

**T.C**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUKTA DİFÜZYON TENSÖR**  
**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**  
**TEKNİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa Çelik**

**DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Salih Selek**

**ŞANLIURFA**  
**2012**

**T.C**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUKTA DİFÜZYON TENSÖR**  
**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**  
**TEKNİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa Çelik**

**DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Salih Selek**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 1116 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**  
**2012**

## ÖNSÖZ

Hiç bitmeyecek sandığım bu tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan, tez danışmanım olarak çalışmamın her aşamasında emeği ve desteğini hissettiğim hocam Yrd. Doç. Dr. Salih Selek, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hasan Çeçe, Yrd. Doç. Dr. Ekrem Karakaş, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hasan Kandemir, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan hocalarım Yrd. Doç. Dr. İbrahim Fatih Karababa, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Katı'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her konuda desteğini hissettiğim, benim için büyük özverilerde bulunan sevgili eşime, varlığından güç aldığım canım kızım Nurda ve oğlum Abdulkadir'e teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Çelik

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLO LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bipolar Bozukluk	2
2.2. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri	2
2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi	3
2.4. Bipolar Bozukluğun Olumsuz Sonuçları	5
2.5. Bipolar Bozukluklar İçin DSM IV-TR Epizot Ölçütleri	5
2.6. Bipolar Bozukluk Tedavisi	10
2.6.1. Lityum	10
2.6.2. Valproat ve Karbamezapin	11
2.6.3. Lamotrijin	11
2.6.4. Antipsikotikler	12

2.6.5. Antidepresanlar	12
2.6.6. Elektrokonvülsif Tedavi	13
2.6.7. Psikoterapi	14
2.6.8. Bipolar Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi	14
2.6.9. Bipolar Bozuklukta Tedaviye Uyum	14
2.7. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış	15
2.8. Bipolar Bozukluğunun Nörobiyolojisi	16
2.8.1. Moleküler Biyolojisi	16
2.8.2. Genetik Çalışmalar	17
2.8.3. Görüntüleme Çalışmaları	19
2.9. Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.9.1. Veri Toplama-Görüntü Oluşturma	26
3. MATERYAL VE METOD	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	59

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1	Difüzyon verilerini gösteren difüzyon elipsoidler	24
Şekil 2	Difüzyon tensör elipsoidinde tensor vektör ve değerleri arasındaki ilişki	24
Şekil 3	Stejskal-Tanner puls sekansının şematik görünümü	26
Şekil 4	Difüzyon tensörlerin renk kodu ile gösterimi	28
Şekil 5	Beynin renk kodlu aksiyal DTG görüntüsü	29
Şekil 6	İki grubun ortalama korpus kallozum genu FA değerlerinin dağılımı	35
Şekil 7	İki grubun ortalama korpus kallozum splenium FA değerlerinin dağılımı	36
Şekil 8	İki grubun ortalama korpus kallozum genu ADC değerlerinin dağılımı	36
Şekil 9	İki grubun ortalama korpus kallozum splenium ADC değerlerinin dağılımı	37
Şekil 10	Korpus kallozum genu ile HAM-D toplam puanını gösteren saçılım grafiği	37
Şekil 11	Kontrol grubunda renk kodlu aksiyal DTG görüntüsü	39
Şekil 12	Kontrol grubunda aksiyal ADC görüntüler üzerinde kk genu ve splenium da yapılan ölçümler görülmektedir	39
Şekil 13	Kontrol gurubunda elde edilen FA ve ADC değeri	40
Şekil 14	Kontrol grubunda kk genu ve kk spleniumdaki traktografi	40
Şekil 15	Hasta grubunda renk kodlu aksiyal DTG görüntüsü	41
Şekil 16	Hasta grubunda aksiyal ADC görüntüler üzerinde kk genu ve splenium da yapılan ölçümler	41

Şekil 17	Hasta grubunda FA ve ADC değerleri	42
Şekil 18	Hasta grubunda kk genu ve kk splenium traktografi	42

## TABLO DİZİNİ

	Sayfa	
Tablo 1	DSM IV-TR Major Depresif Epizot tanı kriterleri	6
Tablo 2	DSM IV-TR Manik Epizot tanı kriterleri	7
Tablo 3	DSM IV-TR Hipomanik Epizot tanı kriterleri	7
Tablo 4	DSM IV-TR Miks Epizot tanı kriterleri	8
Tablo 5	DSM IV-TR 'e Göre Mevsimsellik Belirleyicisi	9
Tablo 6	DSM IV-TR 'e Göre Şiddet ve Psikotik Özellik Belirleyicisi	9
Tablo 7	DSM IV-TR 'e Göre Atipik Özellik Belirleyicileri	9
Tablo 8	Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı	33
Tablo 9	Hastaların kullandığı ilaçlar	33
Tablo 10	Hastaların geçirdikleri epizot sayıları ile HAM-D ortalama değeri ve standart sapmaları	34
Tablo 11	Hastaların bazı klinik verileri	34
Tablo 13	Grupların korpus kallozum genu/splenium FA ve ADC açısından karşılaştırma	35
Tablo 14	Hastaların bazı klinik değerleri ve FA ile ADC skorları arasındaki bağıntı tablosu	38



## KISALTMALAR

ADC	Apparent diffusion coefficient
BTA	Başka Türü Adlandırılmayan
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntü
DT-MRG	Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	Elektrokonvulsif tedavi
EPI	Eko-planar görüntüleme
FA	Fraksiyonel anizotropi
HAM-D	Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği
KK	Korpus kallozum
MAO	Monoaminoksidaz inhibitörleri
MD	Mead dffusivity
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PROPELLER	Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction
ROI	Region of interest
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSFP	Steady-State Free Precession
SS- FSE	Single-Shot Fast Spin Eko

VBM Voksel karşılaştırmalı morfometri

VR Volüm oranı (ratio)

## ÖZET

# BİPOLAR BOZUKLUKTA DİFÜZYON TENSÖR MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

**Dr.Mustafa Çelik**

## **Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi**

Bu çalışmamızın amacı; bipolar bozukluk depresif epizottaki olgularda nöronal bütünlüğünün incelenmesi ve etiyolojiye katkıda bulunabilecek anormalliklerin varlığını araştırmaktır.

Bipolar depresif epizottaki 16 hasta grubu ile 16 sağlıklı kontrol grubunun DTG'leri çekilmiştir. Hasta ile kontrol grubu arasında korpus kallozum genu ile korpus kallozum splenium FA ve ADC değerleri usulüne uygun olarak ölçülmüştür. Hasta grubunun korpus kallozum genu ve splenium FA değerleri kontrollere göre düşük olsa da sonuç anlamlı değildi. Aynı şekilde hasta grubunun korpus kallozum splenium ADC değeri kontrol grubundan daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi; fakat hasta grubunun korpus kallozum genu ADC değerleri kontrol gurubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Hastaların toplam HAM-D skorları ile korpus kallozum genu ADC değerleri arasında orta derecede bağıntı ( $r_o=0.526$ ,  $p=0.035$ ,  $n=16$ ) ve hastaların HAM-D intihar alt ölçeği ile korpus kallozum genu ADC'si arasında orta derecede bağıntı bulunmuştur ( $r_o=0.659$ ,  $p=0,005$ ,  $n=16$ ). Çalışmamız bipolar bozuklukta korpus kallozum genu ADC yüksekliği, HAM-D skorları ve HAM-D intihar alt ölçeğiyle korelasyonu gösteren ilk çalışmadır.

Sonuç olarak bipolar depresif epizottaki hastalarda hastalığın şiddeti artıkça frontal bölgelerden köken alan aksonların geçtiği korpus kallozum genu kısmında beyaz maddenin, daha az organize olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, Depresif Bozukluk, DTG, DT-MRG, Korpus Kallozum, Frontal Lob

## **ABSTRACT**

### **IMAGING TECHNIQS OF DIFUSION TENSOR MAGNETIC RESONANCE IN BIPOLAR DISORDER**

**Dr. Mustafa Çelik**

#### **Department of Mental Health and Disorders Specialty Thesis in Medicine**

The aim of this work is to examine the neurological unity in bipolar disorder depression episode and to investigate the existance of the abnormalities that might contribute to etiology.

The DTI's of 16 patients who are in bipolar depression episode and the 16 healthy control group were displayed. The FA and ADC parameters of corpus collosum genu and corpus collosum splenium for the patient group and the control group have been measured properly. Eventhough the FA value of the patient group were lower than the control group there was no statistically significant difference between the patient and the control group in terms of corpus callosum genu and corpus callosum splenium. Eventhough corpus collasum splenium ADC values of the patient group were higher than the control group there was no statistically significant difference; however, the patient group's corpus callosum genu ADC values were found to be statistically higher than the the patient group.

A moderate correlation ( $r_o=0.526$ ,  $p=0.035$ ,  $n=16$ ) between the total HAM-D scores and corpus callosum genu ADC values and another moderate correlation ( $r_o=0.659$ ,  $p=0.005$ ,  $n=16$ ) between the HAM-D suicide sub item and corpus callosum genu ADC levels were found in patients. To the best of our knowledge, our study is the first to show the increased ADC of corpus callosum genu, and correlation between HAM-D total scores and suicide sub item. In conclusion, as the severity of the depression is increased in bipolar patients the white matter in the corpus callosum genu, which axons of frontal lobe neurons originate, becomes less organized.

**Key Words:** Bipolar Disorders, Depression Disorders, DTI, DT-MRI, Corpus Callosum, Frontal Lob

## GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (Daha önceki ismi ile " manik depresif hastalık"), etiyojisinde genetik yatkınlığın ana etkenlerden biri olduğu düşünölen, daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlayan tekrarlayan epizotlarla seyreden kronik gidişli bir bozukluktur (1). Bipolar bozukluk depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık epizotlarla giden ve bu epizotlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği bir duygulanım bozukluğudur (5). Hastalık, epizotlar sırasında kişinin biliş, düşünme, algılama, duygulanım, yargılama, çevre ile uyum sağlama ve davranışların düzenlenmesi gibi temel merkezi sinir sistemi işlevlerini bozabilmektedir. Çeşitli klinik görünömlerle ortaya çıkabilir. Kadın ve erkekte eşit olarak, toplumda yaklaşık yaşam boyu %0,5 ile %1,5 sıklıkta görülür (2).

Bipolar bozukluk, eski tarihlerden beri dikkati üzerine çekmiş, nedeni merak edilmiştir. Bu yönde özellikle 19. yüzyıl ortalarından sonra araştırmalar yapılmış ve kayda değer bilgiler elde edilmiştir. Elde edilen son bulgular, beynin yapısal ve işlevsel bozukluğunun en önemli etken olduğu yargısıdır. Beyin biyokimyası ve metabolizması üzerindeki çalışmalardan bilgiler elde edilmiş ve bu noktadan hareketle geliştirilen ilaçlarla belirtilerde belirgin azalma ve hastaların yaşam kalitesinde önemli faydalar sağlanmıştır (3).

Diffüzyon tensor manyetik rezonans görüntöleme(DT-MRG) yönteminin temeli, su moleküllerinin diffüzyon hızı ve yönünün ölçölerek incelenen dokunun yapısının saptanmasına dayanır. Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntöleme (DT-MRG) moleküllerin in vivo ortamlarda difüzyon hızı ve yönü ölçölerek doku yapısının saptanmasına olanak vermektedir. Bu yöntem ile tüm beyaz cevher yolaklarının görüntölenmesi, anatomik uzanımlarının ve yapısal bütönlüklerinin değerlendirilmesi olanaklı hale gelmiştir (4) .

Bu çalışmamızın amacı; bipolar bozukluk depresif epizottaki olgularında nöronal bütönlüğünün incelenmesi ve etiyojiye katkıda bulunabilecek anormalliklerin varlığı araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Bipolar Bozukluk**

Bipolar bozukluk belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık epizodlarla giden ve bu epizotlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği süreğen seyirli ve epizodlarla seyreden bir duygulanım bozukluğudur (5). Hastaların yaşamları süresince içine girdikleri tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (6). Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen çökkünlük yönünde ya da manik dönemde izlenen neşe tarzında (öfori) bir artıştır. Mani belirtilerinin süre ve şiddet olarak daha hafif seyrettiği durumlar ise "hipomani" olarak adlandırılır (7).

Hem depresif hem de manik döneme ait belirtilerin bir arada bulunduğu karma özellikli olgularda ise, tabloya neşeden çok irritabilite (huzursuzluk) hâkim olup (disforik mani), bu tablolar da tipik görünümlü tablolar kadar sık rastlanmaktadır. Manik ya da depresif epizotlar bir yıl içinde dörtten veya daha fazla izleniyorsa, bu duruma "Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk" adı verilmekte olup, bu tablolar kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (8).

### **2.2. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri**

Bipolar I bozukluk: Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık epizodlarla seyreden dönemler izlenir (tanı için manik epizot görülmesi gereklidir). Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif epizot izlenebilir. (tanı için depresif epizot görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif epizotlar, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı, ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanırsal bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bipolar I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır (9).

Bipolar II bozukluk: Geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla major depresif epizot izlenmelidir ve en az bir hipomanik epizot bulunmalıdır. Duygudurum epizotları, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi ya da ilaç kötüye kullanımı, depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bu bozukluk, bazen "hipomanik epizodlarla giden tekrarlayıcı major depresif epizot" olarak da isimlendirilir. Bipolar II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (10).

Bipolar bozukluk sıklığı: Amerika Birleşik Devletleri'nde bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 1. 2- 2. 4 arasında bulunmuştur (10). DSM IV sınıflandırmasında (1994) 4 tip bipolar bozukluk yer almıştır; Bipolar bozukluk I, Bipolar bozukluk II, Siklotimi ve Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) Bipolar bozukluk. DSM IV antidepresan tedavinin yol açtığı manik nöbetleri "maddenin neden olduğu manik epizot" tanımı altında ayrıca ele alarak, bunları bipolar bozukluk I bozukluğunun içine dâhil etmemiştir. Öte yandan karışık ve hipomanik hecmeler için de ayrı ölçütler getirmiştir (11). DSM IV-TR sınıflandırması DSM IV'ten farklı olmayıp, burada yer alanlar;

I. Bipolar bozukluk I ve Bipolar bozukluk II bozukluk,

II. Siklotimik bozukluk,

III. BTA Bipolar bozukluk,

IV. ...'e bağlı duygudurum bozukluğu, (genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlıdır.)

V. BTA duygudurum bozukluğu şeklindedir (12).

### **2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi**

Epidemiyolojik araştırmalar, tüm duygudurum bozukluklarının 40 yaşın altında daha sık izlendiğini ortaya koymuştur. Major Depresif Bozukluk 20–40 yaş arasında başlarken, bipolar bozukluk daha erken yaşta başlamakta olup, ortalama başlangıç yaşı 20 civarındadır. Kadın ve erkekte başlama yaşı önemli fark göstermemektedir (12, 13).

Bipolar bozukluğun yaşam boyu riski %0,5 ile %1,5 arasındadır. Hastaların %10'unda ilk epizot 50 yaşından sonra başlamaktadır. %20-30'unda ise ilk epizot 21 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (13).

Cinsiyet ve kültürel etkenlerin bipolar bozukluk üzerine etkisi saptanmamıştır. Kadın/erkek oranı 1 olmasına rağmen, epizotlar cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin; erkeklerde ilk başlangıç epizot daha çok manik olup, daha sonrasında da manik epizotlar kadınlara oranla daha siktir. Erkeklerde manik epizotlar daha sık, kadınlarda ise depresif epizotlar daha siktir. Kadınlar daha fazla karışık epizot yaşamaktadır (14).

Ailesinde bipolar bozukluk olan hastalarda risk artarken, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde risk ayrıca artmaktadır (13, 14).

Sosyoekonomik duruma ilişkin veriler kesin değildir. Kentlerin kenar mahallelerinde yaşayanlarda merkezi bölgelerde yaşayanlara göre risk daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanında, son yıllarda, daha çok şehirlerde ve üst sosyoekonomik düzeyde izlendiğini ileri süren çalışmalarda bulunmaktadır (14).

Erkek bipolar hastalarda daha fazla madde kötüye kullanımı ve alkol kullanım bozukluğu bildirilmektedir (14). Bipolar hastaların %66'sında bir diğer eksen I bozukluğu bulunmaktadır (15). Hastalar yaşam boyu ortalama 8 -10 epizot geçirirler. Ancak hızlı döngülü bipolar hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok daha fazla sayıda epizot geçirmektedir. Hastaların %28'inde epizotlar mevsimsel özellik göstermektedir (15, 16).

Hastalığın kalıtsal yüklülüğü sonucunda bir sonraki nesilde tekrarladığı zaman başlama yaşı daha erken, prognoz daha kötü seyretmektedir (17). Erken başlayan olgular (18 yaşından önce), geç başlayanlara göre (40 yaşından sonra) daha fazla psikotik epizot, daha fazla karma epizot, daha fazla oranda panik bozukluğu birlikteliği gösterirler. Yine erken başlayanların birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu öyküsü de daha fazladır. Bunlar genel olarak daha ağır seyreder ve koruyucu lityum tedavisine daha düşük yanıt verirler.

Hastaların %40'ının tedavi görmediği ve %15-25'inin intihar ettiği ileri sürülmektedir. Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini ikiçüklü bozukluklar



oluşturmaktadır (18). İkiüçlü hastalardaki intihar girişimlerinin ölümcül sonuçlanma olasılığı, genel popülasyondaki oranlardan 15 kat fazladır (15, 16). Bipolar depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise bipolar manidekinden 35 kat daha fazladır (19).

Özetle; Bipolar bozukluğun yaşam boyu riski: %0,5–1,5 olup, 20'li yaşlarda başlar, kadın erkek, oranı eşittir. Aile öyküsü olanda, ayrı yaşayanda, sıktır. %66 hastada bir başka eksen I bozukluğu olup, erkekte alkol madde kullanımı sıktır (12, 14, 18, 19). Bipolar bozukluk olan hastaların %28'inde epizotlar mevsimsel özellik gösterir. Erkekte, genellikle ilk epizot ve sonraki epizotlarda mani sıktır. Kadında, genellikle ilk epizot ve sonrakilerde depresyon sıktır. Kadınlarda daha fazla karışık epizot izlenir. Erken başlangıçlı (18 yaş öncesi) olgularda; psikotik, özellik, aile öyküsü ve karışık epizot sıktır. Bunlar ağır seyreder, lityuma yanıt düşüktür (18, 19).

#### **2.4. Bipolar Bozukluğun Olumsuz Sonuçları**

Genel topluma oranla; bipolar hastalardaki boşanma oranı 3 kat daha fazladır. İşsizlik oranı 2 kat daha fazladır. İntihar oranı 30 kat daha fazla olup, hastaların %25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunur ve %10-15'i intihar sonucu yaşamlarını kaybederler (20). Manik dönemde aşırı para harcama, trafik kazası yapma ya da suç işleme gibi kişinin kendine ve çevreye zarar verici olaylar ya da alkol madde kötüye kullanımı vb. durumlar da çok sık izlenebilir. Tedavi harcamaları, hastaneye yatırılma, iş gücü kaybı vb. nedenlerle ekonomik kayıplara neden olabilir (20). Bipolar hastaları (kendi içinde ortak özellikleri taşıyanları) alt gruplara ayırma hem teorik hem de klinik pratikte önemlidir. Klinik olarak her bir alt grubun ilaçlara yanıtı değişkenlik gösterebilir. Kuramsal olarak bu ayrımların hastalığın etiyoloji ve patogenezinin anlaşılması açısından da ilerleme sağlayabileceği ileri sürülmektedir (20).

#### **2.5. Bipolar Bozukluklar İçin DSM IV-TR Epizot Ölçütleri**

-Major depresif epizot

-Manik epizot

-Karma (mikst) epizot

-Hipomanik epizot

“Antidepresanla tetiklenen manik kayma” ise DSM-IV’de “Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu” başlığı altında sınıflandırılmaktadır (12).

**Tablo 1. DSM IV-TR Major Depresif Epizot tam kriterleri**

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerin beşinin veya daha fazlasının bulunması; belirtilerden en az birinin depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da zevk alamama olması gerekir.

(1) ya hastanın kendi bildirmesi, ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, gün boyu süren depresif duygudurum.

(2) Hemen her gün yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı belirgin ilgi azalması ya da zevk almama ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma

(3) Perhizde olmadığı halde önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma ya da iştahta hemen her gün artma ya da azalma olması.

(4) Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma.

(5) Hemen her gün psikomotor retardasyon veya ajitasyon olması

(6) Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybının olması

(7) Hemen her gün değersizlik ya da aşırı uygun olmayan suçluluk duygularının olması

(8) Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da karasızlık olması

(9) Yineleyici ölüm düşünceleri, yineleyici intihar düşünceleri ya da bununla ilişkili bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir karma nöbet (mikst) belirtilerini karşılamamaktadır.

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

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

E. Bu belirtiler yas’la daha iyi açıklanamaz.

**Tablo 2. DSM IV-TR Manik Epizot tanı kriterleri**

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 iritabl ise dördü) bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyörite
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 karışık nöbet (mikst) belirtilerini karşılamamaktadır.

D.Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarını 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-TR Hipomanik Epizot tanı kriterleri**

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

B. Aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası ( duygudurum iritabl ise dördü) bulunur.

- (1) Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyörite

- (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. Nöbet sırasında kişinin nöbet olmadığı döneme göre belirgin derecede işlevselliğinde 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.

#### **Tablo 4. DSM IV-TR Miks Epizot tanı kriterleri**

A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik nöbet, hem de bir major depresif nöbet için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarını zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetlidir veya psikotik özellikler gösterir.

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

**Tablo 5. DSM IV-TR ‘e Göre Mevsimsellik Belirleyicisi**

- A. Major depresif epizotların başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli bir ilişki vardır
- B. Yılın belirli bir zamanında tam remisyonlar (ya da depresyondan maniye ya da hipomaniye olan bir değişme)
- C. Son iki yıl içinde, mevsimlik ilişkiyi gösteren iki major depresif epizot ortaya çıkmıştır ve aynı dönemde mevsimsel ilişki göstermeyen bir epizot olmamıştır.
- D. Mevsimsel major depresif epizotlar, kişinin yaşamı boyu görülmüş olan mevsimsel olmayan major depresif epizotlarından çok daha fazla sayıda olmuştur

**Tablo 6. DSM IV-TR ‘e Göre Şiddet ve Psikotik Özellik Belirleyicisi**

- 1. Hafif:** Tanı koymak için gerekli semptomlardan, varsa bile, az fazlası vardır ve semptomlar mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde sadece hafif derecede bir bozulmaya yol açar.
- 2. Orta derecede:** Semptomlar ve işlevsellikte bozulma “hafif” ya da “ağır” dereceler arasındadır.
- 3. Psikotik özellikleri olmayan ağır:** Tanı koymak için gerekli semptomlardan çok daha fazlası vardır ve semptomlar mesleki işlevselliği, olağan toplumsal etkinlikleri ya da başkalarıyla olan ilişkileri önemli derecede olumsuz olarak etkilemektedir.
- 4. Psikotik özellikleri olan ağır:** Hezeyanlar ya da halüsinasyonlar var

**Tablo 7. DSM IV-TR ‘e Göre Atipik Özellik Belirleyicileri**

- A. Duygudurumda tepkiselliğin görülmesi
- B. Aşağıdakilerden ikisi
1. Belirgin kilo alımı ya da iştahta belirgin artma
  2. Hipersomnia

3. Ağır paralizi

4. Kişilerarası ilişkilerde süre giden reddedilmeye duyarlılık.

## **2.6. Bipolar Bozukluk Tedavisi**

Bipolar bozukluklar konusunda klinik psikiyatri alanındaki en sık karşılaşılan problemlerden biri de pek çok ilaç arasından hangisinin seçileceği konusudur (21).

### **2.6.1. Lityum**

Lityumun, yineleyici duygulanım bozukluklarının uzun süreli morbiditesini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiş bulunmaktadır. Lityum karbonat, bipolar bozukluğun akut dönemlerinde ve koruyucu sağaltımda altın standart olarak kabul edilen bir ilaçtır. Genel olarak 'klasik' bipolar bozuklukta lityuma yanıt %80 olarak kabul edilirken daha yeni çalışmalarda lityuma yanıtızlığın %50 ve daha fazla olduğu iddia edilmektedir. Lityum bipolar bozukluk profilaksisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda tek başına lityum kullanan hastaların %50–60 kadarının iyilik halini devam ettiremedikleri gösterilmiştir (22).

Şu özellikleri olan hastaların lityuma cevabı iyi değildir;

1. Hızlı döngülü seyir ve önceki epizotlarında daha fazla manik hecmesi olanlar
2. Disforik mani epizotlar
3. Engellenemeyen döngü
4. Psikotik belirtilerin varlığı
5. Epizotların sırası (depresyonun maniden önce geldiği vakalar)
6. Lityuma başlangıçta iyi cevap alınamaması
7. Ailede Bipolar bozukluk hikâyesinin olmaması

8. Alkol madde kullanımı hikâyesi

9. Organik kökenli mani (21).

Lityum tedavisinden önce; böbrek, tiroid, kan ve kalbin durumu incelenir. İnceleme için; serum kreatinin düzeyi, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, EKG ve uygunsu gebelik testleri yapılır (23). Lityum toksisitesi öldürücü olabilir ve belirtileri, kusma şiddetli diyare, şiddetli tremor, ataksi, nöbetler, ruhsal karmaşayı içerir ve sonuçta koma gelişebilir. Toksikite belirtilerini iyi bilen ve hastasını yakından izleyen bir hekim için lityum sağaltımı hiç de zor değildir (24).

### **2.6.2. Valproat ve Karbamezapin**

Bipolar bozukluğun uzun süreli tedavisinde duygudurum düzenleyicileri kullanımının hedefi kilo alımı, kognitif belirtilerde azalma, sedasyon, tremor ve poliüriden uzak bir şekilde mani ve depresyon profilaksisi sağlamaktır (21). Lityuma dirençli hastalar için alternatif tedaviler olarak ortaya çıkan duygudurum düzenleyicileri valproat ve karbamezapinin gerek akut gerekse sürdürüm dönemlerinde lityuma alternatif oldukları ve profilaksisindeki etkinlikleri kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu ilaçlar özellikle atipik klinik özellikleri olan hastalarda, hızlı döngüleri olan hastalarda, lityum tedavisine yanıt vermeyen ya da uyum göstermeyen hastalarda kullanılmaktadır (25).

### **2.6.3. Lamotrijin**

Lamotrijin bir antiepileptik olduğu kadar Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda İdaresi'nce bipolar bozukluk depresif dönemlerini geciktirmek amacıyla idame tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır. Tedaviye dirençli bipolar bozuklukta ilave tedavi olarak kullanılan, kilo artışı yapmayan antiepileptik bir ilaçtır. Bipolar bozukluklar arasında özellikle hızlı döngülü tipinde etkin olduğu bildirilmektedir. Lamotrijinin en fazla bipolar depresyonda etkinliği gözlenmiş olup antimanik ve antihipomanik olarak etki ettiği şu ana kadar net olarak ortaya konmuş değildir (26). Lamotrijinin plasebo kontrollü klinik denemelerde bipolar bozukluk depresif dönem ve hızlı döngülünün tedavisinde de etkili olduğu, depresif epizotların ortaya çıkışını geciktirdiği gösterilmiştir (27, 28). Tedaviye dirençli bipolar bozukluk depresif

hastaların 68%’inin lamotrijinin tekli veya çoklu ilaç tedavisine cevap verdiği belirtilmiştir (29).

#### **2.6.4. Antipsikotikler**

Bipolar bozuklukta %60 oranında, başta hezeyanlar olmak üzere psikotik belirti hikâyesi bulunur. Duygudurum bozukluklarının tedavisinde antipsikotikler tek başına, diğer ilaçları destekleyici, güçlendirici olarak veya tedaviye direnç durumlarında kullanılabilir. Antipsikotikler içerisinde yeni geliştirilen ve atipik antipsikotik olarak adlandırılan ilaçlar başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik rahatsızlıkta giderek artan oranda kullanılmaya başlanılmıştır (30). Antipsikotik ilaçların bipolar bozukluk sürdürüm tedavisinde tek başlarına kullanılabilmesine ilişkin yakın zamanda yayınlanmış çalışmalar vardır (31, 32). Bununla birlikte bipolar bozuklukta kullanılan atipik antipsikotik ilaçların metabolik sendrom başta olmak üzere çeşitli yan etkilere yol açtıkları gösterilmiştir (33, 34).

#### **2.6.5. Antidepresanlar**

Altshuler tarafından yapılan bir çalışmada, bipolar depresyonda antidepresanların düşük doz kullanımının özellikle hızlı döngülü olanlarda depresyonu düzelttiği ancak döngü sıklığını arttırdığını göstermiştir. Buna göre tedavide düşük doz antidepresan eklenen hastaların %35’i maniye kaymış %26’sının ise döngüleri hızlanmıştır. Döngü hızlanmasının en güçlü prediktörü daha önceden antidepresan kullanımı anamnezi alınmasıdır (35).

Trisiklik antidepresanlar; 70’li yıllardaki çalışmaların çoğunda bipolar-unipolar depresyon ayrımının yapılmamış olması, bipolar depresyon tanılı hastaların sayısal azlığı ve yöntemsel sorunlar epeyce kısıtlılık yaratmaktadır. İki tanı grubundaki etkinliğini farksız bulanların yanında, bipolar depresyonda daha zayıf bulanlarda olmuştur (36).

Klasik MAO (Monoaminoksidaz) inhibitörleri; günümüze kadar bipolar depresyonun sağaltımına ilişkin yapılan çalışmalarda en yüksek etkinlik oranı bildirilen ilaç tranilsipramindir. Çift-kör bir karşılaştırmada hem imipraminden üstün hem de %81 oranında olumlu yanıt bildirilmiştir. MAO’ya geri dönüşsüz bağlanan tranilsipramin ülkemizde bulunmamaktadır (37).



RİMA'lar (Reversibl inhibitor monoaminooksidaz); çift-kör çalışmada maklobemidle imipramin eşdeğer bulunmuştur. Bir çalışmada ise bu iki ilaç hem yanıt oranları, hem de manik epizot kayma oranları yönünden farksız bulunmuş, ancak imipraminle kaymaların daha ağır olduğu vurgulanmıştır (36, 37).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ); genel olarak depresyon sağaltımındaki yaygın kullanımları ve özellikle yan etki profillerindeki üstünlükleri bipolar depresyonda kullanılmalarına yol açmıştır. Bununla birlikte hemen tüm SSGİ'lerinin bipolar bozukluk hastalarında manik kaymaya yol açtığına dair yayınlar mevcuttur (38).

Bupropion; ABD'de neredeyse ilk tercih olduğu görülmektedir. Bunun nedeni psikomotor retardasyonu iyileştirici özel etkisi ile daha az manik kaymaya yol açtığı yönündeki yaygın kanıdır (36, 37).

#### **2.6.6. Elektrokonvülsif Tedavi**

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (39, 40). EKT bipolar bozukluk tedavisinde de en etkili seçeneklerden birisidir. Genellikle ilaçların etkili olmadığı durumlarda, özkıyım riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır/psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanmaktadır (36). Uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısız olması durumunda tedaviye lityum veya valproat ilaveten karbamazepin, klozapin veya EKT eklenmesi önerilmektedir. Hastanın hem kendi hem de çevresi için tehlikeli olması, farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumların bulunması, geçmişinde EKT'ye iyi cevap vermiş olması durumlarında EKT ilk adım olabilir. EKT yaygın olarak maninin akut ve sürdürüm tedavisinde kullanılmaktadır. EKT'nin akut mani ve depresyondaki etkinliği iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak gerek klinisyenler gerekse hastalar EKT'yi bir son seçenek gibi düşünmektedir. Oysa özkıyım riski yüksek ağır olgularda erken bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır. Sürdürüm tedavisinde EKT'nin mani relapsını önlemede lityum kadar etkin olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır. Daha eski bir çalışmada da 6 yıl kadar süreyle ayda 1 kez EKT uygulanan hastalarda maninin tekrarlama oranı %12 bulunurken, EKT uygulanmayan hastalarda bunun 7 katı oranında yineleme saptanmıştır (37). Bipolar bozukluğu olan hasta ve hasta yakınlarının EKT'ye ilişkin tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve hasta yakınlarının

genel olarak EKT'den çok fayda gördüğünü ve bu tedavi yönteminin yararlı olduğunu belirttiği görülmüştür (41).

### **2.6.7. Psikoterapi**

Her türlü ruhsal bozuklukta olduğu gibi bu hastalıkta da psikoterapötik yaklaşım önemlidir. Bipolar duygudurum bozukluğu olan hastaya terapötik yaklaşım esneklik gerektirir. Çünkü hastanın duygudurumu, bilişsel durumu, davranışsal durumu hastalığın evresine göre değişir. Bu arada yine hastalığın evresine göre, hastanın bağımlılık düzeyi de dalgalanır, azalır, çoğalır. Terapötik ilişkide dikkat edilmesi gereken nokta, uzun vadeli bir yaklaşım göstermektir. Bipolar bozuklukta bilişsel terapi, psikoanalitik yönelimli psikoterapi, destekleyici psikoterapi, grup terapisi, aile terapisi uygulanan farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilen terapilerdir (42).

### **2.6.8. Bipolar Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi**

Günlük uygulamalarında gösterdiği gibi koruma döneminde, hastaların hemen tamamı akut dönemde de etkili olan duygudurum düzenleyiciyi kullanmaktadır. Bununla birlikte, birçok hastada ikili hatta üçlü ilaç kombinasyonu gerekebilmektedir. Bu dönemde dikkat edilecek önemli noktalardan birisi, hastaların sağaltımı kesme eğilimleridir (43). Sürdürüm tedavisine rağmen, iki uçlu bozukluğu olan hastalar belirti şiddetinde iniş-çıkışlar ve birden çok nöks yaşayacaklardır. Günümüzde iki uçlu bozukluğun uzun dönem tedavisinde kullanılan çok sayıda terapötik ajan bulunmaktadır. Sürdürüm tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityum, valproik asid gibi duygudurum düzenleyicilerin yerine atipik antipsikotiklerinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır (32). Bipolar bozuklukların sürdürüm sağaltımında psikoterapilerin yeri önemlidir. Bipolar bozuklukların biyolojik ve genetik yüklülüğünün olduğu ve farmakolojik sağaltımın vazgeçilmez olduğu konusunda kuşku yoktur. Ancak psikoterapiler, hastanın tedavi işbirliğinin sağlanmasına, aile ve hastanın bipolar bozuklukların doğası ve ilaç yan etkileri konusunda eğitilmelerine, hastanın toplumsal ve işi ile ilgili işlevselliğinin ve yaşam zorlukları ile başa çıkma yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (44).

### **2.6.9. Bipolar Bozuklukta Tedaviye Uyum**

Hastalığa ilişkin içgörü ile uzun süreli tedaviye uyum arasındaki ilişkide içgörünün rolü net olarak tanımlanmamıştır. Genel olarak hastaların 1/3'ünün tedaviye tam uyum sağladığı, 1/3'ünün bazen uyum sağladığı, 1/3'ünün ise hiçbir zaman uyum sağlamadığı ifade edilmiştir (45). Sağaltıma uymamanın başlıca nedenleri şöyle sıralanmaktadır:

- Ciddi ve yineleyici doğadaki bir hastalığı yadsıma,
- Hipomanik epizotları gizleme,
- Kendisini iyi hissedip ilaca artık gereksinim duymama,
- Üretkenlik ve yaratıcılıkta azalma,
- Kendini çökkün hissetme
- Duyguların bir ilaç tarafından kontrol edildiği düşüncesinden rahatsız olma,
- Lityumun geç etki eden bir ilaç oluşu,
- Kesilme durumunda olumsuz etkinin geç ortaya çıkışı,
- Koşullayıcıların olumsuz oluşu (psikoz, depresyon, hastaneye yatış, ilişkiye iş sorunlarıyla eş zamanlı olarak ilaca başlama),
- Kesildiğinde derhal olumlu yaşantıların ortaya çıkışıdır (örneğin, yan etkilerin ortadan kalkması ya da hipomani) (42).

Hasta deneyimle, öğrenmeyle, eğitimle, psikoterapiyle tedaviye uyum sağlayabilmektedir. Sağlam bir hasta-hekim ilişkisi tek başına yeterli olmasa da, tedaviye uyumun temelini oluşturur. Hekim, belki de her hasta için farklı nedenlerden kaynaklanan tedaviye uyum güçlüklerini, hastanın ifade edebilmesine, öğrenebilmesine, anlayabilmesine ve paylaşabilmesine yardımcı olmalıdır (45).

## **2.7. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış**

Depresif epizot, genellikle ortalama 2–4 ay sürer. Hastaların bir bölümü sağaltım görmese bile kendiliğinden düzelir. Bipolar bozuklukta kendiliğinden iyileşmelerin ardından ya da iyileşme dönemi olmaksızın manik epizot başlayabilir. Sağaltım görmeyenlerde ölüm ya da sakatlıkla sonuçlanan özkıyım oranı %15'dir. Yaşla beraber yineleme ve süregelenleşme olasılığı artar (24).

Manik epizot, genellikle ortalama 4–6 hafta sürer. Hastalar kendilerini ve çevrelerindeki tehlikeli ve zor duruma sokabilen bir hal aldıkları için depresif epizoda oranla hekime başvuru daha fazladır. Genel olarak hastalığın başlangıcı, atakların yinelemesi, iyileşme dönemleri süre, sıklık ve klinik belirtiler bakımından çok değişkendir (24).

## **2.8. Bipolar Bozukluğunun Nörobiyolojisi**

### **2.8.1 Moleküler Biyolojisi**

Bipolar bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılması, çoğunlukla tedaviden yola çıkılarak olmuştur. Örneğin; rezerpin kullanımının depresyona neden olabilmesine karşın manik belirtileri azalttığı gözlenmesi ve daha sonra da bu ilacın mono aminleri azalttığı gösterilmesi, depresyonun mono aminlerdeki azalma, maninin ise tersine mono aminlerde artma ile ortaya çıktığı görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur. Böylece uzun süredir geçerliliğini koruyan ‘‘mono amin varsayımı’’ ortaya çıkmıştır (53).

**Noradrenerjik Sistem:** Araştırmaların çoğu, monoaminerjik, özellikle de noradrenerjik sistem işlevlerinde artış olduğunu ileri sürmektedir. Manik epizot sırasında noradrenalin metabolitlerinin plazmada arttığı bilinmektedir. Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını arttıran stimulanlar, ya da trisiklik antidepressanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir (53). Öte yandan, adrenerjik-kolinerjik sistem arasındaki denge bozukluğu üzerinde de durulmuş ve kolinerjik yetersizliğin maninin ortaya çıkmasında önemli bir etken olabileceği öne sürülmüştür (53).

**Serotonerjik Sistem:** Serotonin metabolizmasıyla ilgili görüşler de ileri sürülmektedir. Serotoninin beyin fonksiyonlarını inhibe edici ve kolaylaştırıcı yönleri vardır. Örneğin, önemli bir uyku, iştah, vücut sıcaklığı, metabolizma ve cinsellik düzenleyicisidir. Serotonin inhibitörleri, memeliler ve sürüngen türlerinde agresif davranışları meydana

getirirler. Serotonerjik nöronlar, hipotalamus hücrelerinin, uyku-uyanma döngüsü, vücut sıcaklığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen fonksiyonları gibi düzenli sirkadien ritmlerinin düzenlenmesini noradrenalin ve dopamin ile birlikte yönlendirir. 5-HT' in sinirsel iletimi (nörotransmisyonu), genetik kontrol altındadır. Bununla birlikte, 5-HT' in düzeyleri akut strese artarken, kronik strese azalır (53).

Serotonin öncülü L-Triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır. Buna karşın, triptofan eksikliği özellikle daha önce depresif bozukluk geçirmiş hastalarda depresif belirtilere neden olmakta ve bu nedenle triptofan eksikliğinin serotonerjik disfonksiyonu olan ve ilerde depresyon geliştirmesi muhtemel kişileri saptamada kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ancak depresyonlu hastaların birinci derece yakınlarında bu etki gösterilememiş, ayrıca iki uçlu hastalarda yapılan araştırmalarda da, triptofan eksikliği ile manik ya da depresif epizodların etkilenmediği ileri sürülmüştür (51, 53).

**Dopaminerjik Sistem:** Mani tablolarının kokain, L-Dopa vb. gibi dopaminerjik maddeleri artıran ilaçlarla uyarılabilmesi, buna karşın antipsikotik ilaçlar gibi dopamin antagonistlerinin anti-manik etkinliğe sahip olması, mani oluşumunda dopaminerjik sistemin rolünün de tartışılmasına neden olmuştur. Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır. Manik epizot sırasında beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti olan homovalinik asit serotonin metaboliti 5-Hidroksi indol asetik asit ve sodyum düzeyleri yüksek bulunmuştur. Depresif epizotta ise bu metabolitler azalmaktadır (53).

**Diğer Nörotransmitter Sistemleri:** Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gama amino bütirik asit (GABA) işlevinin artışıyla ilişkilendirilen antidepresan etki, GABA' nın duygudurumunun kontrolündeki olası rolünü düşündürmektedir. Beyinde glutamat reseptörlerinin blokajının duygudurumunu düzenleyici etki oluşturduğu ileri sürülmektedir (53).

### 2.8.2 Genetik Çalışmalar

Bipolar bozukluk hastalarında yapılan aile çalışmaları hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir. Bipolar bozukluğu olan kişilerin I. derece akrabalarında bipolar bozukluk riski % 4.5 dır. Normal popülasyonda ise bu oran çok daha düşüktür (% 0.4 -1.6). Buna karşın bipolar bozukluğu olanların akrabalarında unipolar bozukluk oranı daha

yüksektir (%14.8). Bipolar depresyon ile major depresif bozukluk arasında yapılan karşılaştırmalar ise, genetik etkenlerin bipolar depresyonda daha önemli olduğunu göstermektedir (52). bipolar I bozukluğu olan hastaların, 1. derece akrabalarında bipolar I bozukluk görülme oranı çeşitli araştırmalarda % 4 - 24 arasında bulunmuştur. Her iki ebeveynde bipolar bozukluk olması halinde çocukta ortaya çıkma olasılığı % 75' tir (52).

Biyolojik anne-babasından duygudurum bozukluğu hikâyesi olan çocuklar, sağlıklı anne-babaya evlatlık verilseler bile, bunlardaki bipolar bozukluk oranının yüksek olduğu görülmektedir. Buna karşın sağlıklı baba-anneden doğup, duygulanım bozukluğu olan aileye evlatlık verilen çocuklarda bipolar bozukluk hastalık oranı yüksek değildir. Bu veriler de hastalık oluşumunda genetik etkenlerin rol oynadığını desteklemektedir (51).

İkiz çalışmalarında, dizigotik ve monozigotik ikizler karşılaştırılmış ve monozigotiklerde hastalığa dizigotlardan 3 kat daha fazla rastlandığı öne sürülmüştür (konkordans oranları 0,22 ye karşı 0,67). Bu da hastalığın genetik geçiş gücünün yüksek olduğunu göstermektedir. Yine konkordans oranlarındaki bu belirgin fark, genetik bileşenin rol oynadığını desteklemektedir (52).

Nörotransmitter metabolizmasında rol alan proteinler: Tirozin hidroksilaz, tirozinaz enzimleri, dopamin D-2 reseptörü, dopamin D-4 reseptörü, triptofan hidroksilaz genleri monoaminerjik nöronal iletimde önemli rol oynadığından, bu alanların bipolar ve unipolar bozukluklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir (51). Serotonin taşıyıcısı, ACE geninin I/D polimorfizmi, 3, 5, 6, 12, 16, 18, 21. kromozomlarla ilgili çalışmalar sitozin-adenozin-guanin trinukleotidlerinin ardı sıra tekrarlarında artma (antisipasyon fenomeni) ile ilgili sonuçlar üzerinde de durulmaktadır. Major depresyonda serotonerjik sistemdeki işlev bozukluğunun varlığı gösterilmiş ve serotonin almaçlarına seçici olarak etki eden ilaçların da depresyonu etkili olarak tedavi edebildiği izlenmiştir. Bu nedenle serotonin taşıyıcısı ile ilgili genetik bir anormalliğin varlığı düşünülmüştür. Ancak taşıyıcı genin bir allelinin var olması unipolar depresyon için yüksek risk oluşturmaktaysa da, bipolar hastalar için bu ilişki bulunamamıştır. Tirozin hidroksilaz geni ile bipolar bozukluk arasında ise zayıf bir ilişki kurulmuştur (51).

### 2.8.3. Görüntüleme Çalışmaları

Psikiyatrik hastalıklarda modern anlamda ilk görüntüleme çalışmaları tomografi ile yapılmış ve bazı yapısal değişiklikler aranmıştır. İlk çalışmaların çoğu şizofreni alanındadır. Örneğin, Andreasen ve arkadaşları şizofreni hastalarında ventriküllerin büyük olduğu bulmuştur. Ancak daha sonraki çalışmalar bunun tanı koydurucu (diagnostik) bir özellik olamayacağını göstermiştir. Yapısal anormallikler her hastada gözükmemekte bazen tamamen sağlıklı kontrollerde de bunlara rastlanabilmektedir. Yapılan bir meta-analizde duygudurum bozukluğu hastalarında, şizofreni hastalarından daha düşük derecede olmakla beraber, normal kontrollerden daha büyük ventriküllere sahip oldukları belirlenmiştir (54). İlk manik epizot hastalarını inceleyen başka bir araştırmada da üçüncü ventriküllerin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha büyük olduğunu bulmuşlardır (55). Görüntüleme alanında manyetik rezonans görüntülemesi ile önce yapısal anormallikler incelenmiş daha sonra beyin ve bazı bölgelerinin hacimleri ölçülmüştür. Yapılan başka bir meta-analizde bipolar hastaların beyin hacimlerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha büyük ya da küçük olmadığı belirtilmiştir (56). Ancak, bölgesel olarak gözlenen gri cevherdeki hacim değişiklikleri, beyaz cevher ve yolakların da incelenmesine yol açmıştır. Örnek olarak psikotik bipolar hastalarda korpus kallosum alanları küçük bulunmuştur (57).

Yapılan beynin MR görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta subgenual prefrontal korteks yoğunluğunda azalma, prefrontal gri cevherde, toplam kortikal gri cevher hacminde ve serebellar hacimde azalma, amigdala hacminde artma şeklinde sonuçlar elde edilmiştir (47). Her ne kadar çalışmalar uyumlu sonuçlar bildirmemiş olsa da, özellikle erkekler olmak üzere bipolar I bozukluğu olan hastalar genişlemiş serebral ventriküllere sahiptir (46).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda, beyin kan akımı ile nörofizyolojik işlevler arasındaki bağlantının saptanması amacıyla yapılan Single photon emission computed tomography(SPECT) çalışmasında, yürütücü(*executive*) işlevlerle striatal, frontal, temporal, serebellar, pariyetal ve singulat beyin kan akımı (BKA); bellek ile striatal, frontal, temporal ve pariyetal BKA; dikkat ile ilişkili ödevlerle striatal, temporo-medial ve pariyetal BKA; sözel öğrenme ve frontal, posterior temporal, singulat ve oksipital BKA; psikomotor bozukluklarla anterior temporal BKA arasında belirgin bir ilişki olduğu bildirilmiştir (48).

Aynı çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda limbik sistem, serebellum ve fronto-subkortikal yapılarda işlevsel bozukluklar gösterilmiştir. SPECT ile yapılan bir diğer çalışmada ötimik bipolar hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış, bipolar hastalarda bilateral medialbasal temporal, oksipital, medial frontal, parietal bölge ve singulat gyrusda hipoperfüzyon saptanmıştır (49).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile yapılan bir çalışmada bipolar depresif hastalar, ötimik veya manik duruma geçince glikoz metabolizma hızlarının arttığı saptanmış; sol kaudat çekirdek başının glikoz metabolizma hızı tek uçlu depresif hastalarda, bipolar depresif hastalara ve normal kontrollere göre önemli oranda düşük bulunmuştur (50).

Bipolar bozukluk beyaz cevher dansitesinde azalma ve başta derin beyaz cevher olmak üzere beyaz cevher hiperintensitelerinde artış gibi makroyapısal beyaz cevher anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (58, 59, 60). Bunların patofizyolojik önemi henüz iyi anlaşılamamıştır ama beyaz cevher anormallikleri lif traktuslarında bir hasar ile ilişkilendirilmiştir (61). Bipolar bozuklukta DTI kullanılan ilk çalışmalarda FA'da azalma ve MD'de artış tespit edilmiştir (62, 63). Sol süperior medyal frontal, sol pre ve postsantral, bilateral inferior parietal/preküneus ve bilateral süperior oksipital beyaz cevher FA değerleri bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı artmıştır (64). İlk epizot mani yaşayan adolesanlarda prefrontal bölgelerde beyaz cevher hiperintensitesi tesbit edilmiştir (62). Aynı çalışmada önemli ölçüde daha düşük FA, beynin sol superior frontal bölgesinde gözlemlenmiş ve nöral ağ bağlantısı kaybı ve aksonal disorganizasyon olarak yorumlanmıştır. Korpus kallosum beyaz cevher anormallikleri bulguları bipolar bozukluk olan ergenlerin korpus kallosumlarında azalmış FA değeri gözlenmiştir (65).

## **2.9. Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme**

DT-MRG, beyindeki beyaz cevher yolaklarının uzanım ve yönelimlerini ve bu yolakların niceliksel bilgisini noninvazif olarak in vivo sağlaması sebebiyle önemli bir görüntüleme tekniğidir (66). Diffüzyon tensör görüntüleme tekniğinin temeli su moleküllerinin in-vivo diffüzyon hızının ve yönünün ölçülerek dokunun yapısının saptanmasına dayanır (67).



Fizyolojide difüzyon, yarı-geçirgen bir zarın iki tarafındaki derişim farkı boyunca moleküllerin yaptıkları gelişigüzel ve pasif özellikteki harekete denir ve “Akım = Difüzyon sabiti x Derişim farkı” denklemi ile hesaplanabilir. Geçirgen bir zarın iki tarafındaki moleküllerin derişimi eşit olursa bu akım durur. Bu difüzyonun ölçümü, günümüz görüntüleme yöntemleri ile olası değildir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile beyindeki serbest su protonlarının uygulanan difüzyon gradyenti boyunca yaptığı hareket ölçülür (68, 69). Bu hareket daha makroskopik düzeyde olduğundan “görünür difüzyon” olarak da tanımlanır.

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest hareketine “Brownian hareket” denir (70). İlk kez 1827’de Brownian tarafından tanımlanmış ve 1905’de Einstein tarafından ölçülmüştür (67). Oluşan bu hareket molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır (71). İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemesiz başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde moleküllerin her yöne eşit olarak yaptığı serbest difüzyona “izotropik difüzyon” denir (71, 67, 72).

Su moleküllerinin yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bir takım anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine ise “anizotropi” denir (67, 72, 73, 74). Doku içindeki farklı yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte, tam bir açıklaması henüz yoktur (72). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme temelinde farklı dokularda yer alan, farklı hız ve oranlara sahip serbest su protonlarının Brownian hareketlerinin, beyin dokusu içindeki myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanması varsayımı yatar (75). Bu varsayım hem akson içi hem de akson dışı sıvılardaki serbest protonların Brownian hareketleri için geçerlidir. Serbest protonlar hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar(76). Bunun sonucunda beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon miktarı en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon miktarı en az olur (67, 75, 77). Diğer bir deyişle, izotropik ortamda ortogonal planlar arasındaki difüzyon gradyentleri arasında bir etkileşim olmazken, anizotropik ortamda farklı etkileşimler ortaya çıkar (71, 78).

Difüzyon ağırlıklı MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) de uygun manyetik alan gradientleri uygulandığında, su molekülleri uygulanan gradyent yönündeki ısı-bağımlı serbest hareketlerine duyarlı hale gelir ve dokudaki serbest su protonları difüzyon yapmaya başlar. Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan birimsel bir katsayı ile belirtilir, bu katsayının birimi mm<sup>2</sup>/sn'dir. MRG ile ölçülen difüzyon katsayısına “görünür difüzyon katsayısı” (apparent diffusion coefficient- ADC) adı verilir (76). DAG (Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme) de elde edilen sinyal ADC ve “difüzyon duyarlılık faktörüne” (b) bağlıdır. b değeri kullanılan gradientlerin süre ((Δ) , güç (G), puls genişliği (δ) ile protonun giromanyetik oranına (γ) bağlıdır ve aşağıdaki formül ile ifade edilir (67, 74, 76).

$$b = (\gamma G \delta)^2 (\Delta - \delta / 3)$$

DAG fizyolojik bir fonksiyon kullanılarak elde edilen anatomik bir görüntüdür. DAG tek boyutlu bir yöntem olduğundan her bir difüzyon gradyent uygulamasında sadece tek bir yöndeki difüzyon hareketi ölçülebilir. Oysa beyin gibi anizotropik dokularda, farklı doku dizilimlerine bağlı olarak yapısal difüzyon kısıtlamaları olur. Bu nedenle rutin DAG de ortaya çıkan difüzyon kısıt lamalarını ortadan kaldırmak için birbirine dik 3 ayrı yönde DAG alınır (66). Her bir voksel bazında, 3 DAG den elde edilen sinyal normalize edilerek yeni bir görüntü oluşturulur. Elde edilen bu görüntüye “birleştirilmiş DAG” , “izotropik görüntü” veya “trace DAG” denir (67).

Vücutta su molekülünün birbirine dik 3 boyuttaki difüzyonunun eşit olduğu “izotropik” dokularda tüm difüzyon işlevinin gösterimi için tek bir ADC hesaplaması yeterlidir. Buna karşılık beyindeki beyaz madde, iskelet kası, kalp kası gibi görünür difüzyonun doku dizilimine bağımlı olduğu, yani birbirine dik yönlerdeki difüzyon miktarının eşit olmadığı “anizotropik” dokularda ise, tek bir ADC hesaplaması ile serbest su moleküllerinin yaptığı difüzyonun tüm özellikleri gösterilemez. Bu amaçla ADC hesaplaması yerine suyun görünür difüzyon tensoru “D” hesaplanır (72, 73,78).

Tensör karmaşık matematiksel bir işlemdir ve en az 3 elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir. Her bir voksel içindeki D'nin ölçümü, analizi ve gösterimini sağlayan yöntem ise” Difüzyon tensör Görüntüleme”

denir (71, 79). Temel olaral D, alınan bir seri DAG den her bir vokselde ölçülen sinyal kaybı ile uygulanan manyetik gradiyent gücü arasındaki ilişki kullanılarak aşağıdaki şekilde hesaplanır (79).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

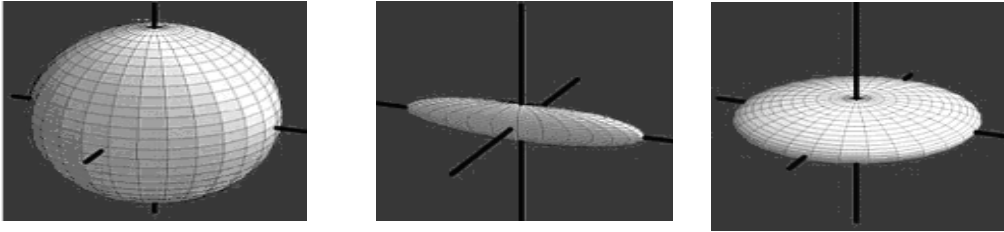
DAG deki gibi tek yönlü b değerine benzer şekilde, DTG de simetrik bir b matriksi vardır. DAG deki b değeri nasıl bir yönde uygulanan tüm difüzyon ve görüntüleme gradiyentlerinin MR sinyali üzerindeki azaltıcı etkisini tanımlıyorsa, b matriksinde x, y, z yönlerinde uygulanan tüm gradiyent dalgalarının sinyal üzerindeki azaltıcı etkisini tanımlar.

Tensör formunda D nin üç temel değeri ( $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  ve  $D_{zz}$ ) vardır. Birbirinin zıttı olan bu vektörlerin aynı güçte olmalarına yani tensörün simetri özelliğine göre ( $D_{xy}=D_{yx}$ ,  $D_{xz}=D_{zx}$ ,  $D_{yz}=D_{zy}$ ), tam bir D tanımlaması için birbirinden bağımsız yönde en az 6 ( $D_{xy}$ ,  $D_{yx}$ ,  $D_{xz}$ ,  $D_{zx}$ ,  $D_{yz}$  ve  $D_{zy}$ ) gradiyent uygulaması ve difüzyon ölçümü yapılması gerekir. Bir voksel içindeki ortalama difüzyonu ifade eden bu matriks sahip olduğu üç temel “eigen değer “ e ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) ve “eigen vektör” ( $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$ ) tarafından tanımlanan ve uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyonun yönüne paralel olan bir “elipsoid” şeklinde gösterilir. En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler (79, 81).

Elipsoidler, belirli bir difüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmekte, şekilleri üç ana yöndeki tensöre göre yapılanmaktadır. Elipsoidler, eigen değerleri ve vektörlerinden hesaplanabilmektedir. İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir şekil elde edilecektir(72). Anizotropik bir hareket, elipsoid olarak görüntülenecektir, elipsoidin basıklığı hareketin anizotropisiyle doğru orantılı olacaktır (80, 81, 82, 83). Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olana paralel olacaktır (şekil 1). Tensörlerin geometrik şekli, beyin dokusundaki yapıyı göstermekte olup elipsoidin aksı o vokseldeki beyaz

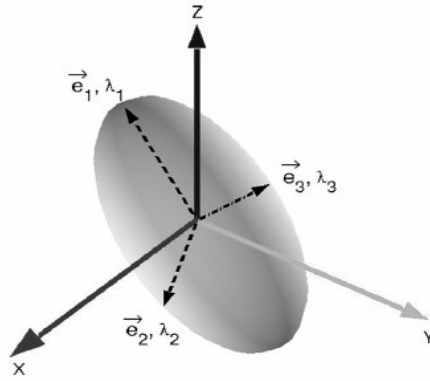
cevher yolaklarına paralel konumdadır (82).

D' nin diyagonalizasyonu sonucu  $e_1, e_2, e_3$  özvektörleri ve  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  değerleri hesaplanır ( $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ ). Difüzyon tensörün sistemi grafiksel olarak difüzyon elipsoidi ile ifade edilebilir (71). Elipsoidin kısa ve uzun eksenleri ile difüzyon tensörün vektörleri ve değerleri arasındaki ilişki şekil 2'de gösterilmektedir.



izotropik difüzyon      lineer anizotropi      planar anizotropi

**Şekil 1.** Difüzyon verilerini gösteren difüzyon elipsoidler (101)



**Şekil 2.** Difüzyon tensör elipsoidinde tensor vektör ve değerleri arasındaki ilişki(101).

DTG ile sinirsel ağın gösterilmesinin temeli sinir dokusunun yapısal özellikleri ve

yönelim farkından kaynaklanan “difüzyonel anizotropi” dir. Beyaz cevherde anizotropinin nedeni su moleküllerinin hareketinin makromoleküller, myelin kılıf, hücre zarı gibi engellerle sınırlanmasıdır. Bu kısıtlama sinir yolaklarına dik olan yönde, paralel olan yöne göre daha fazladır (82, 84, 85). Beyaz cevherde difüzyon anizotropik olup, difüzyon sinir liflerine paralel yönde en hızlıdır (83).

Bir dokudaki anizotropi miktarını saptamak için, eigen değerlerinden yararlanılarak hesaplanan farklı anizotropi ölçekleri vardır(86). Bunlar içinde izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan ”ortalama difüzyon” değeridir. Ortalama difüzyon değeri ( $\lambda_m$ ) “görünür difüzyon katsayısı” (Apparent Diffusion Coefficient [ADC]) olarak da adlandırılır ve aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\lambda_m = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Ancak anizotropik ortamlarda ortalama difüzyon [ADC], difüzyon işlevinin tüm özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Bu amaçla anizotropik difüzyonu karakterize etmek ve difüzyon tensorlerinin izotropiden ne kadar saptığını belirlemek için farklı ölçüm yöntemleri kullanılır (87). “Fraksiyonel anizotropi” (FA) anizotropik difüzyonun toplam difüzyona oranını gösterir (Denklem1), “görecel (rölatif) anizotropi” (RA) toplam difüzyondaki anizotropik kısmın izotropik kısım ile ilişkisini gösterir (Denklem 2) ve “volüm oranı (ratio)” (VR) elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını gösterir (Denklem3) . İzotropik ortamlarda FA ve RA değeri (0), VR değeri (1), anizotropik ortamda FA değeri 1, RA değeri  $\sqrt{2}$  VR değeri ise 0 a yakındır (88,89).

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_m)^2 + (\lambda_2 - \lambda_m)^2 + (\lambda_3 - \lambda_m)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

(Denklem 1)

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

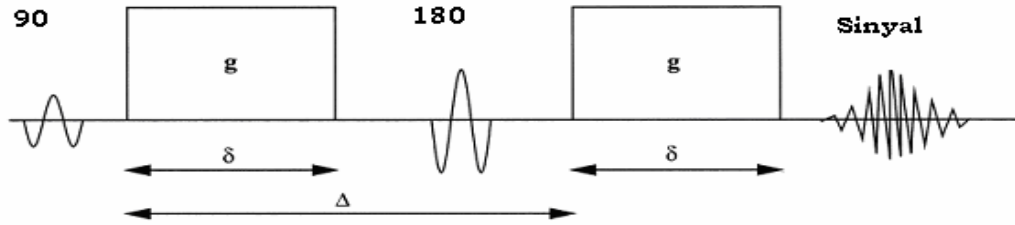
(Denklem 2)

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\left(\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}\right)^3}$$

(Denklem 3)

### 2.9.1 Veri Toplama-Görüntü Oluşturma

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) elde edilen ham bilgiler, difüzyon tensör hesaplamaları için kullanılır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler temel olarak Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı kullanılarak oluşturulur. Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı temel olarak standart T2 ağırlıklı spin-eko sekansına iki adet difüzyon uyarıcı gradyentler eklenerek elde edilir (91). Difüzyon uyarıcı kısa süreli güçlü gradientler 180 derecelik RF pulsunun öncesinde ve sonrasında uygulanır (şekil 3) (90, 84, 91, 92).



**Şekil 3.** Stejskal-Tanner puls sekansının şematik görünümü (101).

Bu sekansta uygulanan ilk gradientle protonlarda faz değişimi oluşur, ikinci gradientte ise bu faz tersine çevrilir ve durağan protonlardaki faz değişimi sıfırlanır. Eğer protonlar, bu iki gradient arasındaki sürede ( $\Delta$ ) yer değiştirmişse, ikinci gradient ile ilk gradientin protona etkisi bir birini sıfırlayamayacak, bu protonlarda yer değişimiyle orantılı olarak faz farkı oluşacaktır (84, 91, 92). Faz farkına bağlı oluşan sinyal farkı aşağıdaki formülle hesaplanır (84, 92).

$$S = S^{\circ} \exp(-bD)$$

Bu formülde S difüzyon ağırlıklı sinyali, S<sup>°</sup> ise aynı parametrelerle difüzyon gradienti kullanılmadan elde edilen sinyali gösterir. D, difüzyon ağırlığıdır. b değeri ise Le Bihan ve arkadaşları tarafından 1986'da tanımlanan uygulanan gradientin gücü, süresi ve aralığı ile orantılı sabiti gösterir ve aşağıdaki formülle hesaplanır (γ: giromanyetik oran; G: difüzyon gradientinin gücü; δ: gradientin süresi; Δ: gradientler arasındaki süre) (84, 91, 76).

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Diffüzyon ağırlığı, prensip olarak her MR puls sekansına eklenebilmektedir. Diffüzyon ağırlıklı sekanslar hareket artefaktına çok duyarlıdır. Moleküllerin mikrometreler ile ifade edilen hareketlerini ölçmek için kullanılan bu sekanslarda, hasta hareketi, hatta fizyolojik hareketler (solunum, kalp atımı) bile görüntü kalitesinde belirgin düşmeye neden olacaktır (90). Bu nedenle, kısa sürede görüntü alınmasına olanak sağlayan eko-planar görüntüleme (EPI) sekansları tercih edilmektedir. Tek atımlı EPI sekanslarda, görüntüleme tek bir RF pulsu ile oluşturulmaktadır ve bu nedenle en hızlı görüntüleme yapılabilen sekansdır. Bu özelliği sayesinde fizyolojik hareket artefaktları azaltılır (90, 84). Ancak bu sekanslarda duyarlılık artefaktlarına, manyetik alandaki inhomojeniteye, kimyasal kaymaya hassastır ve görüntü distorsiyonuna neden olur. Bu sekanslarda posterior fossa, kafa tabanı, sinüslerin komşuluğu gibi hava-doku bileşkelerinde sinyal kaybı görülür (90, 84). Bu sekanslar Paralel görüntüleme ve PROPELLER (Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction) gibi tekniklerle beraber uygulandığında görüntü kalitesi artırılabilir (90, 88). Çok atımlı EPI sekansları ise bize yüksek çözünürlük ve düşük görüntü distorsiyonu sağlamaktadır ancak bu sekanslar hareket artefaktlarına daha duyarlıdır. EPI sekanslarında sinyal/gürültü oranı düşüktür ve oranı arttırmak için ya eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğü azaltmak gereklidir. Eksitasyon sayısı arttırılırsa inceleme süresi uzayacaktır, çözünürlüğü azaltmak ise veri kaybına neden olacaktır (82, 90). Yüksek manyetik güçlü sistemler daha hızlı inceleme ve yüksek sinyal/gürültü oranı sağlar ancak klinik uygulamada çoğunlukla 1.5T cihazlar kullanılmaktadır. FA değerinin doğru olarak

hesaplanabilmesi için sinyal/gürültü oranının en az 10/1 olması gerekmektedir.

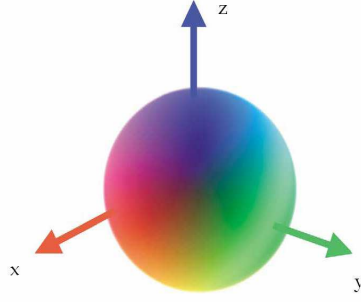
Steady-State Free Precession (SSFP) sekansı, difüzyon ağırlıklı görüntüleme için kullanılabilir bir diğer yöntemdir. Birçok TR aralığında elde edilen difüzyon etkilerinin toplanması sonucunda, yüksek gradiyent değerlerine gerek duyulmadan, kısa TR'ler kullanılarak yüksek difüzyon duyarlılığı elde edilir. Ancak bu sekansta, T1 ve T2 etkilerinin verilerde oluşturduğu karmaşıklık nedeniyle difüzyon katsayısı ölçülememektedir (90).

Difüzyon ağırlıklı görüntü elde etmek için Single-Shot Fast Spin Echo (SS-FSE) yöntemi de kullanılabilir. SS-FSE yöntemi ile kimyasal shift artefaktları, difüzyon gradiyetlerinden oluşan eddy artefaktı, kardiyak ve solunum sistemine ait pulsatil artefaktlar ve hastanın hareketine bağlı artefaktlar azalır ve sinyal/gürültü oranı artar. Daha yüksek çözünürlüklü difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir (93, 94, 95).

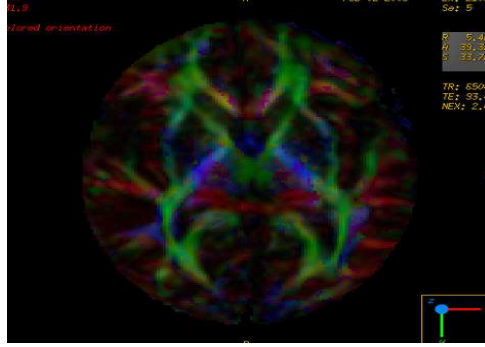
Tensör değerinin hesaplanması için, en az yedi ölçüm yapılması gereklidir, bu ölçümlerin altısı farklı yönlerde ve önceden belirlenen b faktörleriyle yapılırken son ölçüm, difüzyonun gradientinin uygulanmadığı  $b=0$  durumunda olmalıdır. Yön sayısının artırılmasının daha simetrik tensörlerin hesaplanması, gürültünün azaltılması, traktografinin daha doğru yapılabilmesi gibi avantajları vardır (81, 92).

DTG ile her bir voksel içindeki ortalama difüzyonel anizotropinin yönü ve miktarı ölçülerek, bu voksel içindeki sinir yolaklarının dizilimi saptanır. Difüzyon tensör verisinden farklı algoritma ve görüntü işleme basamakları ile temel iki farklı görüntü elde ediliyor. Bunlardan ilki "renk kodlu (color encoded) görüntüleme" diğeri ise "sembolik (geometrik) gösterim metodu" dur (71, 79). Yeşil ile önden arkaya, kırmızı ile sağdan sola ve mavi ile yukarıdan aşağıya olan anizotropi kodlanır (şekil 4, 5). Renk kodlu görüntülerde difüzyon tensör verisindeki x,y,z, yönündeki majör eigen bileşenleri RGB renk bileşenlerine çevrilirken FA değeri ise parlaklık olarak ifade edilir (91, 79).





**Şekil 4.** Difüzyon tensörlerin renk kodu ile gösterimi(101)



**Şekil 5.** Beynin renk kodlu aksial DTG görüntüsü(101)

Diffüzyon tensör görüntüleme verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, elle çizilen “ilgi alanı” (ROI) ya da “voksel karşılaştırmalı morfometri” (VBM) yöntemleri kullanılabilir. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır. Çalışma öncesinde belli bir alan ile ilgili hipotez oluşturulmalı ve bu bölge üzerinde çalışılmalıdır, diğer alanlar karşılaştırmanın dışında bırakılmaktadır. Ancak bu yöntemin sınırlamaları vardır, en önemlisi, alan çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebileceği, hatta aynı araştırmacının farklı zamanlarda alanı farklı şekilde çizebileceğidir. Ayrıca, ardışık kesitler üzerine yapılan çizimler çok zaman almakta, aynı hasta grubunda çok sayıda alanın karşılaştırılması ya da yüksek sayıda hasta içeren gruplarda araştırma yapmak zorlaşmaktadır. Sadece hipotezde belirtilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıt lamalarından biridir, bu yöntemle tüm beyin üzerinde çalışmak olası değildir.

Voksel karşılaştırmalı analizlerde, bir deneğin görüntülerindeki tüm vokseller,

diğer deneklerin görüntülerinde aynı koordinatta bulunan vokseller ile karşılaştırılır (96). Bu nedenle aynı koordinatlardaki bir voksel, tüm deneklerin görüntülerinde aynı anatomik bölgeye uymalıdır, yani eğer bir hastada, x, y ve z koordinatları ile tanımlanan voksel, talamusta bulunuyorsa, diğer hastalarda da aynı koordinatlardaki voksel, yine talamusa denk gelmelidir. Aynı vokselin farklı hastalarda farklı anatomik bölgeleri içermesi, analizin hatalı olmasına yol açar. Bu uyumu sağlamak için analizde ilk adım, MR görüntülerini bilgisayar ortamında normalize etmektir (96, 97). Bu uygulamanın amacı görüntüler arasında hareket ya da şekil değişikliği sonucu oluşan farklılıkları enaza indirmektir (98). Normalizasyon sonucunda, aynı düzeyden geçen tüm görüntüler standart bir model ile aynı anatomik haritaya uyar. Böylece hastalar arasındaki şekil değişikliklerinin karşılaştırmayı etkilemesi önlenir (96).

Difüzyon Tensor MR Görüntülemenin rutin kullanıma girmesi beyaz cevher yolaklarının anatomisinin detaylı incelenmesini sağlar. Doğumdan sonra yaşla birlikte beyindeki total su miktar azalırken, myelinizasyon artar ve yolakları organize hale gelir. Bu anatomik gelişim sonucunda ADC azalırken, FA değeri artar. Buna karşın yaşla birlikte beyaz cevher dejenerasyonuna bağlı ADC artarken FA değeri de azalmaya başlar(99). Multipl skleroz, myelin yıkımı ve aksonal zedelenmeye bağlı olarak ADC değeri artar, FA değeri düşer. Metabolik beyaz cevher hastalıklarında myelin kılıfı ve aksonal yapıdaki bütünlük kaybına bağlı ADC değerlerinde artma, FA değerlerinde azalma ortaya çıkar (88, 100).

Korpus kallozum, iki beyin yarım küresinde bulunan kortikal ve subkortikal nöronlar arasındaki bağlantıları sağlayan en büyük komissüral yapıdır (102). Histolojik olarak miyelinize olmuş sinir liflerinden oluşur (103). Bizde bu çalışmamızda, korpus kallozum genu ve korpus kallozum splenium bölgesinde FA ve ADC ölçmeyi amaçladık. Ölçüm sonucunda hipotezimiz kontrollere kıyasla bipolar depresif epizottaki hastalarda FA'de artış, ADC'de düşüş beklenmesidir.

### 3.MATERYAL VE METOD

Bu araştırma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikiyatri poliklinik birimine ardışık sırayla başvuran DSM IV-TR'e göre bipolar bozukluk I depresif epizot tanısı almış hasta ve sağlıklı kontrol grubunun korpus kallozum genum ile korpus kallozum splenium FA ve ADC değerleri açısından karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır.

Tüm bireyler için dışlama ölçütleri: yaş 18'in altında ya da 65'in üzerinde olması, gebe olanlar, ağır sistemik hastalığı olanlar, epilepsi, demans, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozukluğu (Eksen II patoloji) olanlar, MR çekilmesine engel implant, protez ve benzeri cihaz takılmış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Yerel etik kurulundan çalışma için olur alındı (29.03.2011 tarih ve 04 nolu oturum, 02 nolu etik kurul kararı). Hastaların bilgilendirilmiş olurları alındı. Çekimin hemen öncesi muayenede hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D ), young mani derecelendirme ölçeği, klinik global izlem formu dolduruldu. Hastaların ayrıca dosyadaki klinik bilgileri sosyodemografik veri formuna kaydedildi. Kontrol grubu hasta grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerine benzer sağlıklı gönüllü kişilerden oluşturuldu ve sosyodemografik verileri kaydedildi.

Bipolar depresif epizottaki 25 hastaya DT-MRG çekildi. 8 hastanın görüntüleri PACS sistemine kayıt edilmediğinden, bu hastaların görüntülerine ulaşamadı. Bir hasta ise çekim sırasında başını sabit tutmadığından dolayı görüntü değerlendirmeye alınmadı. 16 hasta ve cinsiyet açısından birebir eşleştirilmiş, 16 sağlıklı kontrol ile çalışma sonlandırıldı.

Hasta ve kontrollere Harran Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında, çekimler için 1.5 Tesla Magnetom Synaphony A Tim System (Siemens, Erlangen, Almanya) cihazı kullanılmıştır. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun çekimleri sedasyon gerekmeksizin supin pozisyonda ve kafa üzerine 4 kanallı "head coil" yerleştirilerek yapılmıştır. DAG den önce koronal lokalizer ve T1 aksiyal (TR=1940, TE=3.08, FOV= 25 cm x 25cm, matrix=246x256, average=1, dist. Faktör 30%, slabs=1, kesit kalınlığı=1mm) MR görüntüler alınmıştır. Daha sonra hasta ve sağlıklı kontrollerde DTG alınmış. DTG(TR=3100, TE=98, matrix=128x128, FOV=23 cm x 23 cm, matrix=128x128, FOV phase=100%, average=4, kesit kalınlığı= 5mm) görüntüleme faktörü ile değişkenler x,y,z yönlerinde duyarlaştırılarak 0

ve 1000 sn/mm<sup>2</sup> düzeyinde b değerleri ile zenginleştirilmiştir.

Diffüzyon tensör görüntüleme verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, elle çizilen “ilgi alanı” (ROI) ya da “voksel karşılaştırmalı morfometri” (VBM) yöntemleri kullanılabilir. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır. Çalışma öncesinde belli bir alan ile ilgili varsayım oluşturulmalı ve bu bölge üzerinde çalışılmalıdır. Bizim çalışmamızda ROI yöntemini kullanarak ölçümler yapıldı. Üniversitemizin radyoloji ana bilim dalında görevli 2 radyolog tarafından, aksiyal görüntüler üzerinde korpus kallozum genu ve splenium santralinde, ROI 5mm<sup>2</sup> alan seçilerek yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunun görüntüleri klinik iş istasyonuna (Leonardo console, Siemens) aktarılarak Neuro3d paket programı ile analiz edilmiştir. Kaynak görüntüler bu yazılım üzerinde otomatik olarak ADC ve FA ölçümleri yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 istastik programı (Inc., Chicago, ABD) kullanıldı. Öncelikle verilerin tanımlayıcı istatistikleri yapılmıştır. Normal dağılımı test etmek için Q-Q grafiği çizdirilmiş ayrıca Kolmogorov-Smirnov Testi uygulanmıştır. Normal dağılımı sağlayan veriler için, ikili grup kıyaslamalarında bağımsız t testi ile grup ortalamaları kıyaslanmıştır. Alt grup kıyaslamalarında ayrıca Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Oransal değerlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi uygulanmıştır. Bağıntı analizi için Spearman’ın Korelasyon Analizi kullanılmış ve sonuçlar Spearman’ın Korelasyon Katsayısı ( $r_0$ ) ile ifade edilmiştir.  $P<0.05$  değeri için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

Bipolar depresif hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet birebir eşleştirilmiş ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 8). Hasta ve kontrol grubunda alkol ve madde kullanım bozukluğu olan yoktu. Hastaların kullandığı ilaçlar; 10 hasta duygudurum düzenleyicisi ve antipsikotik, 3 hasta antipsikotik, duygudurum düzenleyicisi ve antidepresan, 2 hasta 2 veya 2'den fazla antipsikotik, 1 hasta antipsikotik ve antidepresan kullanmaktaydı (tablo 9).

**Tablo 8.** Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı

		Hasta (n=16)	Kontrol(n=16)	
Cinsiyet	Erkek	7(%43.75)	7(%43.75)	
	Kadın	9(%56.25)	9(%56.25)	
		Ortalama(yıl)	Standart sapma	P
Yaş	Hasta	34.7	10.878	p >0.05
	Kontrol	36.19	9.232	

**Tablo 9.** Hastaların kullandığı ilaçlar

	n=16	%
Duygu durum düzenleyici+antipsikotik	10	%62.5
2 veya daha fazla antipsikotik	2	%12.5
Antipsikotik+Duygudurum düzenleyicisi+antidepresan	3	%18.75
Antipsikotik+antidepresan	1	%6.25

DSM-TR IV sınıflandırmasına göre, hastaların tümü bipolar tip-1 bozukluk olup, hastaların ve kontrol grubundakilerin hepsi sağ ellerini kullanmaktaydı. Hastaların ilk epizot tipi açısından değerlendirildiğinde; 10 hastanın depresif, 5 hastanın mani ve 1 hastanın ise miks epizot şeklinde başlamıştı. Hastalara uygulanan HAM-D(hamilton depresyon değerlendirme ölçeğinin) ortalama ve standart sapma değeri  $18.81 \pm 4.792$  olarak bulundu (tablo 10) .

**Tablo 10.** Hastaların geçirdikleri epizot sayıları ile HAM-D ortalama değeri ve standart sapma

	Ortalama	Standart sapma
Depresif epizot sayısı	3.19	1.940
Manik epizot sayısı	3.13	2.391
Miks epizot sayısı	0.19	0.544
Hipomani epizot sayısı	---	---
HAM-D (toplam puan)	18.81	4.792

Hastaların bazı sosyodemografik özelliklerinin yapılan istatistiksel değerlerin sonuçları; ailede bipolar öyküsü olan 7(%43.75), olmayan 9(%56.25), intihar öyküsü olan 7(%43.75), olmayan 9(%56.25), psikiyatri servisine yatış öyküsü; hiç yatmamış 6(%37.5), bir kez yatmış 5(%31.25), 2 veya 2’den fazla yatış olanlar 5(%31.25), medeni durumları; bekar 7(%43.75), evli 7(%43.75), boşanmış 1(%6.25), dul olan 1(%6.25)di (tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların bazı klinik verileri

	n=16	%
<b>Ailede bipolar öyküsü</b>		
Var	7	%43.75
Yok	9	%56.25
<b>Hastaların intihar öyküsü</b>		
Var	7	%43.75
Yok	9	%56.25
<b>Hastaların psikiyatri servisine yatış sayısı</b>		
Hiç yatmamış	6	%37.5
1 kez yatmış	5	%31.25
2 ve 2’den fazla yatmış	5	%31.25
<b>Hastaların medeni durumları</b>		
Bekâr	7	%43.75
Evli	7	%43.75
Boşanmış	1	%6.25
Dul	1	%6.25

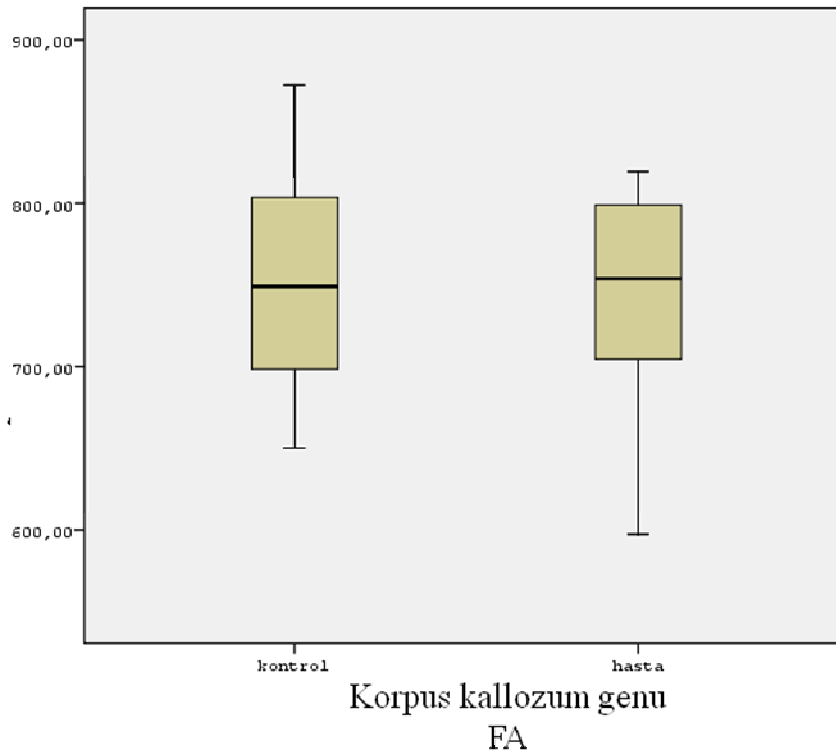
Her iki grubun da FA ve ADC değerlerinin kutu grafikleri gösterilmiştir (şekil 6-7-8-9). Hasta ile kontrol grubu arasında korpus kallozum genu ile korpus kallozum splenium FA açısından, hastalarda FA değeri daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta grubu korpus kallozum splenium ADC açısından, kontrol grubunda daha yüksek olsa

da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların ortalama korpus kallozum genu ADC değeri kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( tablo 12).

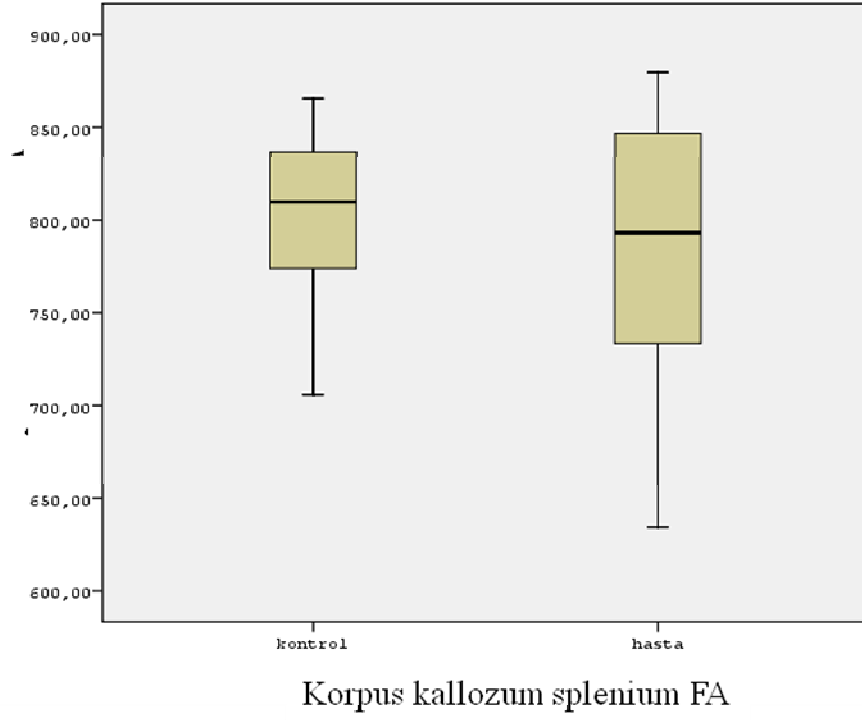
**Tablo 12.** Grupların korpus kallozum genu/splenium FA ve ADC açısından karşılaştırma

	Ortalama	Standart sapma	P
<b>Korpus kallozum genu FA</b>			
Hasta	741.3500	69.70437	0.649
Kontrol	752.3938	66.10453	
<b>Korpus kallozum genu ADC</b>			
Hasta	836.5250	73.82544	0.021*
Kontrol	786.0313	37.09873	
<b>Korpus kallozum splenium FA</b>			
Hasta	789.1875	69.26255	0.540
Kontrol	802.2500	48.03425	
<b>Korpus kallozum splenium ADC</b>			
Hasta	809.5813	52.82547	0.099
Kontrol	779.9250	45.30554	

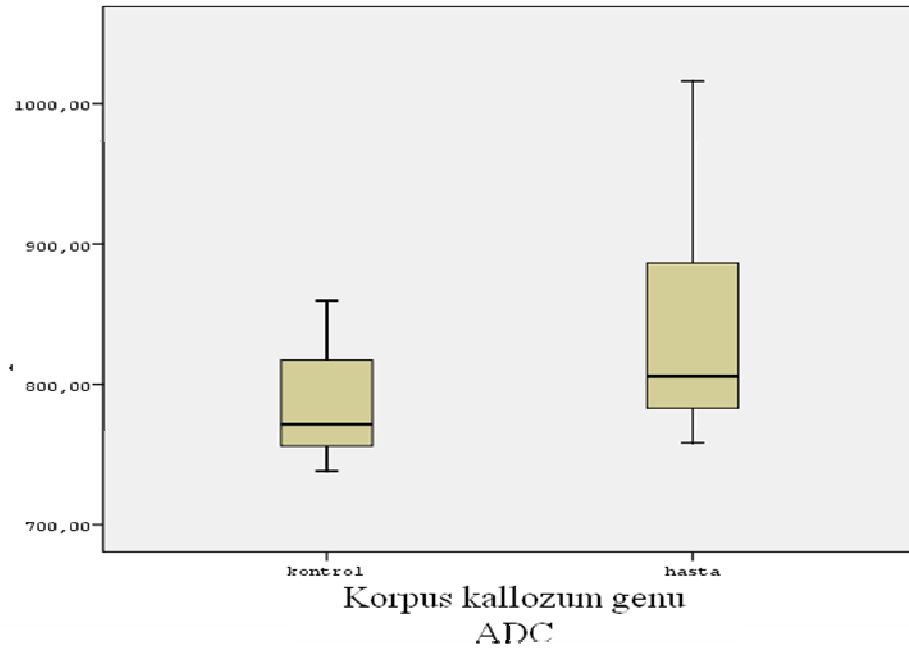
\* Sonuçlar anlamlıdır



**Şekil 6.** İki grubun ortalama korpus kallozum genu FA değerlerinin dağılımı

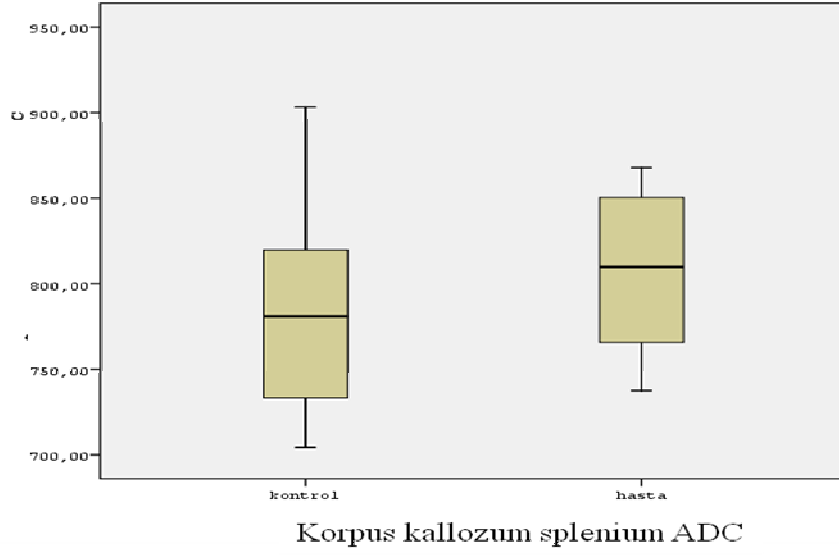


Şekil 7. İki grubun ortalama korpus kallozum splenium FA değerlerinin dağılımı



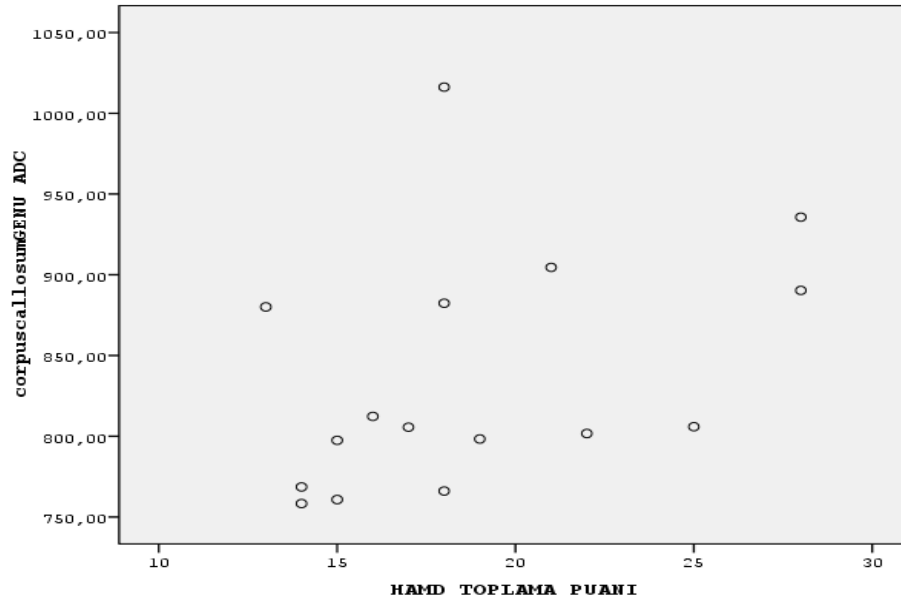
Şekil 8. İki grubun ortalama korpus kallozum genu ADC değerlerinin dağılımı





**Şekil 9.** İki grubun ortalama korus kallozum splenium ADC değerlerinin dağılımı

Hastaların toplam HAM-D skorları ile korus kallozum genu ADC değerleri arasında orta derecede bağıntı mevcuttur ( $r_0=0.526$ ,  $p=0.035$ ,  $n=16$ ). HAM-D toplam puanı ile Corpus Callosum Genu ADC saçılım grafiği Şekil 10'de gösterilmiştir. Hastaların HAM-D intihar alt lęeęi ile korus kallozum genu ADC'si arasında orta derecede bağıntı ( $r_0=0.659$ ,  $p=0,005$ ,  $n=16$ ) mevcuttur (tablo 13).



**Şekil 10.** Korus kallosum genu ile HAM-D toplam puanını gösteren saçılım grafiği

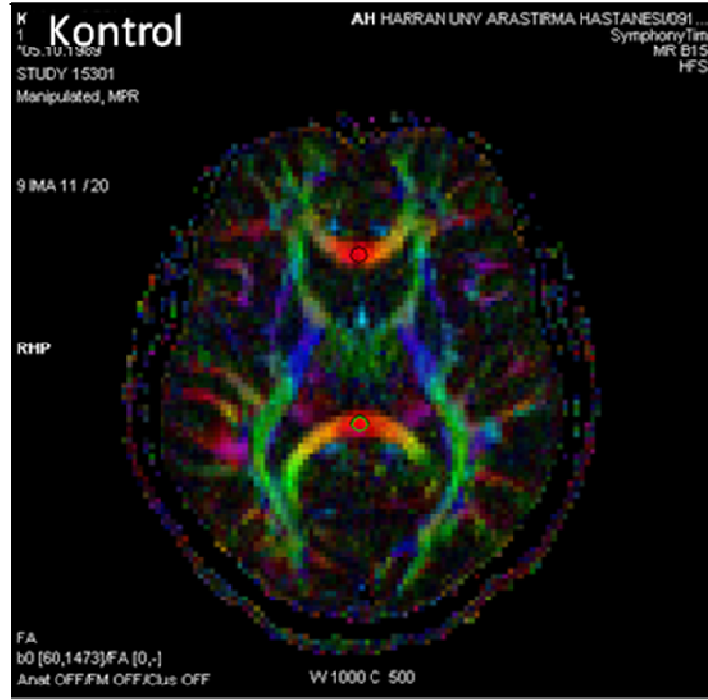
**Tablo 13.** Hastaların bazı klinik değerleri ve FA ile ADC skorları arasındaki bağıntı tablosu

HAM-D alt soruları		KKG-FA	KKG-ADC	KKS-FA	KKS-ADC
<b>Depresif ruh hali</b>	Korelasyon katsayısı	0.031	0.177	0.290	-0.573*
	P	0.909	0.513	0.276	0.020
<b>Suçluluk duygusu</b>	Korelasyon katsayısı	-0.009	-0.169	-0.101	-0.077
	P	0.297	0.533	0.711	0.776
<b>İntihar</b>	Korelasyon katsayısı	-0.297	0.659**	-0.291	0.077
	P	0.263	0.005	0.274	0.775
<b>Uykuya dalamamak</b>	Korelasyon katsayısı	-0.106	0.128	-0.395	0.138
	P	0.696	0.636	0.130	0.611
<b>Gece yarısı uyanmak</b>	Korelasyon katsayısı	-0.210	-0.043	-0.292	0.388
	P	0.436	0.875	0.272	0.137
<b>Sabah erken uyanmak</b>	Korelasyon katsayısı	0.133	-0.133	-0.044	-0.044
	P	0.624	0.624	0.871	0.871
<b>Çalışma ve aktivite</b>	Korelasyon katsayısı	-0.191	0.297	-0.110	-0.398
	P	0.478	0.264	0.684	0.127
<b>Retardasyon</b>	Korelasyon katsayısı	-0.212	0.190	0.023	-0.394
	P	0.431	0.480	0.933	0.131
<b>Ajitasyon</b>	Korelasyon katsayısı	-0.252	0.252	-0.252	0.084
	P	0.346	0.346	0.346	0.757
<b>Psişik anksiyete</b>	Korelasyon katsayısı	0.284	-0.089	0.277	-0.378
	P	0.278	0.743	0.300	0.149
<b>Somatik anksiyete</b>	Korelasyon katsayısı	-0.488	0.462	-0.394	0.387
	P	0.057	0.072	0.131	0.138
<b>Somatik semptomlar GIS</b>	Korelasyon katsayısı	0.140	0.119	0.078	-0.233
	P	0.606	0.661	0.775	0.375
<b>Somatik semptomlar genel</b>	Korelasyon katsayısı	-0.510*	0.360	-0.232	0.213
	P	0.043	0.171	0.388	0.429
<b>Genital</b>	Korelasyon katsayısı	-0.253	0.278	0.077	-0.388
	P	0.344	0.297	0.778	0.138
<b>Hipokondriaklık</b>	Korelasyon katsayısı	0.130	0.006	0.204	-0.100
	P	0.632	0.981	0.448	0.711
<b>Zayıflama</b>	Korelasyon katsayısı	0.150	0.168	0.224	-0.028
	P	0.579	0.534	0.404	0.918
<b>Durumu hakkında görüşü</b>	Korelasyon katsayısı	0.000	0.168	0.224	-0.028
	P	1.000	0.534	0.404	0.918
<b>HAM-D(toplam)</b>	Korelasyon katsayısı	-0.370	0.526*	-0.192	-0.272
	P	0.159	0.035	0.476	0.308

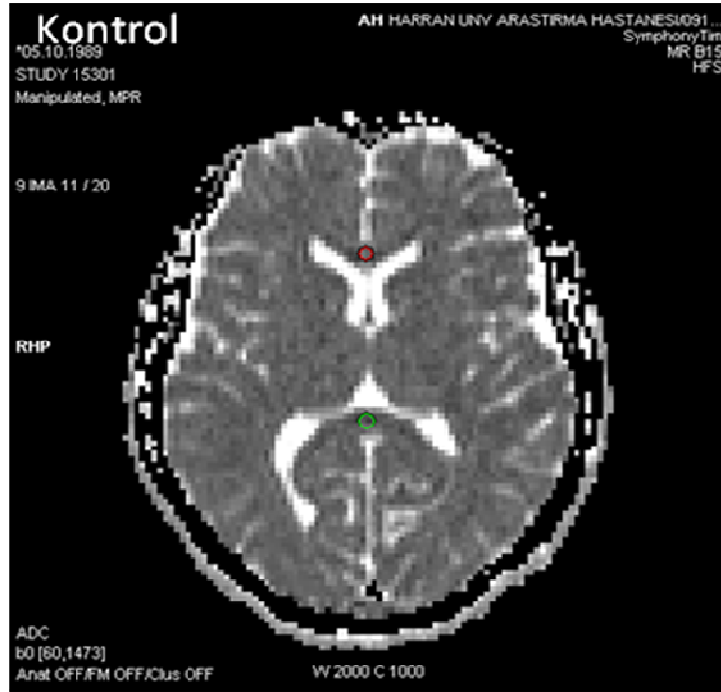
\*P <0.01

\*\*P<0.05

Hasta ve kontrol grubunda aksiyal ADC görüntüler üzerinde korpus kallozum genu ve spleniumda yapılan ölçüm görüntüsü, renk kodlu aksiyal DTG görüntüsü, FA ile ADC değerini, korpus kallozum genu ve korpus kallozum splenium traktografilerini gösteren ekran görüntüleri gösterilmiştir (şekil 11-12-13-14-15-16-17-18).



Şekil 11. Kontrol grubunda renk kodlu aksiyal DTG görüntüsü

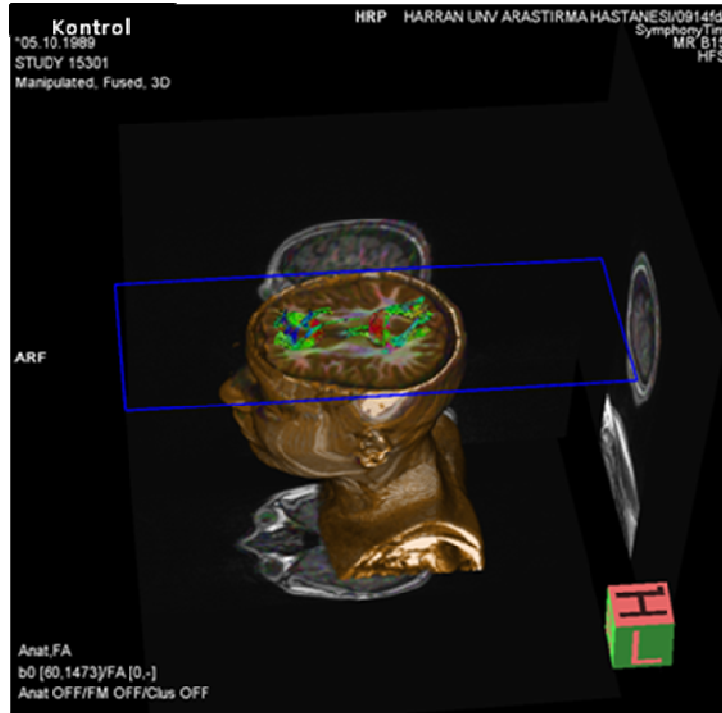


Şekil 12. Kontrol grubunda aksiyal ADC görüntüleri üzerinde kk genu ve splenium da yapılan ölçümler.

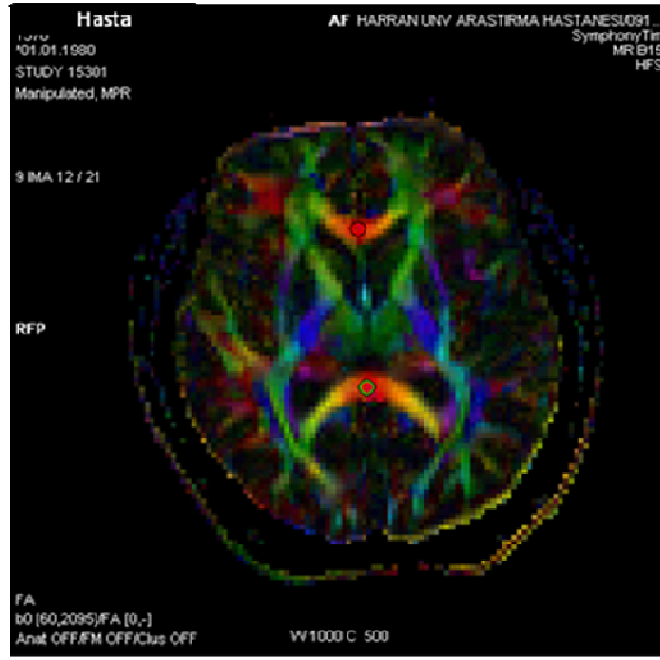
**Kontrol** HARRAN UNV ARASTIRMA HASTANESI/091 ...  
SymphonyTim  
MR B15  
HFS

ID	FA		ADC		TraceW		b0	
	Mean Size / Min / Max	SDov	Mean Size / Min / Max	SDov	Mean Size / Min / Max	SDov	Mean Size / Min / Max	SDov
1	855.0 5 / 737 / 962	62.4	793.8 5 / 668 / 904	66.1	72.2 5 / 68 / 76	2.6	160.4 5 / 141 / 178	14.5
2	899.4 5 / 760 / 962	71.3	634.4 5 / 494 / 814	109.3	98.2 5 / 92 / 101	3.4	185.6 5 / 165 / 200	15.6

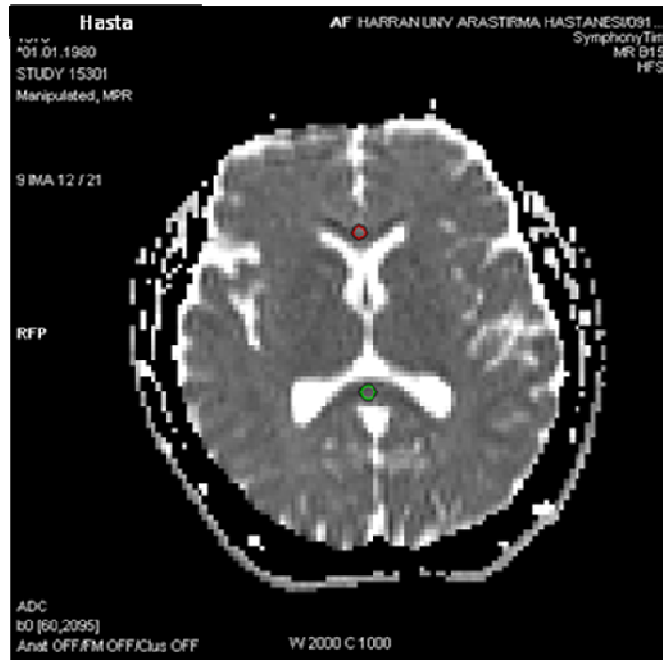
**Şekil13.** Kontrol grubunda elde edilen FA ve ADC değeri



**Şekil 14.** Kontrol grubunda kk genu ve kk spleniumdaki traktografi



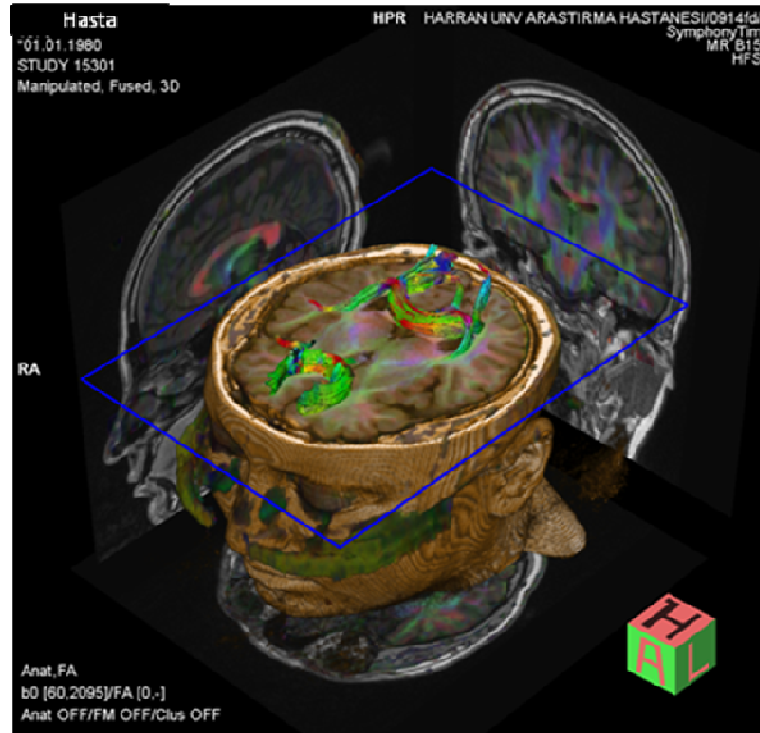
Şekil 15. Hasta grubunda renk kodlu aksiyal DTG görüntüsü



Şekil 16. Hasta grubunda aksiyal ADC görüntüler üzerinde kk genu ve spleniumda yapılan ölçümler.

Hasta		HARRAN UNV. ARASTIRMA HASTANESI/0914/...							
13/6		FA		ADC		TraceW		b0	
*01.01.1990		Mean	SDev	Mean	SDev	Mean	SDev	Mean	SDev
STUDY 15301		Size / Min / Max		Size / Min / Max		Size / Min / Max		Size / Min / Max	
1		795.2	40.2	803.6	60.3	68.4	3.4	152.6	0.8
		5 / 748 / 870		5 / 732 / 895		5 / 64 / 74		5 / 137 / 162	
2		623.6	34.5	711.2	67.3	78.2	7.6	158.6	9.4
		5 / 780 / 864		5 / 619 / 822		5 / 63 / 83		5 / 143 / 168	

Şekil 17. Hasta grubunda FA ve ADC değerleri



Şekil 18. Hasta grubunda kk genu ve kk splenium traktografi

## 5.TARTIŞMA

Korpus kallozum, bir hemisfere ulaşan bilginin diğer hemisfere iletilmesinde rol oynayan en büyük ve en önemli yoldur. Korpus kallozum sağ ve sol beyin hemisferlerindeki ilgili merkezleri birbirine bağlayan kalın miyelinli liflerden oluşur. Fissura longitudinalis serebri'nin tabanını ve ventrikulus lateralislerin büyük kısmının tavanını oluşturan korpus kallozum yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. İnsanda korpus kallozum içerisindeki akson sayısı tam olarak bilinmemektedir. Korpus kallozumun üzerini indusium griseum (gyrus supra callosi) adı verilen ince bir gri cevher tabakası ile örtülüdür (104). Korpus kallozum önden arkaya doğru rostrum, genu, trunkus ve splenium olmak üzere 4'e ayrılır(104). Korpus kallozum ve anterior komissür, memeli beyninde direkt olarak iki hemisferin neokorteksini bağlamak suretiyle algılama, kognisyon, öğrenme ve istemli motor hareketlerin koordinasyonunu sağlamaktadır. İnsan beyninde bu komissürlerde ortalama  $10^9$  akson bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık yarısı kalın ve miyelinli liflerden, geri kalanı ise miyelinsiz, bir kısmı da sayılamayacak kadar küçük çaplı liflerden oluşmaktadır. Komissüral sistemler, her iki hemisferdeki aynı projeksiyon alanlarını birleştirmek üzere düzenlenmiştir (105). Ayrıca, korpus kallozumun anteriorunda yer alan genu ve posteriorunda yer alan splenium bölgeleri nörogelişimsel olarak farklı yapılardan köken aldığı ve farklı zamanlarda olgunlaştığından (106) korpus kallozumun bir bütün olarak ele almak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Dahası, korpus kallozumun genu ve splenium bölgelerinden geçen yolaklar (traktlar) beyin farklı bölgelerini bağlamaktadır (107). Beyindeki beyaz maddede ilerleyen aksonlar karşı tarafa geçerken korpus kallozumun kendilerine yakın olan bölgesinde yer alırlar. Frontal bölgelerden köken alan aksonlar genu kısmını kullanırken; pariyeto-oksipitalden köken alanlar splenium üzerinden karşı tarafa geçerler (108).

DTG görüntüleme elde edilen verilerden biri su moleküllerinin hareket yeteneği hakkında bilgi veren fraksiyonel anizotropidir (FA). Su moleküllerinin, akson boyunca ve miyelin kılıfına paralel hareket etmesi beklenir. Akson zarı veya mikrotübül yapısında ya da miyelin kılıfında bozukluk olması durumunda su moleküllerinin akson uzanımına paralel hareketi bozulur. Belirli bir bölgede ne kadar çok sayıda su molekülü aynı doğrultuda hareket ediyorsa FA değeri o kadar yükselir (109). ADC su difüzyon oranını gösteren bir skaler indekstir. ADC değeri yüksekliği, daha az kısıtlanmış difüzyonu gösterir ve beyaz madde de

daha az organize yapıların varlığını veya mikrotübül gibi intra-aksonal yapıların varlığını gösterir. Tersine, ADC düşük değeri organize yolların varlığını gösterir (110).

Bizim çalışmamızda bipolar depresif epizottaki hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda DTG görüntüleme elde edilen korpus kallozum genu FA ve korpus kallozum splenium FA değerleri, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmasada, daha düşük bulunmuştur.

Bipolar bozukluk beyaz cevher dansitesinde azalma ve başta derin beyaz cevher olmak üzere beyaz cevher hiperintensitelerinde artış gibi makroyapısal beyaz cevher anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (58, 59, 60). Bunların patofizyolojik önemi henüz iyi anlaşılamamıştır ama beyaz cevher anormallikleri lif traktuslarında bir hasar ile ilişkilendirilmiştir (61). Bipolar bozuklukta DTG kullanılan ilk çalışmalarda FA'da azalma ve MD (Mean diffusivity)'de artış tespit edilmiştir (62, 63). İlk epizot mani geçiren adolesanlarda prefrontal bölgelerde beyaz cevher hiperintensitesi tesbit edilmiştir (62). Aynı çalışmada hastaların beyin sol superior frontal bölgesinde anlamlı şekilde düşük FA gözlemlenmiştir. Remisyondaki erişkin bipolar tip-1 ve bipolar tip-2 hastalarda beyaz cevher dokusunun tüm beyin voksel tabanlı analizleri yapılan bir çalışmada sol superior medyal frontal, sol pre ve postsantral, bilateral inferior pariyetal/preküneus ve bilateral superior oksipital beyaz cevher FA değerleri bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı artmıştı. Sağlıklı kontrollere kıyasla bipolar hastalarda tüm anlamlı kümelerde FA artış gösterilmiştir (64). En son güncel çalışmalarda erişkin bipolar tip 1 bozukluk olan hastalarda orbitofrontal bölge hariç, frontal ve prefrontal bölgede FA değeri daha düşük bulunmuştur (118). Ergen bipolar bozuklukta hastaların korpus kallozumlarında azalmış FA değeri gözlemlenmiştir (65). Bizim çalışmamızda depresif epizottaki hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada korpus kallozum genu ve korpus kallozum splenium FA değerleri daha düşük bulunmuştur. FA değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmamasının sebebi örneklem kümesinin küçüklüğü ve ölçüm yöntemine (ROI) bağlı olabilir. Ancak bipolar bozuklukta FA değerlerinin arttığına dair çalışma da bulunmaktadır. Örneğin voksel tabanlı morfometrik bir DTG çalışmasında remisyonda olan bipolar hastaların FA değerleri kontrollerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (64).

Bipolar bozukluk ve şizofreni hastaları kapsayan bir çalışmada, her iki grupta da ortalama FA uncinat fasciculus'da düşük bulunmuştur. Bu çalışma psikotik spektrum



bozuklukları altında yatan benzer bir nöral temelin olabileceğini düşündürmektedir(111). Şizofrenilerde yapılan DTG çalışmalarında, şizofrenideki anormal beyin gelişiminin beynin farklı bölgelerinin bağlantısında aksaklığa yol açtığı ve bu bağlantı bozukluğunun beyaz madde incelemesi ile ortaya konabileceği öne sürülmektedir(117). Aslında “bağlantı bozukluğu” düşüncesi yeni değildir ve geçen yüzyılın başında hem Wernicke hem de Kraepelin tarafından ortaya atılmıştır (112). Şizofreni hastalarının korpus kallozum yapısını araştıran DTG çalışmalarının çoğunluğu hastaların FA değerlerini sağlıklı bireylere göre daha düşük bulmuştur. Bununla birlikte çalışmalara alınan hasta gruplarının çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi sonuçların genelleştirilmesi ile ilgili bazı tartışmaları da beraberinde getirmiştir (113). Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada korpus kallozundan geçen yolakların hacimlerinin şizofreni hastalarında azalmamış olmasına karşın FA'nin düşük olduğu saptanarak temel patolojinin miyelinizasyonda olduğunu öne sürülmüştür (114). İlk atak şizofreni hastaları ile süregelen şizofreni hastalarının FA değerlerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıklarında yalnızca süregelen hastalığı olan grubun hem genu hem de spleniumdaki FA değerleri düşük bulunmuştur (115). Şizofreni hastalarının korpus kallozumlarında saptanan FA düşüklüğünün nedeninin gelişimsel mi yoksa dejeneratif mi olduğu sorusu ise henüz yanıtlanamamıştır. Hayvan deneylerinde korpus kallozumun gelişmeye başladığı dönemde (sıçanlarda ikinci trimester) yaratılan intrauterin influenza enfeksiyonu miyelinizasyonla ilgili genlerin ifadesini azaltarak korpus kallozum gelişimini bozmakta ve FA değerlerinde düşmeye yol açmaktadır (116).

Çalışmamızın ikinci bulgusu korpus kallozum genu ile korpus kallozum splenium ADC değerleriyle ilgili sonuçlardır. ADC su difüzyon oranını gösteren bir skaler indekstir. ADC değeri yüksekliği daha az kısıtlanmış difüzyon gösterir ve beyaz madde daha az organize yapıların varlığını veya mikrotübül gibi intra-aksonal yapıların varlığını gösterir. Tersine, ADC düşük değeri organize yolların varlığını gösterir (110). Bizim çalışmamızda korpus kallozum splenium ADC değeri hasta grubunda daha yüksek çıkmış olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Korpus kallozum genu ADC değeri ise hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yapılan bir çalışmada bipolar hastalarda, sağlıklı kontrollere göre frontal lob ADC değeri belirgin derece yüksek bulunmuştur (119). Yetişkin bipolar hastalarda yapılan başka çalışmada beyin frontal lobun artmış ADC değeri gösterilmiştir (120). Frontal bölgelerden köken alan aksonlar korpus kallozum genu kısmında geçmektedir (118). Bizim çalışmamızda önceki çalışmalar ile

uyumludur. Ancak bipolar bozuklukta ADC değerlerinin değişmediğine dair çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin voksel tabanlı morfometrik bir DTG çalışmasında remisyonunda olan bipolar hastaların ADC değerleri ile kontroller ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır (64).

Çalışmamızın üçüncü bulgusu hastaların toplam HAM-D skorları ile korpus kallozum genu ADC değerleri arasında orta derecede bağıntılıdır ( $r_o=0.526$ ,  $p=0.035$ ,  $n=16$ ).

Çalışmamızın dördüncü bulgusu hastaların HAM-D intihar alt ölçeği ile korpus kallozum genu ADC'si arasında korelasyon bulunmuştur ( $r_o=0.659$ ,  $p=0,005$ ,  $n=16$ ).

İntihar istemli olarak kişinin yaşamına son vermesidir. İntihar davranışları, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve tamamlanmış intihar olarak üç boyutta düşünülebilir. Birçok ülkede tüm yaş gruplarında intihar, ölüm nedenleri arasında ilk 10 sırada yer almaktadır. Ülkemizde 2002 yılı istatistiklerine göre erkeklerde intihar hızı 4.05/ 100.000, kadınlarda 2.72/100.000 olarak bulunmuştur. Türkiye'de kaba intihar hızı 10 yıl içinde erkeklerde %60, kadınlarda %41 oranında artmıştır (122). İntihar girişimi, tamamlanmış intiharlardan 10-40 kat daha sık gözlenmektedir ve intihar girişiminin yinelemesi açısından en önemli risk etkenidir (123). İntihar girişiminde bulunma, bir sonraki intihar girişimi açısından risk oluştururken, yineleyen girişimler hem gelecekte intihar girişimi riskini, hem de tamamlanmış intihar riskini artırmaktadır (124). Yineleyen intihar girişiminde bulunan bireylerin büyük bir kısmı tamamlanmış intihar açısından riskli grubu oluşturmaktadır. Yineleyen intihar girişiminde bulunan bireylerin bir kez intihar girişiminde bulunan bireylere göre ruhsal bozukluk belirtilerinin daha şiddetli, bozukluk başlangıç yaşının daha küçük ve ruhsal komorbidite oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (125, 126, 127). Bipolar hastalarında intihar oranı 30 kat daha fazla olup, hastaların %25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunur ve %10-15'i intihar sonucu yaşamlarını kaybederler (20). Yapılan bir çalışmada, öncesinde intihar girişimi olan bipolar hastalar ile öncesinde intihar girişimi olmayan bipolar hastaların FA değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada öncesinde intihar girişimi olan bipolar hastaların, sol orbital frontal beyaz cevherde FA değeri, intihar girişimi olmayan bipolar hastalarından daha düşük bulunmuştur (128). Bizim çalışmamızda benzer şekilde bipolar depresif epizottaki hastalarda frontal bölgelerden köken alan aksonların geçtiği genu kısmında ADC değeri daha yüksek bulunmuştur.

Bipolar beyaz cevherle ilgili yapılan çalışmalarda frontal ve prefrontal bölgelerde artmış ADC ve azalmış FA olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda FA değerinin artmış

olduğu bildirilmiştir (121). Yaptığımız bu çalışmada korpus kallozum genu ve splenium FA değerleri hasta grupta yüksek çıkmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Korpus kallozum genu ve splenium açısından; splenium ADC yüksek bulunmuş olsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, fakat genu ADC açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; örneklem kümesinin küçüklüğü ve hastaların görüntüleme sırasında tedavilerine devam etmeleridir. Hastaların tedavisinin kesilmesi etik olarak mümkün değildir. Ancak bu çalışmamız korpus kallozum genu ADC ykseklėđi, HAM-D skorları ve HAM-D intihar alt ölçeğiyle korelasyonu ve bipolar depresyonun şiddetiyle beyin beyaz cevher mikro yapısındaki değişiklikleri gösteren ilk çalışmadır.

## SONUÇ

Bipolar depresif epizottaki 16 hasta grubu ile 16 sağlıklı kontrol grubu grubunun DTG'leri çekilmiştir. Bizim çalışmamızda bipolar depresif epizottaki hasta ile kontrol grubu arasında korpus kallozum genu ile korpus kallozum splenium FA açısından, hastalarda FA değeri daha düşük olsada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta grubu korpus kallozum splenium ADC açısından, kontrol grubunda daha yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak hasta grubu korpus kallozum genu ADC açısından, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Frontal bölgelerden köken alan aksonlar korpus kallozum genu kısmında geçmektedir. Bizim çalışmamızda, korpus kallozum genu ADC değeri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hastaların toplam HAM-D skorları ile korpus kallozum genu ADC değerleri arasında orta derecede bağlantı ve hastaların HAM-D intihar alt ölçeği ile korpus kallozum genu ADC'si arasında korelasyon bulunmuştur. Toplam HAM-D skorları ve HAM-D intihar alt ölçeği hastalığın şiddetini göstermektedir. Çalışmamızda korpus kallozum genu ADC yüksekliği, HAM-D skorları ve HAM-D intihar alt ölçeğiyle korelasyonu gösteren ilk çalışmadır. Bipolar depresif epizottaki hastalarda hastalığın şiddeti arttıkça, frontal bölgelerde köken alan aksonların geçtiği korpus kallozum genu kısmında, beyaz maddede daha az organize yapıların varlığı gösterilmiştir. Bipolar depresyonda beyaz cevher anormalliklerinin ortaya çıkması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Savaş HA, Yumru M. Bipolar (İkiuçlu) bozuklukta genetik çalışmalar. Türkiye Klinikleri. 2006; 29: 10–17.
2. Meiser B, Mitchell PB, McGirr H, Van Herten M, Schofield PR. Implications of genetic risk information in families with a high density of bipolar disorder: an exploratory study. Soc Sci Med. 2005; 60: 109–8.
3. Mitchell PB, Malhi GS, Ball JR. Major advances in bipolar disorder. Med J Aust. 2004; 181: 207–10.
4. Mukherjee P., Berman JL, Chung SW., Hess CP., Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings Am J Neuroradiol 29: 632– 641, 2008.
5. Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. Int Clin Psychopharmacol. 1993; 8: 211–215.
6. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2000; 15: 445–457.
7. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. Psychiatric Ann. 1987; 17: 33–37.
8. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J Affect Disord. 2000; 1; 5–30.
9. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. Arch Gen Psychiatry. 1990; 47: 658–62.
10. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a general population survey. Psychol Med. 1997; 27: 1079–89.
11. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washington DC, American Psychiatric Association. 1994; 151–189.
12. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000; 151–189.
13. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. Psychiatr Clin North Am. 1999; 22: 517–34.
14. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J Affect Disord. 1998; 50: 143–151.

15. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. *Sos Psychiatry Epidemiology*. 1995; 30: 279–92.
16. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996; 276: 293–9.
17. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*. 1995; 55: 27–32.
18. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs*. 2001; 10: 1407–1414.
19. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 46–52.
20. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. *J Affect Disord*. 1998; 50: 175–186.
21. Konuk N, Kocabaşoğlu N. Bipolar affektif bozuklukta güncel tedaviler. *Yeni Symposium*. 2000; 38: 56–62.
22. Saka CM, Özer S, Uluşahin A. Bipolar Bozuklukta Bir Yıllık İzlem Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001; 12: 283–292.
23. Kaplan IH, Sadock JB. *Klinik Psikiyatri El Kitabı Çev. Abay E, 2.Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri*. 1999; 235–237
24. Öztürk OM. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 9.Basım, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri*. 2002: 86–92
25. Özcan Y, Özcan EM, Boztepe VA, Karlıdağ R. Akut Manide Lityum, Karbamazepin ve Valproatın Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması: Bir Ön Çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9: 203–207.
26. Bülbül F, Savaş E, Savaş HA, Selek S, Kaya C. İkiuçlu ve Tekuçlu Bozuklukta Lamotrijin Kullanımı: Geriye Yönelik Bir Çalışma. *Türkiye’de Psikiyatri*. 2005; 7: 88–90.
27. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G. A randomized, placebocontrolled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 64: 1013–24.
28. Baldassano CF, Ballas CA, O’Reardon JP. Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management. *CNS Spectr*. 2004; 9: 11–8.

29. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Past R, Whybrow PC, Gyulai L, Tay LK, Younkin SR, Bynum D, Lavors P. Multisite data reanalysis of the validity rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 506-515.
30. Yumru M, Savas HA, Kokaçya H, Vırit O. Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: Geriye dönük bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007; 17: 119-123.
31. Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Use of long acting risperidone in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 530-1.
32. Savas HA, Yumru M, Selek S, Kaya MC. Atypical antipsychotics as “mood stabilizers”: a retrospective chart review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 1064-1067.
33. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E, Oral ET, Atagün I. Atypical Antipsychotics Related Metabolic Syndrome In Bipolar Patients. *J Affect Disord*. 2007; 98: 247-252.
34. Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H. Neuroleptic Malignant Syndrome Induced By Ziprasidone On The Second Day Of Treatment: A Case Report. *World J Biol Psychiatry*. 2007; 8; 42-44.
35. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1130-8.
36. Vahip S. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğunda Depresif epizot Sağaltımı. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8:13-19.
37. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9: 213-221.
38. Kul Müslüm, Kılınçaslan A, Yumru M, Kandemir H, Adaletli H, Ceylan M. Escitalopram induced mania in children. *J Child and Adolescent Psychopharmacology*.2008;18(1):119-20.
39. Yumru M, Savaş HA, Savaş E. Tek Doz Klorpromazin Uygulaması Sonrası Gelişen ve Elektrokonvulsif Tedaviye Olumlu Yanıt Veren Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu sunumu. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2005; 7: 126-128.
40. Yumru M, Savaş HA, Cansel N, Özen ME, Kandemir H. Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006; 16: 31-34.
41. Vırit O, Ayar D, Savaş HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes towards electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT* 2007; 23:255-9
42. Vahip I, Kocadere M. İkiuçlu bozuklukta sağaltıma uyum sorunları ve psikososyal girişimler. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*.2000; 8: 36-43.

43. Oral ET. İkiuçlu Bozuklukta Koruma: Neyle yapılmalı? Nasıl yapılmalı? Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi. 2003; 11: 15–20.
44. Tunca Z, Özerdem A, Kaya N. İkiuçlu bozuklukta koruyucu sağaltıma alınan hastaların izlenmesinde uygulamalar. Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi. 2000; 8: 9–18.
45. Oral T, Şahin Ş, Akman B, Verimli A. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum: 'Farz edelim ki, şeker hastasınsın.' demek yeterli mi? Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2002; 3: 212–222
46. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 442-475.
47. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2002; 52: 93-100.
48. Benabarre A, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Martin F, Lomena F, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 227-234.
49. Culha AF, Ozdel O, Yuksel D, Karadag F, Kirac S, Kalkan ON, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258: 144- 151.
50. Benabarre A, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Martin F, Lomena F, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 227-234.
51. Özen ME. İkiuçlu bozuklukta triptofan hidroksilaz geni polimorfizmi: Bir ön çalışma. Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2004.
52. Belmaker RH.: Bipolar disorder. N Engl J Med 2004; 351: 476-86.
53. Işık, E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar; İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003;405-406.
54. Elkis H, Friedman L, Wise A ve ark. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1995; 52: 735-746.
55. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M ve ark. Structural brain abnormalities in first-episode mania. Biol Psychiatry. 1993; 33: 602-609.
56. Hoge EA, Friedman L, Schulz SC Meta analysis of brain size in bipolar disorder. Schizophr Res, 1999;37: 177-181.



57. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC ve ark. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1990; 27: 1188-1196.
58. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127:2433–2440.
59. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK et al. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 516–521.
60. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders –review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86–106.
61. Taylor WD, Payne ME, Krishnan KR et al. Evidence of white matter tract disruption in MRI hyperintensities. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 179–183.
62. Adler CM, Adams J, DelBello MP et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 322–324.
63. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S et al. Frontothalamo- striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 733–742.
64. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot J-L, Paille`re-Martinot M-L. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 504–514.
65. Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry* 2009;66(3):238–244.
66. Lin CP., Tseng WTL., Cheng HC., Chen JH. Validation of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Axonal Fiber Imaging with Registered Manganese-Enhanced Optic Tracts. *NeuroImage* 2001;14: 1035-1047.
67. Hagmann P., Jonasson L., Maeder P., Thiran JP., Wedeen VJ., Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-Weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Radiographics*, 2006;26: 205-223.
68. Pierpaoli C. Jezzard P. Basser PJ. Barnett A., Di Chiro G. Diffusion Tensor MR Imaging of the Human Brain. *Radiology*, 1996; 201: 637-648.
69. Shimony JS., McKinstry RC., Akbudak E., Aronovitz JA., Snyder AZ. Quantitative Diffusion-Tensor Anisotropy Brain MR Imaging: Normative Human Data and Anatomic Analysis. *Radiology*.1999; 212:770-783.
70. Moritani T., Ekholm S., Westesson P.-L(ed). Diffusion-Weighted MR Imaging of the

Brain: Basics of Diffusion Measurements by MRI. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2005; 1-5.

71. Mukherjee P., Berman JI., Chung SW., Hess CP., Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings Am J Neuroradiol 2008;29: 632–641.

72. Mori S. Methods and Applications of Diffusion Tensor Imaging. In: Toga AW., Mazziotta JC. (ed) Brain Mapping: The Methods. 2nd edition. Elsevier Science, USA 200; S. 379-397

73. Gelal F. Callı C., Kitis Ö., Yünten N. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. Journal of Neurological Sciences, 2001; 18:2.

74. Ciccarelli O. Toosy AT., Parker GJM., Wheeler-Kingshott CAM., Barker GJ., Miller DH., Thompson AJ. Diffusion Tractography Based Group Mapping of Major White- Matter Pathways in the Human Brain. NeuroImage; 19: 1545–1555, 2003.

75. Göksel D. Özkan M. Difüzyon Tensör MR Görüntüleme. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, 2005.

76. Parker GJM. Analysis of MR Diffusion Weighted Images. The British Journal of Radiology 2004;77:176-185.

77. Nucifora PGP., Verma R., Lee SK., Melhem ER. Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity. Radiology2007; 245 (2):367-384.

78. Taylor WD., Hsu E., Krishnan KRR., MacFall JR. Diffusion Tensor Imaging: Background, Potential, and Utility in Psychiatric Research, Biological Psychiatry. 2004;55:201-207.

79. Masutani Y., Aoki S., Abe O., Hayashi N., Otomo K. MR Diffusion Tensor Imaging: Recent Advance and New Technigues for Diffusion Tensor Visualization. European Journal of Radiology2003; 46: 53-66.

80. Wiegell MR., Larson HBW., Wedeen VJ. Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging. Radiology; 217: 897-903, December 2000.

81. Melhem ER., Mori S., Govind Mukundan Michael A. Kraut, Martin G. Pomper, Peter C. M. van Zi, Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. American Journal Röntgenology, 2002; 178: 3–16.

82. Le Bihan D. Looking Into Functional Architecture of The Brain With Diffusion MRI. Neuroscience, 2003; 4: 469-480.

83. Conturo TE., Lori NF., Cull TS., Akbudak E., Snyder AZ., Shimony JS., McKinstry RC., Burton H., Raichle ME. Tracking Neuronal Fiber Pathways in The Living Human Brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.; 1999; 96 (18): 10422–10427


84. Alexander AL., Lee JE., Lazar M., Field AS. Diffusion Tensor Imaging of The Brain. *Neurotherapeutics*. 2006; 4: 316-31.
85. Jones DK., Simmons A., Williams SCR., Horsfield MA. Non Invasive Assessment of Axonal Fiber Connectivity in the Human Brain Via Diffusion Tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1999; 42: 37-41.
86. Tievsky AL., Ptak T., Farkas J. Investigation of Apparent Diffusion Coefficient and Diffusion Tensor Anisotropy in Acute and Chronic Multiple Sclerosis Lesions. *American Journal of Neuroradiology*. 1999; 20: 1491-1499.
87. Huisman TAGM., Loenneker T., Barta G., Bellemann ME., Hennig J., Fischer JE., Il'yasov KA. Quantitative Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain: Field Strength Related Variance of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) and Fractional Anisotropy (FA) Scalars. *European Radiology*. 2006; 16: 1651–1658.
88. Sundgren PC., Dong Q., Gomez-Hassan D., Mukherjy SK., Maly P., Welsh R. Diffusion Tensor Imaging of the Brain: Review of Clinical Applications. *Neuroradiology*, 2004; 46: 339- 350.
89. Smith SM., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Rueckert D., Nichols TE., Mackay CE., Watkins KE., Ciccarelli O., Cader MZ., Matthews PM., Behrens TEJ. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 2006; 31: 1487 – 1505.
90. Bammer R. Basic Principles of Diffusion-Weighted Imaging. *European Journal of Radiology*, 2003; 45: 169-184.
91. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *Journal Chem. Phys.* 1965; 42: 288–292.
92. Roberts TPL., Schwartz ES. Principles and Implementation of Diffusion-Weighted and Diffusion Tensor Imaging, *Pediatric Radiology*, 2007; 37: 739-748.
93. Öner AY, Aggünlü L, Akpek S, Talı T, Çelik A. Diffusion Weighted Imaging of the Appendicular Skeleton with a Non-Carr-Purcell-Meiboom-Gill Single-Shot Fast Spin-Echo Sequence, *American Journal of Roentgenology*, 2007; 189: 1494-1501.
94. Bastin ME., Le Roux P. On the Application of a Non-CPMG Single-Shot Fast Spin Echo Sequence to Diffusion Tensor MRI of the Human Brain, *Magnetic Resonance in Medicine*, 2002; 48: 6-14.
95. Mukherjee P., Chung SW., Berman JL., Hess CP., Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Technical Considerations. *American Journal of Neuroradiology*, 2008; 29: 843-852.
96. Ashburner J., Friston KJ. Voxel-Based Morphometry-The Methods. *NeuroImage*, 2000; 11: 805–821.

97. Focke NK. ,Yogarajah M., Bonelli SB. , Bartlett PA., Symms MR., Duncan JS. Voxel-Based Diffusion Tensor Imaging in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *NeuroImage*, 2008; 40: 728–737.
98. Good CD., Johnsrude IS., Ashburner J., Henson RNA., Friston KJ., Frackowiak RSJ. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*,2001; 14: 21–36.
99. Karadeniz-Bilgili YM., Ünal B., Kendi T., Şimşir İ., Erdal H., Huvaj S., Kara S., Bademci G. MRG ile Normal Görünümlü Beyaz ve Gri Cevherde Yaşlanmanın ADC Değerleri ile Saptanabilirliği. *Tamsal ve Girişimsel Radyoloji*; 10: 4-7,2004.
100. Le Bihan D., Mangin JF., Poupon C., Clark CA., Pappata S., MolkoN., Chabriat H. Diffusion Tensor Imaging:Concepts and Applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2001; 13: 534-546.
101. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Görme Engellilerde Optik Yolakların Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi Dr. İlksen Canpolat Özlü Ankara-2008.
102. Fundamentals of the nervous system. In: deGroot J, Chusid JG, eds. *Correlative Neuroanatomy*.21st ed. Sydney: Prentice-Hall, 1991; 1-5.
103. Barkovich AJ. Analysing the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:1643-1645.
104. Holloway RL, Anderson PJ, Defendini R, Harper C: Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples: Relative size of the corpus callosum. *Amer J of Phys Anthropol* 1993;92: 481-498
105. Ertasoğlu HT: Multipl Skleroz'da Uzun Latanslı Refleks Yanıtlar ve Korpus Kallozum Alan Ölçümleri. (Uzmanlık Tezi) İstanbul: S.B. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005
- 106.Mihrshahi R . The corpus callosum as an evolutionary innovation. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*, 2006; 306:8-17.
- 107.Whitford TJ, Kubicki M, Schneiderman JS ve ark. Corpus callosum abnormalities and their association with psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2010;68:70-7.
108. Richards LJ, Plachez C, Ren T Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet* 2004; 66:276-89.
109. Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ ve ark. Diffusion tensor imagingin schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 2008; 23:255-73.

110. Le Bihan D Diffusion/perfusion MR imaging of the brain: from structure to function. *Radiology* 1990;177:328–329.
111. McIntosh AM, Maniega SM, Lymer GKS, McKirdy J, Hall J, Sussmann JED, Bastin ME, Clayden JD, Johnstone EC, Lawrie SM (2008a) White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64:1088–1092.
112. Kubicki M, Park H, Westin CF ve ark. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage*, 2005;26:1109-18.
113. Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ ve ark. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 2008;23:255-73.
114. Price G, Cercignani M, Parker GJ ve ark. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. *Neuroimage*, 35:458-66. *Düzelme: Neuroimage*, 2007;38:766.
115. Friedman JI, Tang C, Carpenter D ve ark. Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 2008;165:1024-32.
116. Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ ve ark. Abnormal expression of myelination genes and alterations in white matter fractional anisotropy following prenatal viral influenza infection at E16 in mice. *Schizophr Res* 2009;112:46-53.
117. Peters BD, de Haan L, Dekker N ve ark. White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis. *Neuropsychobiology*, 2008;58:19-28.
118. Kafantaris V, Kingsley P, Ardekani B, Saito E, Lencz T, Lim K, Szeszko P Lower orbital frontal white matter integrity in adolescents with bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:79–86.
119. Regenold WT, D’Agostino CA, Ramesh N, Hasnain M, Roys S, Gullapalli RP Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of white matter in bipolar disorder: a pilot study. *Bipolar Disord* 2006; 8:188–195.
120. Bruno S, Cercignani M, Ron MA White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2008;10:460–468.
121. Serene Heng, Allen W. Song Kang Sim White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *Biological Psychiatry- Review article J Neural Transm* 2010; 117:639–654.
122. Can SS, Sayıl I. Yineleyici girişimler, *Kriz Dergisi* 2004;12:63-624.

123. Haukka J, Sumoien K, Partonen T, Lönnqvist J. Determinants and outcomes of serious attempted suicide: a nationwide study in Finland, 1996-2003. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1155-1163.
124. Pagura J, Cox BJ, Sareen J, Enns MW. Factors associated with multiple versus single episode suicide attempts in the 1990-1992 and 2001-2003 United States National Comorbidity Survey. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:806-813.
125. Esposito C, Spirito A, Boegers J, Donaldson D. Affective, behavioral and cognitive functioning in adolescents with multiple suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav* 2003; 33:389-399.
126. Rudd DM, Joiner TF, Rumzek H. Childhood diagnoses and later risk for multiple suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav* 2004;34:113-124.
127. D'Eramo KS, Prinstein MJ, Freeman J, Grapentine WL, Spirito A. Psychiatric diagnoses and comorbidity in relation to suicidal behavior among psychiatrically hospitalized adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 2004;35:21-35.
128. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2012; 14: 80-89.

## EKLER


	<b>Harran Üniversitesi T. F.</b>	
	<b>Psikiyatri A. D.</b>	
	<b>HAM-D</b>	
<b>Uygulayan:</b>	<b>Adı Soyadı:</b>	<b>PUAN</b>
	<b>Dosya No:</b>	
1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)	0. Yok 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor. 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.	
2. Suçluluk duyguları	0. Yok 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları. 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor	
3. İntihar	0. Yok 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor. 3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.	

4. Uykuya Dalamamak	<p>0. Bu konuda zorluk çekmiyor.</p> <p>1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi</p> <p>2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor</p>	
5. Gece Yarısı Uyanmak	<p>0. Herhangi bir sorunu yok.</p> <p>1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.</p> <p>2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)</p>	
6. Sabah Erken Uyanmak	<p>0. Herhangi bir sorunu yok</p> <p>1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.</p> <p>2. Sabah ekenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.</p>	
7. Çalışma Ve Aktiviteler	<p>0. Herhangi Bir Sorun Yok.</p> <p>1. Aktiviteleriyle İşyle Ya da Boş Zamanlardaki meşguliyetleriyle İlgili Olarak Kendini Yetersiz Hissediyor.</p> <p>2. Aktivitelerine İşine Ya da Boş Zamanlarındaki Uğraşlarına Karşı İlgisini Kaybetmiş.</p> <p>3. Aktivitelerde Harcadığı Süre Ve Üretim Azalıyor. Hastanede Yatarken Servisteki İşlerinden Ayrı 3 Saat Aktivite Gösteremeyenlere 3 Puan Verilir.</p> <p>4. Hastalığından Dolayı Çalışmayı Tamamen Bırakmış. Serviste Yatıp Servisteki İşlerin Dışında veya Servis İşlerini Yapamayanlara 4 Puan Verilir</p>	
8. Retardasyon (Düşünme ve Konuşmalarda Yavaşlama Konsantrasyon Yeteneğinde)	<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>	



Bozulma Motor Aktivitede Azal)		
9. Ajitasyon	0.Yok 1.Elleriyle Oynuyor Saçlarını Çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.	
10. Psikik Anksiyete	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Subjektif gerilim ve irritabilite. 2. Küçük şeylere üzüliyor. 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.	
11. Somatik Anksiyete	0. Yok 1. Hafif 2. İlmli 3. Şiddetli 4. Çok Şiddetli	Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:  Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme  Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı  Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma  Terleme
12. Somatik semptomlar GIS	0. Yok 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.	
13. Somatik semptomlar Genel	0. Yok 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.	
14. Genital	0. Yok.	

semptomlar (libido kaybı,adet bozuklukları vb.)	1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşılamadı	
15. Hipokondriya kılık	0. Yok. 1. Kuruntulu. 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.	
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama	
17. Durumu hakkında görüşü	0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde. 1. Hastalığımı biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere,virüslere, istirahat ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.	
	TOPLAM:	

	<b>Harran Üniversitesi T. F.</b>  <b>Psikiyatri A. D.</b>	
	Uygulayan:  Dosya No:  Hasta Adı Soyadı:	
1.Yükselmiş  duygudurum	0. Yok.  1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen.  2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali.  3. Yükselmiş; yersiz şakacılık.  4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söylemek.	
2.Hareket ve enerji artışı	0. Yok.  1. Kendini enerjik hissediyor.  2. Canlılık; jestlerde artış.  3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk.  4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılmayan hiperaktivite.	
3.Cinsel ilgi	0. Artma yok.  1. Hafif ya da olası artış.  2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması.  3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi.  4. Hastalara, tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem.	
4.Uyku	0. Yok.  2. Kendisi arttığını belirtiyor.  4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan irritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya	

	<p>kızgınlık atakları.</p> <p>6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor.</p> <p>8. Düşmanca; işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız.</p>	
6.Konuşma hızı ve miktarı	<p>0. Artma yok.</p> <p>2. Kendini konuşma kan hissediyor.</p> <p>4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı.</p> <p>6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma.</p> <p>8. Basınçlı; durdurulamayan, sürekli konuşma.</p>	
7.Düşünce yapısı bozukluğu	<p>0. Yok</p> <p>1. Çevresel; hafif çelinebilir, düşünce üretimi artmış.</p> <p>2. Çelinebilir; amaca yönelememe, sık sık konu değiştirme, düşüncelerin yarışması.</p> <p>3. Fikir uçuşması; teğetsellik, takibinde zorluk, uyaklı konuşma, ekolali.</p> <p>4. Dikişsizlik; ileti şim olanaksız.</p>	
8.Düşünce içeriği	<p>0. Normal.</p> <p>2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar.</p> <p>4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar.</p> <p>6. Biyiklik ve paranoid fikirler, alınma fikirleri.</p> <p>8. Sanrılar, varsanılar</p>	
9.Yıkıcı saldırgan davranış	<p>0. Yok, işbirliğine yatkın.</p> <p>2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor.</p> <p>4. Tehdide varacak derecede talepkar.</p> <p>6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor, görüşmeyi sürdürmek güç.</p> <p>8. Saldırgan; yıkıcı, görüşme olanaksız</p>	
10.Dış görünüm	<p>0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım.</p>	

	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hafif derecede dağınıklık.</li><li>2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması.</li><li>3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj.</li><li>4. Darmadağınıklık; süslü tuhaf giysiler.</li></ol>	
11.İçgörü	<ol style="list-style-type: none"><li>0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor.</li><li>1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor.</li><li>2. Davranışlarında değişiklikler olduğunu kabul ediyor, ancak hasta olduğunu reddediyor.</li><li>3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığını reddediyor.</li><li>4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor.</li></ol>	
	TOPLAM	

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

## KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

### HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

### DÜZELME

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

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

### YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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