölgelerinin az çalışan bölgelerin hemen yanında yer alıyor olması akılcı bir yorum gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızdaki artmış frontal delta yanıtı ile uyumludur.

Abartılı delta yanıtının yansıra hastaların hedef uyaran sayısını saptamada kontrollere göre daha fazla hata yapmaları da dorsolateral prefrontal korteksin inhibisyon yetisindeki eksikliği ve kortikal aşırı uyarılmışlığın bir sonucu olabilir. İlk ölçümde hasta ve kontrollerin yaptıkları yanlış sayısı arasında istatistiksel anlamlılığın ortaya çıkmamış olması büyük bir olasılıkla olgu sayısının azlığı ve yüksek standart sapma ile ilişkiliydi. İkinci ölçümde sağlıklı bireyler hedef uyaran sayısında yaptıkları yanlış sayısını azaltırken, hastalar ikinci ölçümde de benzer sayıda yanlış yaptıkları için iki grup arasındaki fark açık olarak istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Sağlıklı bireylerin yanlışlarının azalması büyük bir olasılıkla testi öğrenmeye bağlı idi. Hastaların görevi öğrenmeleri sağlıklılarından daha uzun zaman alıyor olabilir. Delta yanıtındaki düzelmeyi beynin yanıt verebilirliğinde değişiklik olarak kabul edersek, hastaların öğrenme süreçlerinin düzelmesi, beynin yanıt verebilirliğindeki düzelmeden daha uzun zaman alıyor olabilir. Belki de beynin elektrofizyolojik yanıt verebilirliğinin davranışa yansiyabilmesi için altı haftadan daha uzun süreli ilaç kullanımı gerekiyor olabilir.

Hastalarda frontal bölgede anlamlılık düzeyine ulaşan delta yanıt artışının beyin sol yarısında ortaya çıkması, bipolar bozuklukta sol ventral prefrontal korteks aktivasyonunda saptanmış ve süreklilik gösteren bir işlev bozukluğuyla ilişkili olabilir [72]. Ventral prefrontal korteks dürtüsel yanıtın inhibisyonunda rol oynar [73].

## **5.2. MANİK/HİPOMANİK İLAÇSIZ HASTALAR**

Çalışmaya manik/hipomanik dönemde ilaç almamakta iken alınmış olan hastalar görsel odd-ball paradigması hedef uyarısına sağlıklı bireylerden şiddet ve yerleşim yeri olarak farklılaşmış alfa (8-13 Hz) ve beta (18-30 Hz) osilatuar yanıtları verdiler. Bu hastalar kontrollere göre ciddi ölçüde yüksek oksipital beta yanıtı geliştirdiler.

**5.2.1. Alfa yanıtları:** Hasta grubunda sağlıklılara göre farklı bir özellik gösterdi. Sağlıklılarda ortaya çıkan ve arka taraf alfa yanıtlarının ön tarafa göre daha yüksek oluşu hasta grubunda kaybolmuştu. Hastalarda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da oksipital alfa

yanıtı sağlıklılara göre daha düşüktü. İşitsel ve görsel uyarımlar alfa yanıtı ortaya çıkarırlar ve bilişsel hedefler P300'deki alfa yanıtlarını önemli ölçüde etkilerler [9]. Daha erken deneysel çalışmalar alfa üreten odakların tüm beyinde seçici bir dağılım gösterdiklerini, oksipital kortekste diğer bölgelere göre daha yoğun yerleşimli ya da sayıca daha fazla bulduklarını göstermiştir [74]. Sağlıklı kontrollerdeki oksipital alfa yanıt baskınlığı bu bulgularla uyumludur. Ancak, manik hastalar özellikle oksipital bölgede bu beklenen yanıt biçimini kaybetmiş gibi görünmektedirler. Alfa yanıtındaki ön-arka ilişkisinin bozulması bipolar bozukluğun manik döneminde beyin bütüncül çalışma düzeneklerinin bozulduğuna işaret eden bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bu açıdan çok önemli bir bulgudur. Deneysel alışma bulgularına dayanarak Başar [75] 10 Hz hareketinin beyindeki tüm ilişkilendirme (asosiyasyon) düzeneklerini pekiştirdiğini hipotezlemiştir. Buradan yola çıkararak alfa frekans bandı osilatuar aktivite beyin evrensel kodu ya da işlemcisi (operatör) olarak tanımlanabilir. Çalışmada uyguladığımız odd-ball paradigmasında hedef uyarımlı saymak gibi bir bilişsel görevi yerine getirirken hastalarda sağlıklılarınkinden daha düşük bir oksipital alfa yanıtının ortaya çıkması, yani ana işlemci aktivitenin yetersiz olması, manide beyin farklı yapıları arasındaki iletişim yetersizliğinin bir göstergesi sayılabilir.

**5.2.2. Beta yanıtımları:** Beta yanıtımları da iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdi. Hasta grubunda görülen anlamlı oksipital beta yanıtı artışı manide beyindeki bütüncül çalışma düzeneklerindeki bağlantı bozukluğunu kompanse etmek amacıyla ortaya çıkıyor olabilir. Beta (16-30 Hz) ve gamma (15-80 Hz) gibi biri daha düşük, diğer i yüksek hızlı osilasyonların beyin farklı bölgeleri arasında eş güdümlü çalışmanın koşullarını oluşturmaya yönelik çabasıyla özgül olarak ilişkili oldukları gösterilmiştir. [76]. Beyin farklı yanıt oluşturma modlarında gamma aktivitesinden beta aktivitesine geçmesi eksitatör sinaptik aktiviteyi pekiştirir. Projeksiyon nöronları arasındaki yineleyici eksitatör bağlantımların aktive olması da bu sinaptik aktivitenin sürmesini sağlar. Böylece, gammanın indüklediği eşgüdümlü birlikte ortaya çıkan beta osilasyonları beyin içinde eş güdümlü bir iletişimin varlığının ifadesidir [77].

Gerek timik, gerekse mani/hipomani dönemi içindeki hastalarda sağlıklı bireylerden farklılık gösteren olaya ilişkin osilatuar yanıtımların topografik dağılımı olaya ilişkin potansiyellerin çalışıldığı önceki çalışmalardan farklıydı. Bunun çeşitli nedenleri olabilir. Öncelikle kullanılan uyarımla, paradigmayla ve neyin ölçüldüğüne, ayrıca bunların hastalığın hangi döneminde yapıldığına (mani, depreyon, timi) dikkat etmek gerekir. İşitsel ve görsel uyarılmış potansiyellerin insanlarda çalışıldığı denemelerde uyarılmış potansiyel yanıtımlarının

topografi ve uyaran modalitesiyle doğrudan ilişkili olduğu, görsel ve işitsel uyaranların işlemlenmesinde farklı titreşim özelliklerine sahip nöral yapıların iş başında oldukları saptanmıştır [78]. Bu çalışmanın verileri, işitsel uyaran kullanmış olan daha erken çalışmaların tersine görsel uyaran kullanılarak elde edilmiştir. İşitsel uyaranla yapılmış diğer çalışmalarda santral ve temporal yerleşimli P300 latans [54], ya da genlik [55], ya da anterior yerleşimli P300 genlik değişiklikleri [56] olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ilaç etkisi olmaksızın, hastalığın iki farklı döneminde farklı frekans bantlarında ve farklı yerleşimde sağlıklılardan farklı osilatuar yanıtlar ortaya çıktığı görülmüştür. Tedavi öncesi dönemde ötimik hastalarda yaygın ama ağırlıklı olarak frontal, manik/hipomanik hastalarda ise oksipital yerleşimli değişiklikler hem uyaran modalitesinin, hem de hastalığın çalışılan döneminin farklı olmasıyla açıklanabilir. Alfa ve beta yanıtlarındaki değişiklikler manide bütüncül kognitif çalışma süreçlerindeki ciddi bir bozulmaya, ötimik hastalardaki artmış delta yanıtı da daha çok odaklanmış dikkat ve karar verme düzeneklerindeki bozulmaya işaret ederler. Psikotik özellikli hastaları incelemiş olan önceki çalışmalardan bu çalışmanın bir diğer farkı da hastaların hiç birinde psikotik belirti olmamasıdır. Öte yandan P300 ölçülmesiyle osilasyon çalışılması iki farklı yaklaşımdır. Osilatuar yanıtlar P300'ün yapı taşlarıdır, beyinde seçici ve işleve bağlı bir dağılım gösterirler. P300 yanıtı ise, uyarılmış ve delta ile gamma arasında değişen farklı EEG frekanslardaki osilasyonların üst üste çakışması (süperpozisyonu) ile oluşmuş bütün bir yapıdır [75].

Manide hem alfa, hem de beta yanıtındaki değişikliğin oksipital yerleşimli olması ilgi çekicidir. Özellikle fronto-limbik nöral döngüler ve prefrontal korteks aktivitesindeki değişikliklerden sıkça söz edilen bir hastalığın çekirdek sendromu olan manide öncelikli olarak oksipital yerleşimli bir aktivitenin saptanması görsel uyaran kullanılmasına bağlı olabilir. Fuster yürütücü işlev döngülerinde kortikal bir hiyerarşi olduğunu, kendine gelen uyaranları ileriye yönlendiren tek yönlü bir bağlantı korteksi olan görsel korteksin çoklu bağlantıları olan prefrontal kortekse projeksiyonları olduğundan bahseder. Frontal korteks de görsel kortekse bağlantılar gönderir [79]. Algı-eylem döngüsünün başlama noktası sensoriel kortektir. Yürütücü işlevin başlangıç noktasında aktivasyon değişikliğinin görülmesi manide eş güdümün en temel işlevlerde başladığının bir göstergesi olabilir.

Oksipital alfa yanıtındaki değişikliğin nedeni daha önce unipolar ve bipolar bozuklukta varlığı gösterilmiş olan düşük oksipital GABA aktivitesi olabilir [36]. Bipolar bozuklukta parietal ve oksipital kortekste incelmeye ilişkin de veri olup, bu incelmeye



hastalığıdaki görsel, uzamsal (visuo-spatial) nöropsikolojik işlevlerle ilişkilendirilmiştir [28]. Bu çalışmada hasta ve sağlıklı gruplarının oksipital alfa yanıtları arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması her iki grupta da az sayıda olgu ( $s = 10$ ) bulunmasından kaynaklanan tip II hata olabilir. Benzer bir çalışma deseninde daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı bireyin çalışılmasıyla aradaki fark daha anlamlı olarak gösterilebilir.

Sağlıklı kontroller ilkinden altı hafta sonra gerçekleşen ikinci çekimde frontal ve santral alfa yanıtlarında yükselme sergilediler. Bu büyük ölçüde öğrenmeye, uygulanan teste alışmaya bağlı olabilir. Çünkü alfa aktivitesi ile işleyen bellek arasında ve uzun süreli bellek engramları arasında sıkı bir ilişki vardır [9]. Hastalar ise tedavi sonrasına denk gelen ikinci çekimde benzer alfa yanıt artışı göstermediler. Bu nokta tedaviyle ilişkili olarak ilerleyen bölümlerde yeniden ele alınacaktır.

Kontrol grubunda birinci ve ikinci çekimlerde alfa ve beta yanıtları arasında karşılıklı ve kompanse bir ilişki vardı. Sağlıklılar ikinci ölçümde tersine dönmüş bir alfa beta ilişkisi sergilediler. Örneğin frontal bölgede alfa yanıtı artarken, beta yanıtı azaldı; oksipital bölgede ise tam tersine alfa azalırken beta arttı. Hastalarda ise tedavi sonrası yapılan ikinci çekimde böyle bir yanıt görülmedi. Bu da tedaviyle ilişkili olarak ileride tartışılacaktır.

### **5.3. TEDAVİ SONRASI BULGULAR:**

Altı haftalık valproat monoterapisi ardından mani dönemindeki hastaların oksipital beta yanıtları normal düzeye indi, ancak zaten düşük olan oksipital alfa yanıtı da tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde azaldı. Anterior temporalde hem alfa hem beta yanıtları, posterior temporal bölgede ise yalnız alfa yanıtı tedaviden sonra önemli derecede azalırken, frontal alfa yanıtlarında hiçbir değişiklik olmadı. Alfa ve beta yanıtlarındaki bu düşüşün iki nedeni olabilir. Biri mani şiddetindeki azalmanın, yani iyileşmenin doğrudan etkisi, diğeri ise kullanılan ilacın etkisi. İlaç etkisinden söz ederken de ilacın tedavi edici ve bozucu etkilerinin her ikisini de dikkate almak gerekir. Bu çalışmada altı hafta sonunda çalışmayı tamamlayan dokuz hastanın sekizinde mani şiddetinde %50'nin üzerinde bir azalma olmuştu. Hatta bunların yarısı da remisyona girmişti. Bu durumda hastalığın iyileşmesine bağlı bir osilatuar yanıt değişikliğinden söz edilebilir. Ancak, YMÖ puanlarındaki azalmayla alfa ve beta yanıtlarındaki düşüş arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Öte yandan ilaç olmaksızın kendiliğinden iyileşen bir maninin ardından da benzer EEG değişikliklerinin olma olasılığını

tümüyle dışlanamazdı. Bu olasılığı inceleyebilmenin tek yolu ise maninin kendiliğinden iyileşmesini beklemektir ki bu da etik nedenlerle yapılamayacak bir çalışmadır.

Bu çalışmada tedavi sonrası osilatuar alfa ve beta yanıtlarında ortaya çıkan değişiklikler kullanılan ilaca bağlı olabilir. Bipolar bozukluğun etiyopatogenezinde son zamanlarda en sık adından söz edilen nörotransmitter sistemi GABA/Glutamat sistemidir. Akut manide, beyinde ana uyarıcı sistem olan Glutamat/glutamin düzeylerinin dorsolateral prefrontal kortekste artmış olduğu gösterilmiştir [80].

Antikonvulsan özellikteki duygudurum dengeleyiciler glutamat salınımını azaltarak ya da membran depolarizasyonu yapmak suretiyle post-sinaptik uyarılabilirlikte azalmayı sağlayarak etki gösteriyor olabilirler [81]. Yüksek delta osilatuar yanıtında valproatla tedavi sonrası azalma görülmesi ilacın uyarıcı ve baskılayıcı (eksitatör ve inhibitör) nöronal iletim (nörotransmisyon) üzerindeki düzenleyici etkisine [82] ve glutamaterjik reseptör alttiplerini modüle edici etkisine [83] bağlı olabilir. Valproatın, medial prefrontal korteks piramidal nöronlarında uyarıcı aminoasitler üzerinde önemli bir modülasyon yapıcı etkisi olduğu gösterilmiştir [48]. Aynı zamanda NMDA glutamat reseptörlerinin aracılık ettiği nöral uyarılmışlık halini azaltır ve uyarılabilir membranlar üzerinde doğrudan uyarılabilirliği azaltıcı etki gösterir [45, 43].

Valproatın GABA/Glutamat sistemini modüle edici etkisi manideki abartılı oksipital beta aktivitesinin tedavi sonrası azalmasını açıklayabilir. Ancak eğer oksipital GABA yetersizliği alfa aktivitesinde bozulmaya yol açıyorsa ve beyin bağlantılarının onarımı için beta aktivitesi arttıysa, tedavi ile beta azalırken alfanın da sağlıklıların düzeylerine doğru yükselmesi beklenir. Tedavi sonrası oksipital alfanın daha da azalması ve frontal alfanın sağlıklılarda olduğu gibi hastalarda yükselememesi valproatın GABAerjik aktiviteye bağlı baskılayıcı etkisinden kaynaklanmış olabilir. Valproat etkisi altında olmasalardı belki de hastalarda da ikinci ölçümde alfa yanıtları yükselebilirdi. Eğer durum bu ise, kortikal hiperaktivitenin susturulması sırasında oksipital ve hatta frontal alfanın baskılanması valproatın istenmeyen bir yan etkisi olabilir. Ya da tersine, bu durum tümüyle iyileşme süreciyle ilişkili olup, alfadaki tedavi sonrası azalmanın nedeni, alfanın yükünü valproatın üstlenmesi, böylece beyinde alfa aktivitesine olan gereksinimin azalması olabilir. Hastalarda ikinci ölçümde frontal alfa yanıtının değişmeden kalması bipolar bozuklukta klinik düzelmeye rağmen süren bellek ve dikkat bozukluklarına ikincil öğrenme güçlüğü olabilir. Bu durumda bulgu ilacın etki ya da yan etkisi olmaktan çok hastalığın doğasıyla ilişkili olabilir.

Hastalığın her iki döneminde de valproat temporal yerleşimli aktivitede azalmaya yol açtı. Ötimiklerde delta, maniklerde alfa ve beta yanıtları altı haftalık valproat tedavisinden sonra önemli ölçüde azalmıştı. Bu durumda valproat diğer beyin bölgelerine göre temporal lob üzerinde daha özgül bir etki gösteriyor olabilir. İlacın diğer beyin bölgeleri üzerinde gösterdiği etki ise hastalığın dönemden döneme (mani-ötimi-depresyon) değişen ve altta yatan patofizyolojik süreçleriyle daha çok ilişkili olabilir.

Valproatın GABA/Glutamat sistemiyle bu denli ilişkili olmakla birlikte onun tüm etkilerini GABAerjik özellikleriyle ilişkilendirmek fazlasıyla indirgeyici bir yaklaşım olur. Valproatın dopaminerjik ve serotonerjik sistemler üzerindeki etkileri de ilacın gösterilmiş olan düzenleyici etkisine katkıda bulunuyor olabilir.

Bipolar bozuklukta önemli nöral döngülerde yapısal değişiklikler olduğu dikkate alındığında [4, 7], etkili bir tedavi sağlanabilmesi için nöronlara trofik ve nörokimyasal desteğin sağlanmasının önemi daha da anlaşılır bir hal alır. İlgili nöral döngülerde normal sinaptik bağlantıların yeniden oluşturulabilmesi ve sürdürülebilmesi sağlıklı bir kimyasal trafiğin oluşmasını ve sonuçta bilişsel ve affektif düzenlemeyi getirecektir. Hastalarda valproat kullanımıyla delta yanıtının normalleşmesi ilacın nöron koruyucu (nöroprotektif) ve nöral işlevleri düzeltici etkisinin bir göstergesi olabilir. Valproat nöroprotektif gen bcl-2'yi indüklemesinin yanı sıra [84] amiloid beta-peptidin etkisini azaltarak ya da glutamatla açığa çıkan hücre içi serbest kalsiyum miktar artışını yavaşlatarak amiloid beta-peptid nörotoksitesini engeller [43]. Valproatın nöronal işlev üzerinde özgül etkileri vardır. Valproatın terapötik konsantrasyonlarda insan blastoma hücrelerinde büyümeyi durdurabildiği ve farklılaşmayı başlatabildiği gösterilmiştir [43]. Hangi mekanizma ile olursa olsun, bu çalışma sonuçlarının valproatın özgül etkisine bağlı olduğunu kanıtlayamaz. Farklı ilaçların kullanıldığı benzer desenli, daha fazla sayıda hastanın katıldığı, daha farklı zaman noktalarında da ölçümlerin yapıldığı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Hasta grubunda hedef uyaran sayısını belirlemede yapılan yapılan yanlış ile alfa ya da beta yanıtı arasında ne tedavi öncesinde ne de sonrasında bir ilişki yoktu. Oysa tedavi sonrasında doğru hedef sayısında anlamlı artış olmuştu. Gerek bu bulgu, gerekse YMÖ puanlarındaki değişimle osilatuar yanıtlarla ilişkisinin olmaması klinik ve bilişsel düzelme ile hücre düzeyindeki gerçek düzelme arasında bir disosiyasyon olabileceğine işaret ediyor olabilir. Ötimsel dönemine ilişkin verilerin değerlendirilmesinde de belirtildiği gibi, bütünleşmiş bir klinik ve hücresel düzelme için daha uzun süreli ilaç kullanımı gerekiyor olabilir. Yüksek standart

sapmalardan da anlaşılabilceği gibi yapılan yanlış sayısı bireyden bireye değişkenlik gösterebilmektedir. Sağlıklıların iki ölçüm arasındaki yanlış hedef uyaran sayısında kaydettikleri artış bu değişkenliğin bir uzantısı olabilir.

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı örneklem sayısının küçük olmasıdır. Özellikle mani döneminde olmak üzere bulgular belirgin ve tutarlı olmakla birlikte daha fazla sayıda olgunun katılması şu anda anlamlılık düzeyine ulaşmayan hasta-sağlıklı farklılıklarının belirginleşmesini sağlayabilir. Ayrıca bu çalışmanın osilatuar yanıtların bipolar bozuklukta bu desenle çalışıldığı ilk araştırma olması nedeniyle verilerin benzer desenli çalışmalarla yinebilmesine gereksinim vardır.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Bu çalışma olaya ilişkin osilatuar yanıtların bipolar bozukluğun farklı dönemlerinde, tedavi öncesi ve sonrası, sağlıklılarla karşılaştırmalı olarak ileriye dönük tasarımda çalışıldığı ilk araştırma olup, sonuçları bipolar bozukluk örneğinde olduğu gibi karmaşık kognitif bozuklukların etiyopatogenezini anlamada osilatuar dinamiklerin çalışılmasının önemini vurgulamaktadır. Az sayıda olguya rağmen gerek ötimi, gerekse mani döneminde beynin odd-ball paradigmasında görsel hedef uyarana verdiği osilatuar yanıtların, dönemler arası ve sağlıklılarla karşılaştırıldığında nasıl farklılıklar gösterdiğini ve valproatla tedavi sonrası nasıl değiştiklerini saptamak mümkün olmuştur. Tedavi altında olmayan hastalardan sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak elde ettiğimiz sonuçlar bipolar bozukta genelde yaygın ama ötimi döneminde daha belirgin olarak sol frontal, mani döneminde ise oksipital yerleşimli patolojiye işaret etmektedir. Beynin bu bölgelerdeki yanıt verebilirliği hastalığın farklı dönemlerinde öne çıkan bilişsel yetersizliğin bir yansıması gibidir. Ötimi döneminde dikkati odaklama, karar verme düzeneklerindeki bozulmayı ve dürtüsellığe olan yatkınlığa; mani döneminde ise yürütücü işlevlerin bütüncül yönetimindeki yetmezliğe, beyin farklı bölgeleri arasındaki iletişim bozukluğuna işaret etmektedir. Saptanan osilatuar yanıt değişikliklerinin ilgili bölgelerdeki GABA/Glutamat sistemindeki modülasyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Valproat, mani/hipomani dönemindeki hastalarda etkili bir antimanik etki göstermiş, hem ötimik hem de manik dönemde görülen osilatuar yanıt patolojisine özgül davranmış, altı haftalık tedavi süresinin sonunda patolojik yanıtlar sağlıklılarınkine benzer duruma gelmişlerdir.

1. İleriye dönük olarak, sonuçların yinelenebilmesi amacıyla benzer desende ve daha çok hastanın katıldığı çalışma gerekmektedir. Kullanılacak ileri istatistiksel analizler sonuçların ilaç etkisi ya da hastalığın doğal gidişi ile mi ilgili olduklarını ayırt etmede önemli olacaktır.

2. İleri çalışmalarda farklı ilaçların kullanılması gerek hastalığın altında yatan nörokimyasal süreçlerin, gerekse sonuçların ne denli ilaca özgül olduğunun ayırt edilmesinde yardımcı olacaktır.

3. Bu çalışmada uygulanmış olmakla birlikte analizi sürmekte olduğu için burada sunulamamış olan işitsel odd-ball paradigmasına verilen yanıtların değerlendirilmesi uyarın modalitesiyle yanıtların değişip değişmeyeceğini gösterecektir.

4. Ötimik ilaçsız hastalardan elde edilen veriler hastalığın süregen patolojisi hakkında en önemli bilgiyi sağlar. Sonuçların daha fazla sayıda olguyla yinelenmesi durumunda bir sonraki aşamada hastalığın genetik ve biyolojik alt yapısını anlayabilmek için hastaların birinci derece akrabalarında. aynı parametrelerin incelenmesi gerekecektir.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3:106-150.
2. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C. ve ark. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6:224-232.
3. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180:313-319.
4. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, ve ark. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:58-62.
5. Savitz J, Solms M, Ramesar R, Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7:216-235.
6. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41:86-106.
7. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10:105-116.
8. Mountcastle V. Preface. In: Basar E, Bullock TH, editors. *Induced rhythms of the brain*. Berlin: Birkhauser; 1992.
9. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schurmann M. Gamma, alpha, delta and theta oscillations govern cognitive processes. *Intl J Psychophysiology* 2001; 39:241-248.
10. Başar E, Gönder A, Özesmi C, Ungan P. Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials II. Studies in the auditory pathway, reticular formation, and hippocampus during the waking stage. *Biol Cybern* 1975; 5:145-160.
11. Başar E. *EEG-Brain Dynamics. Relation Between EEG and Brain Evoked Potentials*. Amsterdam, Elsevier, 1980.
12. Freeman WJ. Foreword. In: Başar E. *Brain function and oscillations. Volume I: Brain oscillations principles and approaches*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1998, pp. IX-XIII.
13. Başar E. *Brain function and oscillations. Volume II: Integrative brain function. Neurophysiology and cognitive processes*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1998, pp. 417-426.

14. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schurmann M. Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG. *Neurosci Lett* 1999; 259:165-168.
15. C. Başar-Eroğlu E. Başar, T. Demiralp, M. Schurmann, P300 response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels: a review. *Int. J. Psychophysiology* 1992; 13:161-179.
16. Öniz A. Beyinde delta, teta ve alfa osilasyon yanıtlarının ışığında öğrenme süreçleri. Dokuz Eylül Üniversitesi, Biyofizik doktora tezi İzmir 2006.
17. Güntekin B., Başar E. Gender differences influence brain's beta oscillatory responses in recognition of facial expressions. *Neuroscience Letters* 2007; 424:94-99.
18. Herrmann, C., Knight, R.T. Mechanism of human attention: event-related potentials and oscillations *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25:465-476.
19. Basar E. Memory as the "whole brain work" A large-scale model based on "oscillations in super-synergy". *Int J Psychophysiology* 2005; 58:99-226.
20. Goodwin RD, Jacobi, F, Bittner A, Wittchen H-U. Epidemiology of mood disorders. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. *Textbook of mood disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing Inc; 2006, pp. 33-55.
21. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* Washington, D.C. American Psychiatric Press, Inc. 1994.
22. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic Resonance Findings in Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2005; 28(2):443-467.
23. Drevets WC, Ongur D, Price JL. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry* 1998;3(3) : 220-226, 190-1 (Review).
24. Monkul ES, Soares JC. Brain abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they change? In: McDonald C, Schulze K, Murray RM, Tohen M, editors. *Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment*. Oxon;Taylor&Francis 2005, pp.21-25.
25. Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4:105-116.
26. Martin, L.F., Hall, M-H., Ross, R.G., Zerbe, G., Freedman, R., Olincy A.. Physiology of schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1900-1906.



27. Levinson, A.J., Young, L.T., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J. Cortical inhibitory dysfunction in bipolar disorder. A study using transcranial magnetic stimulation. *J Clin Psychopharmacology* 2007; 27:493-497.
28. Lyoo, J.K., Sung, Y.H., Dager, S.R., Friedman, S.D., Lee, J-Y., Kim, S.J., Kim, N., Dunner, D.L., Renshaw, P.F. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8:65-74.
29. Post RM, Speer AM, Hough CJ and Xing G. Neurobiology of Bipolar Illness: Implications for Future Study and Therapeutics. *Ann of Clin Psychiatry* 2003; 15(2):85-94.
30. Özerdem A, Kürklü MK, Yıldız A, Çoker C, Tunca Z. Noradrenergic function in a group of euthymic drug free bipolar patients. *J Affect Disord* 2002; 68(1):129.
31. Rajkowska GR. Anatomical pathology. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. *Textbook of mood disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing Inc; 2006, pp. 179-195
32. Berettini WH, Nurnberger Jr JI, Hare TA, Simmons-Alling S, Gershon , Post R.M. Reduced plasma and CSF gamma-aminobutyric acid in affective illness: effect of lithium carbonate. *Biol Psychiatry* 1983; 18:185-194.
33. Berettini WH, Nurnberger JI Jr, Hare TA, Simmons-Alling S, Gershon ES. CSF GABA in euthymic manic-depressive patients and controls. *Biol Psychiatry* 1986; 21:844-846.
34. Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC, GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2003; 8:721-737.
35. Kaiya H, Namba M, Yoshida H, Nakamura S. Plasma glutamate decarboxylase activity in neuropsychiatry. *Psych Research* 1982; 6:335-343.
36. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezard P, Evans J, Ashworth F, Sule A, Matthews PM, Cowen PJ. Reduction in Occipital Cortex  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Concentrations in Medication-Free Recovered Unipolar Depressed and Bipolar Subjects. *Biol Psychiatry* 2007; 61:806-812.
37. Guidotti A, Auta J, Davis J, DiGiorgi M et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1061-1069.

38. Heckers S, Stone D, Walsh J, Shick J, Koul P, Benes F. Differential expression of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 messenger RNA in bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:521-529.
39. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord* 1995; 34:275-281.
40. Benes, FM, Berretta, S. GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:1-27.
41. Yatham, LN, Liddle, PF, Shiah, IS, Lam, RW. PET study of [(18)F]6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic-and mood-stabilizer naive first-episode nonpsychotic mania: effects of treatment with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2002; 159:768-774.
42. Muzina DJ, Calabrese JR. Guidelines for the treatment of bipolar disorder. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. *Textbook of mood disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing Inc; 2006, pp. 463-483.
43. Bowden, CL. Valproate. *Bipolar Disord* 2003; 5:189-202.
44. O'Donnell, TO, Rotzinger, S, Ulrich, M, Hanstock, CC, Nakashima, TT, Silverstone, PH. Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain amino acids. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13:220-227.
45. Xiaohua L, Ketter TA, Frye MA, Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanism of anticonvulsants : are they relevant for the treatment and course of bipolar disorder ? *J Affect Disord* 2002; 69:1-14.
46. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16:669-694.
47. Huang, M, Li, Z, Ichikawa, J, Dai, J, Meltzer, HY. Effects of divalproex and atypical antipsychotic drugs on dopamine and acetylcholine efflux in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Brain Research* 2006; 1099:44-55.
48. Gobbi G, Janiri L, Sodium and magnesium- valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2006; 185:25-262.
49. Bruder GE, Towe HP, Stewart JW, Friedman D, et al. Event-related potentials in depression: Influence of task, stimulus, hemifield and clinical features on P3 latency. *Biol Psychiatry* 1991; 30:233-246.

50. Kaustio O, Partanen J, Valkonen-Korhonen M, Vinamaki H, J. Lehtonen, Affective and psychotic symptoms related to different types of P300 alteration in depressive disorder. *J Affect Disord* 2002; 71:43-50.
51. Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, Erdinc E, Esel E. P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *J Affect Disord* 2003; 73: 283-287.
52. Bruder GE, Stewart JW, Towey JP, Fredman D et al. Abnormal cerebral laterality in bipolar depression: convergence of behavioral and brain event-related potential findings. *Biol Psychiatry* 1992; 32:3-47.
53. Muir WJ, St. Clair DM, Blackwood DHR. Long latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Medicine* 1991; 21: 867-879.
54. Souza VBN, Muir WJ, Walker MT, Glabus MS, et al. Auditory P300 event related potential and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 37:300-310.
55. Salisbury DF, Shenton ME, Sherwood AR, Fischer IA, et al. First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:173-180.
56. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. P300 topography differs in schizophrenia and manic depressive psychosis. *Biol Psychiatry* 1999; 45:98-106.
57. O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, et al. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiology* 2004; 53:45-55.
58. Bange F, Bathien N. Visual cognitive dysfunction in depression: an event-related potential study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108:472-481.
59. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Mursh VR, et al. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:79-87.
60. O'Donnell BF, Hetrick WP, Vohs JL, Drishnan P, et al. Neuronal synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *Neuroreport* 2004; 15:1369-1372.

61. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C. American Psychiatric Press, Inc. 1996.
62. Young, RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978 ; 133:429-35.
63. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Eten E. Validity and Reliability of Young Mania Rating Scale in Turkey. *Turkish Journal of Psychiatry (Turk Psikiyatri Derg.)* 2002; 13(2):107-114.
64. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
65. Aydemir Ö, Artuner D. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği mevsimsel affektif bozukluklar versiyonu yapılandırılmış görüşmesinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türkiye Psikiyatri Derneği VII. Yıllık bahar sempozyumu. Özet kitabı* 2003, pp. 187.
66. Spearing M K, Post R M, Leverich G S, Brandt D et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997; 73:159-71.
67. Lingjaerde O, Ahlfors U G, Bech P, Dencker SJ et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334:1-100.
68. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10:371-5.
69. Strakowski SM, Adler C.M, Holland SK, DelBello MP et al. Abnormal fMRI Brain Activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162:1697-1705.
70. R.M. Post, F. Putnam, N.R. Contel, B. Goldman, Electroconvulsive seizures inhibit amygdala kindling: implications for mechanism of action in affective illness. *Epilepsia* 1984; 25:234-239.
71. Curtis V. The neural basis of cognitive function in bipolar disorder. In: McDonald C, Schulze K, Murray RM, Tohen M, editors. *Bipolar disorder: the upswing in research and treatment.* Hove, Oxon, UK: Taylor & Francis; 2005, pp. 157-163.

72. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadies BS, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder. State and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:601-609.
73. Starkstein SE, Robinson RG. Mechanism of disinhibition after brain lesions *J Nerv Ment Dis* 1997; 185:108-114.
74. Başar E, Quiroga Q. Chaos in brain function. In: Basar, E. (ed). *Brain function and oscillations Volume I: Brain oscillations. Principles and approaches.* Berlin-Heidelberg, Springer Verlag; 1998, pp. 170-195
75. Başar, E. Oscillatory components of evoked potentials are real brain responses related to function. In: *Brain function and oscillations Volume I: Brain oscillations. Principles and approaches.* Berlin-Heidelberg, Springer Verlag; 1998, pp. 293-325.
76. Munk, MH, Reolfsema, PR, König, P, Engel, AK, et al. Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronisation. *Science* 1996; 272:271-274.
77. Whittington MA, Faulkner HJ, Dohoney HC, Traub, RD. Neuronal fast oscillations as a target site for psychoactive drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 2000; 86:171-190.
78. Başar E, Schürman M. Evoked alpha and theta responses in humans to auditory and visual stimuli. In: Basar E, editor. *Brain function and oscillations Volume II: Integrative brain function. Neurophysiology and cognitive processes.* Berlin-Heidelberg, Springer Verlag; 1998, pp. 129-131.
79. Fuster JM. *Cortex and Mind unifying cognition.* New York, Oxford University Press, 2003, pp. 55-82.
80. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Gössling M, et al. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2003; 168:344-346.
81. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* 2002; 7: S71-S80.
82. Zarate CA, Du J, Quiroz J, Gray N.A, et al. Regulation of Cellular Plasticity Cascades in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders: Role of Glutamatergic System. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1003:273-291.

83. Gobbi D, Debonnel G. What is recommended treatment for aggression in a patient with schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28:320.
84. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang L.D, et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 1999; 72: 879-882.

## EKLER

### EK-1: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

#### 1. YÜKSELMİŞ DUYGUDURUM

0= Yok

1= Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2= Belirgin yükselme hissi: iyimserlik, kendine güven; neşelilik hali; içerik ve duruma uygun

3= Yükselmiş; içerik ve durumla uygunsuz; şakacılık

4= Öforik; yersiz kahkahalar; şarkı söyleme

#### 2. HAREKET VE ENERJİ ARTIŞI

0= Yok

1= Kendini enerjik hissetme

2= Canlılık; jestlerde artış

3= Aşırı enerji; zaman zaman hiperaktivite; yatıştırılabilen huzursuzluk

4= Motor eksitasyon; sürekli (yatıştırılmayan)

#### 3. CİNSEL İLGİ

0= Artma yok

1= Hafif ya da olası artış

2= Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3= Cinsel konuları kendiliğinden açma; cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma; kişinin artmış cinsel istek ve ilgisini kendiliğinden belirtmesi

4= Hastalara, tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

#### 4. UYKU

0= Uykuda azalma tanımlamıyor

1= Uyku süresindeki kısalma 1 saatten daha azdır

2= Uyku süresindeki kısalma 1 saatten daha fazladır

3= Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4= Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

#### 5. İRRİTABİLİTE

0= Yok

2= Kendisi arttığını belirtiyor

4= Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite; son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları

6= Görüşme sırasında sıklıkla iritabl; kısa ve ters yanıtlar veriyor

8= Düşmanca, işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

#### 6. KONUŞMA HIZI VE MİKTARI

0= Arma yok

2= Kendini konuşkan hissediyor

4= Ara ara konuşma miktarı ve hızında arma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6= Baskılı; durdurulması güç; miktarı ve hızı artmış konuşma

8= Basınçlı; durdurulamayan, sürekli konuşma

#### 7. DİL-DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

0= Yok

1= Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2= Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3= Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4= Dikişsizlik; iletişim olanaksız

#### 8. DÜŞÜNCE İÇERİĞİ

0= Normal

2= Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4= Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6= Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8= Sanrılar; varsanılar

#### 9. YIKICI-SALDIRGAN DAVRANIŞ

0= Yok, işbirliğine yatkın

2= Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor

4= Talepkar; servis içinde tehtidkar

6= Görüşmeciyi tehtid ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8= Saldırgan; yıkıcı; görüşmeyi sürdürmek olanaksız

#### 10. DIŞ GÖRÜNÜM

0= Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1 = Hafif derecede dağınıklık

2= Özensiz giyim; saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık; fazla gösterişli giyim



3= Dağıklık; açık saçık giyim; gösterişli makyaj

4= Darmadağınlık; aşırı süslü; tuhaf giysiler

#### 11. İÇGÖRÜ

0= İgrs var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1= Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2= Davranışlarında değişiklikler olduğunu kabul ediyor, ancak hastalığını reddediyor

3= Davranışlarında muhtemel değişiklikler olduğunu kabul ediyor, ancak hastalığı reddediyor

4= Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

## EK-2

### HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-21

#### YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME KILAVUZU

**GÖZDEN GEÇİRME: Geçen (hangi gün ise onu belirterek) beri, son bir hafta ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum. O zamandan bu yana kendinizi nasıl hissediyordunuz?**

H1+	<p><b>(Kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre) geçtiğimiz hafta içinde ruh haliniz nasıldı?</b></p> <p>Kendinizi mutsuz ya da çökkün hissediyor muydunuz?</p> <p>Üzgün? Ümitsiz? Çaresiz? Değersiz?</p> <p>Geçtiğimiz haftada, hangi sıklıkta (hastanın ifadesiyle eşdeğer) hissettiniz? Her gün? Gün boyu?</p> <p>Hiç ağlıyor muydunuz?</p> <p><b>Eğer 1-4 üzerinde puan almışsa, sorun: Ne zamandır böyle hissediyorsunuz?</b></p>	<p><b>DEPRESİF RUH HALİ</b> (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)</p> <p>0. Yok</p> <p>1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.</p> <p>2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.</p> <p>3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.</p> <p>4. <b>YALNIZCA ÜSTÜ ÖRTÜLÜ OLARAK:</b> sözel ya da sözel olmayan iletişimde kendiliğinden izleniyor.</p>
H2+	<p><b>Eğer ayaktan hasta ise: Bu hafta (evde ya da ev dışında) çalışabildiniz mi?</b></p> <p>Eğer hayır ise: Neden çalışamadınız?</p> <p>Eğer çalışmaktaysa: (İyi hissettiğiniz zamandaki gibi) her zaman yapabildiğiniz miktarda iş yapabiliyor muydunuz?</p> <p><b>(İş dışında) geçtiğimiz hafta içinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz?</b></p> <p>(Belirttiği şeyleri) yapmaktan zevk alıyor muydunuz, yoksa yapmak için kendinizi zorluyor muydunuz?</p> <p>Eskiden yapıp şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? <b>EĞER EVET İSE:</b> Neden?</p> <p>Olmasını beklediğiniz herhangi bir şey var mı?</p>	<p><b>ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER</b></p> <p>0. Herhangi bir sorunu yok.</p> <p>1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak yetersizlik duyguları ya da düşünceleri</p> <p>2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da kayıtsız, kararsız ya da mütereddit olmasından anlaşılıyor (işine ya da aktivitelerine kendini vermesi gerektiğini düşünüyor).</p> <p>3. Aktivitelerine harcadığı süre ya da üretkenlik azalmış. Hastanede yatarken klinik işlerinin dışında her gün 3 saatten</p>

		<p>daha az zaman harcıyor.</p> <p>4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermiyor ya da servis işlerini bile yardımsız yapamıyor.</p>
H3+	<p><b>Normal durumunuza göre, geçtiğimiz hafta cinsel isteğiniz nasıldı?</b> (Yalnızca cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, aynı zamanda cinselliğe olan ilginizi de soruyorum – ne ölçüde aklınıza geliyordu.)</p> <p>Cinselliğe olan ilginizde herhangi bir değişiklik oldu mu? (çökkün olmadığınız döneme göre)?</p> <p>Cinsellik aklınıza sıkça takılan bir konu mudur? Eğer hayır ise: İyi hissettiğiniz zamana göre, bu sizin için farklı bir durum mu? (Biraz daha mı az, yoksa çok daha mı az?)</p>	<p><b>GENİTAL SEMPTOMLAR</b> (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)</p> <p>0. Yok / Anlaşılamadı</p> <p>1. Hafif</p> <p>2. Şiddetli</p>
H4+	<p><b>Geçtiğimiz hafta içinde iştahınız nasıldı?</b> (Normal iştahınızla kıyasladığınız zaman?)</p> <p>Yemek için kendinizi zorluyor muydunuz?</p> <p>Çevrenizdeki insanlar yemeniz için sizi zorluyorlar mıydı? (Öğün atlıyor muydunuz?)</p> <p>Mide ya da barsak rahatsızlığınız oluyor muydu? (Bunlar için herhangi bir şey almak zorunda kaldınız mı?)</p>	<p><b>SOMATİK SEMPTOMLAR</b></p> <p><b>GASTROİNTESTİNAL:</b></p> <p>0. Yok.</p> <p>1. İştahsız, ancak ısrar olmaksızın yiyor.</p> <p>2. Başka biri zorlamasa yemek yemiyor. Gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.</p>
H5+	<p><b>Çökkün ya da moralsiz hissettiğinizden beri, hiç kilo verdiniz mi?</b></p> <p>EĞER EVET İSE: Son bir hafta içinde hiç kilo verdiniz mi? (Çökkün hissettiğiniz için miydi?) Ne kadar verdiniz?</p> <p>Emin değilseniz: Giysilerinizin artık bol geldiğini düşünüyor musunuz?</p>	<p><b>ZAYIFLAMA (A ya da B'yi doldurunuz)</b></p> <p>A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)</p> <p>0. Kilo kaybı yok.</p> <p>1. Varolan hastalığına bağlı olası zayıflama.</p> <p>2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı</p> <p>3. Değerlendirilemedi</p> <p>B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde</p> <p>0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.</p> <p>1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama</p>

		<p>2. Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama</p> <p>3. Değerlendirilemedi</p> <p><b>Kaydedin: Eğer olanaklıysa, 3 puan vermekten kaçının.</b></p>
H6+	<p><b>Geçtiğimiz haftadaki uykunuz ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum.</b></p> <p><b>İlk yattığınızda uykuya dalmada güçlük çekiyor muydunuz?</b> (Yatağa hemen yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar sürüyordu?)</p> <p>Bu hafta kaç gece uykuya dalmada güçlük çektiniz?</p>	<p><b>UYKUYA DALAMAMA</b></p> <p>0. Uykuya dalmada zorluk çekmiyor.</p> <p>1. Bazen gece yattığında uyuyamadığından yakınıyor-yarım saatten fazla süreli.</p> <p>2. Her gece uykuya dalma güçlüğünden yakınıyor.</p>
H7+	<p><b>Geçtiğimiz hafta boyunca, gece yarısı uykudan uyanıyor muydunuz? EĞER EVET İSE:</b> Yataktan kalkıyor muydunuz? Kalkınca ne yapıyordunuz? (Yalnızca tuvalete mi gidiyordunuz?)</p> <p>Yeniden yattığınızda hemen uykuya dalabiliyor muydunuz? Bazı geceler uykunuzun rahatsız ya da huzursuz olduğunu hissettiniz mi?</p>	<p><b>GECE SIK UYANMA</b></p> <p>0. Herhangi bir sorunu yok.</p> <p>1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor.</p> <p>2. Gece yarısı uyanıyor- yataktan kalkma (tuvalet gereksinimi hariç).</p>
H8+	<p><b>Geçtiğimiz hafta sabahları en geç saat kaçta uyanıyordunuz?</b> (Uyanma saati:.....)</p> <p>Eğer erken ise: Çalar saat ile mi, yoksa kendiliğinden mi uyanıyordunuz? Normalde saat kaçta uyanırsınız (yani kendinizi iyi hissettiğiniz zaman)?</p>	<p><b>SABAH ERKEN UYANMA</b></p> <p>0. Herhangi bir sorunu yok.</p> <p>1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.</p> <p>2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.</p>
H9+	<p><b>Geçtiğimiz hafta, gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?</b></p> <p><b>EĞER ENERJİ EKSİKLİĞİ VARSA:</b> Kendinizi yorgun hissediyor muydunuz? (Zamanın ne kadarında? Ne denli kötü bir durumdu?)</p> <p>Bu hafta herhangi bir ağrı ya da sızınız var mıydı? (Ya bel ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrıları?)</p> <p>Kol ve bacaklarınızda, belinizde ya da başınızda ağırlık hissediyor muydunuz?</p>	<p><b>SOMATİK SEMPTOMLAR GENEL:</b></p> <p>0. Yok.</p> <p>1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.</p> <p>2. Herhangi bir kesin şikayet</p>
H10+	<p>Geçtiğimiz hafta bazı şeyleri yanlış yaptığınızı ya da başka insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?</p> <p><b>EĞER EVET İSE:</b> Düşünceleriniz neydi?</p>	<p><b>1 SUÇLULUK DUYGULARI</b></p> <p>0. Yok</p> <p>1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.</p>

	<p>Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey konusunda suçluluk hissediyor musunuz? Ya çok uzun zaman önce olmuş şeyler konusunda?</p> <p>(BU DEPRESYONU) bir biçimde kendi başınıza kendinizin getirdiğinizi düşünüyor musunuz?</p> <p>Hastalanmanızın size cezalandırma olduğunu hissediyor musunuz?</p>	<p>2. Geçmişteki hatalarından ya da günahlarından dolayı suçluluk düşünceleri ya da düşünce uğraşları.</p> <p>3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırma değildir. Suçluluk sanrıları.</p> <p>4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel varsanılar görüyor.</p>
H11+	<p><b>Geçtiğimiz hafta hayatın yaşamaya değer olmadığına dair düşünceleriniz oldu mu?</b></p> <p><b>EĞER EVET İSE: Peki ya keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler? Kendinize zarar verme ya da öldürme düşünceleri oldu mu?</b></p> <p>EĞER EVET İSE: Neler düşündünüz? Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?</p>	<p><b>İNTİHAR</b></p> <p>0. Yok.</p> <p>1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.</p> <p>2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.</p> <p>3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.</p> <p>4. İntihar girişiminde bulunmuş.</p>
H12+	<p><b>Geçtiğimiz hafta kendinizi özellikle gergin ya da sinirli hissediyor muydunuz?</b></p> <p>EĞER EVET İSE: Peki bu, çökkün ya da üzgün olmadığınız zamankinden daha mı fazla?</p> <p>Alışık olmadık biçimde kavgacı ya da sabırsız mıydınız?</p> <p>Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandığınız oldu mu?</p> <p>EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi?</p>	<p><b>RUHSAL ANKSİYETE</b></p> <p>0. Herhangi bir sorun yok.</p> <p>1. Subjektif gerilim ve iritabilite.</p> <p>2. Küçük şeylere üzülmüyor.</p> <p>3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.</p> <p>4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.</p>
H13+	<p><b>Geçtiğimiz hafta, bazen ruhsal endişeyle birlikte görülen okuyacağım bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? Ben size listeyi yavaş okuyacağım - eğer belirtilerden biri varsa, lütfen kesip belirtin.</b></p> <p>(VAROLAN BELİRTİLERİ SAĞ TARAFTA DAİRE İÇİNE ALIN.)</p> <p><b>ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme, çarpıntı, baş ağrısı, soluk soluğa kalma, yüksek sesle iç çekme, sık idrara çıkma, terleme</b></p> <p>Bunlar yalnızca kendinizi çökkün ya da mutsuz</p>	<p><b>SOMATİK ANKSİYETE</b></p> <p>(anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal - Ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme Kardiyovasküler - Çarpıntı, baş ağrısı Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme Sık idrara çıkma Terleme)</p>

	<p>hissetmekteyken mi ortaya çıkıyordu?</p> <p>EĞER EVET İSE: Geçtiğimiz hafta bunlar sizi ne ölçüde rahatsız etti? (Ne ölçüde rahatsızlık yarattı? Bunlar zamanın ne kadarında ya da ne sıklıkta vardı?)</p> <p>Herhangi bir bedensel hastalığınız var mı ya da bu belirtilere yol açabilecek herhangi bir ilaç alıyor musunuz?</p> <p>(EĞER EVET İSE: Bedensel hastalığı ya da ilacı kaydedin, ama her durumda belirtileri puanlayın: .....)</p>	<p>0. Yok.</p> <p>1. Hafif</p> <p>2. İlimli</p> <p>3. Şiddetli</p> <p>4. Aşırı şiddetli</p>
H14+	<p><b>Geçtiğimiz hafta, düşünceleriniz ne ölçüde beden sağlığınıza ya da bedeninizin nasıl çalıştığına odaklanıyordu (normal düşüncelerinizle kıyaslayınca)?</b></p> <p>(Hasta olmaktan ya da hastalanmaktan çok evhamlanıyor muydunuz? Gerçekten bununla meşgul oluyor muydunuz?)</p> <p>Geçtiğimiz hafta, bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok yakınır mıydınız?</p> <p>Gerçekten kendinizin yapabileceği şeyler konusunda başkalarından yardım ister misiniz? EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi? Ne sıklıkta oldu?</p>	<p><b>HİPOKONDRİYAZİS</b></p> <p>0. Yok.</p> <p>1. Kuruntulu (sağlığı konusunda)</p> <p>2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.</p> <p>3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.</p> <p>4. Hipokondriyak sanrılar</p>
H15+	<p><b>Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.</b></p>	<p><b>İÇGÖRÜ</b></p> <p>0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde ya da depresyonda değil.</p> <p>1. Hastalığını biliyor ama bunu kötü yiyeceklere, aşırı çalışmaya, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.</p> <p>2. Hasta olduğunu hiç kabul etmiyor.</p>
H16+	<p><b>Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.</b></p> <p><b>EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE:</b></p> <p><b>Konuşmanızın ya da bedensel hareketlerinizin ağırlaştığını hissediyor musunuz? Hiç sizde bu durumu fark edip belirten oldu mu?</b></p>	<p><b>RETARDASYON</b> (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)</p> <p>0. Düşünceleri ve konuşması normal.</p> <p>1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.</p>

		<p>2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.</p> <p>3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor</p> <p>4. Tam stuporda.</p>
H17+	<p><b>Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.</b></p> <p><b>EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE:</b></p> <p><b>Konuştüğümüz gibi, kıpır kıpır hareket halinde ya da oturduğunuz yerde oturamaz durumda mısınız?</b></p> <p>Örneğin ellerinizle oynamak, saçınızı çekiştirmek ya da ayağınızı vurmak gibi şeyler yapıyor musunuz?</p> <p>Huzursuz olduğunuzu başkaları da fark ediyor mu?</p>	<p>AJİTASYON</p> <p>0. Yok.</p> <p>1. Kıpır kıpır olma</p> <p>2. Elleriyle oynama, saçını çekiştirme vb.</p> <p>3. Hareket etme, sakın biçimde oturamama</p> <p>4. Elini ovuşturma, tırnak yeme, saçını yolma, dudaklarını ısırma.</p>
	<p><b>17 Maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği Toplam Puanı (işaretli maddeler dışında):</b></p>	<p>..... ..</p>
	<p><b>Geçtiğimiz hafta boyunca, uyandıktan sonraki ilk saatlerde, akşam yeniden yatmadan önceki zamana göre kendinizi daha iyi mi, daha kötü mü, yoksa aynı mı hissediyordunuz?</b></p>	<p><b>GÜN İÇİ DEĞİŞKENLİK TİP A:</b></p> <p>A. Belirtilerin uyandıktan sonra mı yoksa yatmadan önce mi daha kötü olduğunu kaydedin. Eğer gün içi değişkenlik yoksa, yok diye işaretleyin:</p> <p>0-değişkenlik yok ya da şu anda depresyonda değil</p> <p>1-uyandıktan sonra daha kötü</p> <p>2-yatmadan önce daha kötü</p> <p><b>Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.</b></p>
H18+	<p><b>EĞER DEĞİŞKENLİK VAR İSE: (SABAH YA DA AKŞAM) kendinizi ne kadar daha kötü hissediyorsunuz?</b></p> <p><b>EĞER EMİN DEĞİLSENİZ: Biraz daha kötü ya da çok daha kötü?</b></p>	<p>B. Var ise: değişkenliğin şiddetini kaydedin:</p> <p>0-yok</p> <p>1-hafif</p> <p>2-şiddetli</p>
H19+	<p><b>Geçtiğimiz hafta, birdenbire sanki her şeyin gerçek dışı olduğu, ya da bir rüyada olduğunuz, ya da diğer insanların garip bir biçimde sizden koptuğu gibi bir hisse kapıldığınız oldu mu? Boşluk hissi oldu mu?</b></p>	<p><b>DEPERSONALİZASYON VE DEREALİZASYON</b> (gerçek dışı duygular ve nihilistik düşünceler gibi)</p> <p>0-yok</p> <p>1-hafif</p> <p>2-orta</p>

	EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız? Ne denli rahatsızlık verdi? Bu hafta bu durum ne sıklıkta ortaya çıktı?	3-şiddetli 4-işlevini bozucu
H20+	<b>Geçtiğimiz hafta, birinin sizinle uğraştığını ya da size zarar vermek istediğini düşündüğünüz oldu mu?</b> Ya sizin hakkınızda arkanızdan konuşan? EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız?	<b>1.1 PARANOİD BELİRTİLER</b> 0-yok 1-kuşkulu 2-alınma düşünceleri 3-alınma ve kötülük görme sanrıları
H21+	<b>Geçtiğimiz hafta, kapının kilidini defalarca kontrol etmek ya da elinizi yıkamak gibi tekrar tekrar yapmak zorunda kaldığınız şeyler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?</b> Sizin için herhangi bir anlamı olmayan ama aklınızdan atamadığınız düşünceler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?	<b>1.2 OBSESİF VE KOMPULSİF BELİRTİLER</b> 0-yok 1-hafif 2-şiddetli

21 MADDELİ HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ TOPLAM PUANI.....



### **EK-3: Klinik Genel İzlenimi Ölçeği**

<b>CGI Kodu</b>	<b>Açıklama</b>
1	Hasta değil
2	Çok hafif
3	Hafif
4	Orta
5	Orta ile şiddetli arasında
6	Şiddetli
7	Çok şiddetli

## EK-4: UKU Yan Etki Derecelendirme Ölçeği

UKU YAN ETKİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ										
LÜTFEN OKUNACAK ŞEKİLDE DOLDURUNUZ SİYAH TÜKENMEZ KALEM KULLANINIZ TÜM SORULARI YANITLAYINIZ										
Hastanın Cinsiyeti:	E	K	Değerlendirme Tarihi:	Gün	Ay	Yıl	Saat:	Sa	Dk	
HER MADDE İÇİN İLGİLİ KUTUYU İŞARETLEYİNİZ (DERECE VE NEDENSEL İLİŞKİ)										
Yan Etki Kategorisi	Semptom	DY *	Son üç gündeki şiddet					Nedensel ilişki **		
		9	0	1	2	3	M. D.	Mü m	Mu h	
Psikişik	1.1	Konsantrasyon Zorlukları								
	1.2	Asteni / Bitkinlik / Daha Kolay Yorulma								
	1.3	Uykululuk / Sedasyon								
	1.4	Hafıza Sorunları								
	1.5	Depresyon								
	1.6	Gerilim / İç Huzursuzluğu								
	1.7	Artmış Uyku Süresi								
	1.8	Azalmış Uyku Süresi								
	1.9	Artmış Rüya Aktivitesi								
	1.10	Duygusal Umursamazlık								
Nörolojik	2.1	Distoni								
	2.2	Rijidite								
	2.3	Hipokinezi / Akinezi								
	2.4	Hiperkinezi								
	2.5	Tremor								
	2.6	Akatizi								
	2.7	Epileptik Nöbetler								
	2.8	Parestezi								
Otonomik	3.1	Görme Netliği Problemleri								
	3.2	Tükürük Salgılamada Artış								
	3.3	Tükürük Salgılamada Azalma								
	3.4	Bulantı / Kusma								
	3.5	İshal								
	3.6	Kabızlık								
	3.7	İdrar Yapmada Problemler								
	3.8	Poliüri / Polidipsi								
	3.9	Ortostatik Başdönmesi								
	3.10	Palpitasyon / Taşikardi								
	3.11	Terleme Eğiliminde Artış								

\* DY: değerlendirme yapılmadı, \*\* MD: mümkün değil, Müm: Mümkün, Mu: Muhtemel

Yan Etki Kategorisi	Semptom	DY *	Son üç gündeki şiddet					Nedensel ilişki **		
		9	0	1	2	3	M. D.	Mü m	Mu h	
Diğer	4.1	Döküntü								
	4.1a	Morbilliform								
	4.1b	Peteşi								
	4.1c	Ürtiker								
	4.1d	Psöriyatik								
	4.1e	Sınıflanamıyor								
	4.2	Kaşıntı								
	4.3	Fotosensitivite								
	4.4	Artmış Pigmentasyon								
	4.5	Kilo alma								
	4.6	Kilo kaybı								
	4.7	Menoraji								
	4.8	Amenore								
	4.9	Galaktore								
	4.10	Jinekomasti								
	4.11	Cinsel İstek Artışı								
	4.12	Cinsel İstek Azalması								
	4.13	Eretil Disfonksiyon								
	4.14	Ejekülasyon Disfonksiyonu								
	4.15	Orgazm Disfonksiyonu								
4.16	Vajen Kuruması									
4.17	Baş ağrısı									
4.17 a	Tansiyon baş ağrısı									
4.17 b	Migren									
4.17 c	Diğer şekiller									
4.18	Fiziksel Bağımlılık									
4.19	Psikik Bağımlılık									

\* DY: değerlendirme yapılamadı, \*\* M.D.: mümkün değil, Müm: Mümkün, Muh: Muhtemel

Var olan yan etkilerin hastanın günlük performansına etkisinin genel değerlendirmesi:

	Değerlendiren
0 Yan etki yok	
1 Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler	
2 Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler	
3 Hastanın performansını önemli ölçüde etkileyen yan etkiler	

Yapılan:

0 Müdahale yok	
1 Hastanın daha sık değerlendirilmesi, doz azaltılması yok ve/veya yan etkiler için sürekli olmayan ilaç tedavisi	
2 Doz ayarlaması ve/veya yan etkiler için sürekli ilaç tedavisi	
3 İlacın kesilmesi veya başka ilaca geçilmesi	

**EK-5: Çalışma süresince yapılan klinik ve laboratuvar incelemelerin zamana göre dağılımı**

Vizit no	1	2	3	4	5	6	7	8
Vizit günü	Tarama	0	7	14	21	28	35	42
Seçim ölçütlerinin gözden geçirilmesi	X							
Bilgilendirilmiş onamının imzalanması	X							
Sosyodemografik veriler	X							
Tıbbi öykü	X							
Fizik muayene	X							
Psikiyatrik muayene	X							
Laboratuvar bulgular (tam kan ve serum biyokimyası, idrar analizi)	X							
EKG	X							
Serum valproat düzeyinin ölçülmesi			X		X			X
HAM-D 21, YMÖ, CGI-BP	X	X	X	X	X	X	X	X
UKU			X	X	X	X	X	X
Elektrofizyolojik ölçüm		X						X
Valproat 1000 mg/gün başlanması		X						
Uygulanan ilaç dozunun ve uygunluğunun belirlenmesi			X	X	X	X	X	X
Olumsuz olayların değerlendirilmesi				X	X	X	X	X

## **EK-6: TEZDEN YAPILMIŞ BİLDİRİ /YAYIN LİSTESİ**

### **BİLDİRİLER:**

1. Ayşegül ÖZERDEM, Sibel KOCAASLAN, Zeliha TUNCA, Erol BAŞAR. Oscillatory brain dynamics as low frequency responses to visual odd-ball stimuli in bipolar disorder: treatment effects. IPA European Meeting, İstanbul, 2007.
2. Ayşegül ÖZERDEM, Sibel KOCAASLAN, Zeliha TUNCA, Erol BAŞAR. Effect of Valproate on oscillatory delta frequency responses to visual stimuli in a group of euthymic bipolar patients in comparison to healthy controls. Biol Psychiatry 2007; 61:1S-266S.
3. Ayşegül ÖZERDEM, Sibel KOCAASLAN, Zeliha TUNCA, Erol BAŞAR. Increased oscillatory delta and beta frequency responses to visual stimuli in bipolar disorder normalizes with chronic valproate use. Brain-Mind in probabilistic hyperspace. İstanbul, Abstract book October 19-21, 2007; p.26-27.
4. Ayşegül ÖZERDEM, Bahar GÜNTEKİN, Zeliha TUNCA, Erol BAŞAR. High occipital beta (8-30 Hz) and low occipital alpha (8-13 Hz) oscillatory response to target visual stimuli in bipolar disorder disorder reduce with chronic valproate use. Biol Psychiatry 2008; 63:8S.

### **YAYINA KABUL EDİLMİŞ MAKALE:**

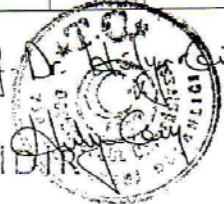
1. Ayşegül ÖZERDEM, Bahar GÜNTEKİN, Zeliha TUNCA, Erol BAŞAR Brain oscillatory responses in patients with bipolar disorder manic episode before and after valproate treatment. Brain Research, Section 7, Cognitive and Behavioral Neuroscience.

## EK-7: ETİK KURUL ONAYI<sup>1</sup>

### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU İZMİR-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Karar No : 04/09-40		Tarih :14/09/2004				
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-				
	PROTOKOL ADI	Valproat'ın Beyin Hücreleri Üzerindeki Koruyucu Etkisi: İki Uçlu Bozukluk Tanılı Hastalarda Bir Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Spektroskopi Çalışması.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Ayşegül ÖZERDEM				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı				
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu				
	Faz	IV				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Sanafi Syntelebo İlaç A.Ş.				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Versiyonu./ Tarihi	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	24/06/2004 ver :02 -Final	Türkçe			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	09/09/2004	Türkçe			
	ETİKETLEME VE/VEYA PROSPEKTÜS ÖRNEĞİ	22/04/2004	Türkçe			
	HASTA TAKİP FORMU	Mevcut	Türkçe			
	YAN/ADVERS ETKİ FORMU	Mevcut	Türkçe			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	Mevcut	Türkçe			
	SIGORTA POLİÇESİ	28 January 2004	İngilizce			
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayşegül ÖZERDEM'in sorumlu olduğu ve Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 10 Eylül 2004 tarih ve 12478 sayılı yazısıyla kurulumuza iletilen "Valproat'ın Beyin Hücreleri Üzerindeki Koruyucu Etkisi: İki Uçlu Bozukluk Tanılı Hastalarda Bir Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Spektroskopi Çalışması" adlı araştırmasına ilişkin etik kurul başvuru dosyası incelenerek uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hülya GÜVEN Başkan	Farmakoloji	D.E.Ü.T.F Farmakoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>H. Güven</i>
Prof. Dr. Meral E. KOYUNCUOĞLU Üye	Patoloji	D.E.Ü.T.F Patoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>M. E. Koyuncuoğlu</i>
Prof. Dr. Banu ÖNVURAL Üye	Biokimya	D.E.Ü.T.F Biokimya ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>B. Önvural</i>
Prof. Dr. Özden ANAL Üye	Çocuk Sağ. Hast.	D.E.Ü.T.F Çocuk Sağ. Hast. İm./Rom/Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>O. Anal</i>
Prof. Dr. Seymen BORA Üye	Genel Cerrahi	D.E.Ü.T.F Genel Cerrahi ABD	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>S. Bora</i>
Prof. Dr. Fatoş ÖNEN Üye	İç Hast. Romatoloji	D.E.Ü.T.F Rom./İm. Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>F. Önen</i>
Doç. Dr. Semih ŞEMİN Üye	Tıbbi Etik	D.E.Ü.T.F Tıbbi Etik ABD	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>S. Şemin</i>
Prof. Dr. Levent ÜSTÜNES Üye	Eczacı Farmakolog	E.Ü.E.F Farmakoloji ABD	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>L. Üstünes</i>
Doç. Dr. Agah ADAK Üye	Hukuk	İzmir Büyükşehir Belediyesi	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>A. Adak</i>
Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN Danışman Üye	Psikiyatri	D.E.Ü.T.F Psikiyatri ABD	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>K. Alptekin</i>

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

14 Eylül 2004 Prof. Dr. Hülya Güven  
ASLI GİBİDİR  


<sup>1</sup> Tez çalışması, Etik Kurul kararında adı geçen çalışmanın bir kolu olup, kurul onayından geçen protokol içerisinde yer almıştır.