



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUKLU HASTALAR
VE BİRİNCİ DERECEDEN YAKINLARINDA
NÖROKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER İLE BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgül KARAASLAN

KAYSERİ-2011



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUKLU HASTALAR
VE BİRİNCİ DERECEDE YAKINLARINDA
NÖROKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER İLE BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgül KARAASLAN

**Danışman
Prof. Dr. Mustafa TAYFUN TURAN**

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarıma, birlikte çalıőtıđım asistan arkadaşlarıma, özveriyle çalışan psikiyatri hemőirelerimiz, psikologlarımız ve diğer yardımcı personelimize, projemize desteklerinden dolayı Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, anlayıőı ve destekleri için eőime, aileme ve biricik kızıma sonsuz teőekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR.....	57
EKLER.....	71

KISALTMALAR

5-HT	: 5 Hidroksitriptamin (Serotonin)
2D CSI	: 2D Kimyasal kayma yöntemi
ACTH	: Adrenocorticotropin (Adrenokortikotropik hormon)
ADH	: Antidiüretik hormon
AP	: Antipsikotik
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BKİ	: Beden kitle indeksi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CHESS	: Chemical shift selective excitation
Cho	: Kolin piki
Cr	: Kreatin piki
DD	: Duygudurum düzenleyici
DHEA	: Dehydroepiandrosterone (Dehydroepiandrosteron)
DHEAS	: Dehydroepiandrosterone Sulphate (Dehydroepiandrosteron sülfat)
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DRESS	: Depth resolved surface coil spectroscopy
DSM-IV -TR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	: Gama amino bütirik asit

Glx	: Glutamat ve glutamin piki
HDDÖ	: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği
ICD-10	: İnternational Classification of Diseases
İUDB	: İki uçlu duygudurum bozukluğu
Lac	: Laktat piki
LH	: Luteinizan hormon
LTP	: Uzun süreli güçlendirme (Long term potentiation)
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglkol
mI	: Myoinozitol piki
mM	: milimolar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
NAA	: N-asetil aspartat
NE	: Norepinefrin
NGF	: Nerve growth factor (Sinir büyüme faktörü)
NMDA	: N-metil D- aspartat
OFK	: Orbitofrontal korteks
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PFK	: Prefrontal korteks
ppm	: parts per million
PRESS	: Point resolved surface coil spectroscopy
SBST	: Sözel bellek süreçleri testi
SMT	: Sayı menzili alt testi
SPARS	: Spatially resolved spectroscopy
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
STEAM	: Stimulated echo acquisition method

TE	: Time to echo
TR	: Time to repetition
TRH	: Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH	: Tirotropin uyarıcı hormon
VMA	: Vanilmandelik asit
YMDÖ	: Young mani derecelendirme ölçeği (Young Mania Rating Scale)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	İUDB aile çalışmaları	5
Tablo 2.	Ötimik hastalarda DLPFK ve hipokampus bölgelerinde tüm metabolitleri değerlendiren MRS çalışmaları	21
Tablo 3.	Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	33
Tablo 4.	Hastalar için klinik özellikler	34
Tablo 5.	Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 6.	Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması	35
Tablo 7.	Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının MRS sonuçlarının karşılaştırılması	36
Tablo 8.	Ailesinde İUDB hikayesi olan ve olmayan gruplarda serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 9.	Ailesinde İUDB hikayesi olan ve olmayan gruplarda bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması	37
Tablo 10.	Ailesinde İUDB hikayesi olan ve olmayan gruplarda MRS sonuçlarının karşılaştırılması	38
Tablo 11.	DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 12.	DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması	41
Tablo 13.	DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında MRS sonuçlarının karşılaştırılması	42
Tablo 14.	Hastalık süresi 5 yıl ve altında olan grup, 5 yılın üstünde olan grup, hasta yakını ve kontrol gruplarının MRS sonuçlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 15.	Cinsiyete göre MRS sonuçlarının karşılaştırılması.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Manyetik çekirdeklerin, manyetik alanın ana eksenine doğru sıralanması... 14
Şekil 2.	Normal bir MRS örneğinde izlenen metabolitler 16
Şekil 3.	Düşük TE değerinde izlenen metabolitler 18
Şekil 4.	İUDB olan bir hastanın sol DLPFK aksiyel, sagittal ve koronal planda tek voxel MRS örneği 19
Şekil 5.	İUDB olan bir hastanın sol hipokampal aksiyel, sagittal ve koronal planda tek voxel MRS örneği 19
Şekil 6.	Sol DLPFK spektro piki..... 20
Şekil 7.	Sol hipokampal spektro piki 20
Şekil 8.	DLPFK Glx/Cr oranları 39
Şekil 9.	Hastaların ilaç kullanım dağılımı 39
Şekil 10.	DD ilaç grupları 40
Şekil 11.	AP ilaç grupları 40

**İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUKLU HASTALAR VE BİRİNCİ
DERECEDEN YAKINLARINDA NÖROKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER İLE
BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMASI**

ÖZET

Amaç:Bu çalışmada, iki uçlu duygudurum bozukluklu (İUDB) hastalar ve bunların 1. dereceden akrabalarında Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) tekniği ile dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve hipokampusta nörokimyasal metabolitlerde farklılık bulunup bulunmadığının araştırılması, ayrıca bu metabolitlerle bilişsel işlevler, serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor-BDNF), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve kortizol düzeyleri arasında ilişki bulunup bulunmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, Nisan 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, İUDB I tanısı konan, 18-50 yaşları arasında, bilinen herhangi bir nörolojik, endokrin ve metabolik hastalığı olmayan, 20'si erkek, 20'si kadın olmak üzere remisyon dönemindeki 40 hasta ve bu hastalardan 20 tanesinin gönüllü olan 1. derece yakını dahil edildi (10 erkek ve 10 kadın). Kontrol grubunu oluşturmak üzere 12'si erkek, 8'i kadın 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmanın 1. gününde hastalara "Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği" (HDDÖ) ve "Young mani derecelendirme ölçeği" (YMDÖ) uygulandı. Hasta, hasta yakını ve kontrollere, bilişsel işlevlerin değerlendirilebilmesi için nöropsikolojik testlerden Sözel bellek süreçleri testi (SBST) ve Sayı menzili alt testi (SMT) uygulandı. 2.gün bazal kortizol ve DHEAS düzeylerini ve serum BDNF düzeylerini ölçmek amacıyla kan örneği alındı. Daha sonra hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarına sol hipokampal ve sol DLPFK bölgelerinden MRS çekimi yapıldı.

Bulgular: Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında sol hipokampal ve DLPFK MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olmakla birlikte DLPFK Glx/Cr oranı hasta grubunda hasta yakını ve kontrol grubuna göre yüksek olma eğilimindeydi. Hastalık süresi 5 yıldan kısa olan hastalarda DLPFK NAA/Cr oranı 5 yıldan uzun olan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. Ayrıca DLPFK Glx/Cr oranı da hastalık süresi 5 yıldan kısa olan hastalarda; 5 yıldan uzun olan hasta grubu, hasta yakını ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların ve hasta yakınlarının bilişsel test sonuçları dikkat, bellek, tanıma-hatırlama ve öğrenme gibi alanlarda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede bozuk bulunmuştur. Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta DLPFK Cho/Cr oranı ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, Glx/Cr oranı ise yüksek tespit edilmiştir. Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta bilişsel işlevler ise aile hikâyesi olmayan gruba göre bir miktar daha iyiydi. Duygudurum düzenleyici (DD) ile birlikte antipsikotik (AP) kullanan grupta hipokampal NAA/Cr ve DLPFK NAA/Cr oranı sadece DD kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların bazal kortizol düzeyleri hasta yakını ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ancak BDNF ve DHEAS düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Remisyon dönemindeki hastalar, hasta yakınları ve kontrol grupları arasında nörokimyasal metabolitler açısından farklılık olmaması, bu metabolitlerin en azından ötimik dönemdeki hastalar ve hasta yakınlarında ayırt edici bir özellik taşımadığını göstermiştir. Bu çalışmanın ve daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde MRS ile tespit edilen metabolit değişiklikleri epizod dönemleriyle ilişkili olup ötimik dönemde muhtemelen ilaç tedavilerinin de katkısı ile bu fark kayboluyor gibi görünmektedir. Hastalığın ilk 5 yılında DLPFK 'te yüksek olan NAA/Cr ve Glx/Cr oranları hastalık süresiyle birlikte azalma göstermektedir. Bu sonucun nöronal aktivite ve hastalık ilerledikçe gelişen nöronal kayıpla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta bilişsel işlevlerin aile hikâyesi olmayan gruba göre bir miktar daha korunmuş bulunması, belirli oranda yükselmiş glutamatın bu grupta hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkisiyle ilişkili gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: BDNF, bilişsel işlevler, birinci dereceden akraba, DHEAS, İki uçlu duygudurum bozukluğu, manyetik rezonans spektroskopisi,

**ASSESSMENT OF NEUROCHEMICAL ALTERATIONS AND COGNITIVE
FUNCTIONS IN PATIENTS WITH BIPOLAR AFFECTIVE DISORDERS AND
THEIR FIRST DEGREE RELATIVES; A MAGNETIC RESONANCE
SPECTROSCOPY STUDY**

ABSTRACT

Objective: In this study, it is aimed to investigate whether there is a difference in neurochemical metabolites at DLPFK and hippocampus in bipolar patients and their first degree relatives; in addition, to assess whether there is a relationship between DLPFK and hippocampal neurochemical metabolites, serum BDNF, DHEAS and cortisol levels in patient, patient's relative and control groups.

Material and Method: Forty patients (20 men and 20 women; 18-50 years old) without any neurologic, endocrine and metabolic diseases, who were diagnosed as euthymic bipolar I between April 2009 and 2010 at psychiatry outpatient clinic of Erciyes University, Medical Faculty and twenty voluntary first degree relatives (10 men and 10 women) of these patients were included to this study. Twenty healthy volunteers (12 men and 8 women) served as control group. "Hamilton Depression Rating Scale" (HDRS) and "Young Mania Rating Scale" (YMRS) were applied to patients on the day 1 of the study. Among neuropsychological tests, Verbal Memory Processes Scale and WAIS-R were applied to patients, their relatives and controls in order to assess cognitive functions. Blood samples were taken on day 2 for the measurements of basal cortisol and DHEAS levels and serum BDNF levels. Then, MR spectroscopy was performed at left hippocampus and left DLPFK regions in patient, patient's relative and control groups.

Results: Although no significant difference was detected between patient, patient's relative and control groups in terms of left hippocampal and DLPFK MR spectroscopy results, DLPFK Glx/Cr ratio had a tendency to be higher in patient group than patient's relative and control groups. DLPFK NAA/Cr ratio was found significantly higher in patients with disease duration <5 years when compared to those with disease duration >5 years. Moreover, significantly high DLPFK Glx/Cr ratio was detected in patients with

disease duration < 5 years than patients with disease duration > 5 years, relatives and controls. Cognitive test results were found to be significantly impaired at attention, memory, recognition-recall and learning domains in patient and patient's relative group when compared to controls. DLPFK Cho/Cr ratio was found to be significantly low in group with positive family history for bipolar affective disorder than group without, while Glx/Cr ratio was found to be high. Cognitive function was slightly protected in group with positive family history for bipolar affective disorder history than group without. Hippocampal NAA/Cr ratio and DLPFK NAA/Cr ratio were significantly higher in group using DD+AP than group using DD alone. Basal cortisol level was found significantly higher in patient group than relative and control groups.

Conclusion: Lack of difference between patients in remission, relatives and controls in terms of neurochemical metabolites demonstrated that these metabolites were not family characteristics for relatives of patients with bipolar affective disorder. Together with results of this and previous studies, it seems that metabolite changes detected by MR spectroscopy is related to episodes and disappears during eutimic periods with presumptive contribution of drug therapies. High NAA/Cr and Glx/Cr ratio at DLPFK within the first 5 years of disease show decrease by disease duration. It was thought that this result could be related with neuronal loss which occurs as neuronal activity and disease progressed. Slight protection of cognitive function in group with positive family history for bipolar affective disorder seems to be related with positive effect of somewhat elevated glutamate on memory and learning in this group.

Keywords: BDNF, cognitive functions, first degree relatives, DHEAS, bipolar affective disorder, magnetic resonance spectroscopy,

1. GİRİŞ ve AMAÇ

MRS lokalize beyin bölgelerinin nörokimyasını incelemeye kullanılan girişimsel olmayan ve iyonize radyasyon içermeyen bir yöntemdir. İUDB patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen frontolimbik-subkortikal devrelerde yer alan bazı beyin bölgelerinde nörokimyasal değişikliklerin olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir (1). Bu değişiklikler İUDB'lu hastalarda özellikle DLPFK (2) ve hipokampus (3) bölgelerinde enerji metabolizması, myelin yapımı ve sürdürümünde anormallik olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca İUDB'nun etyopatogenezinde nörogelişimsel modeller ve genetik faktörler suçlanmaktadır (4). Yapılan aile çalışmalarında İUDB'lu hastaların 1. dereceden akrabalarında psikiyatrik hastalıklar ve İUDB gelişimi açısından artmış risk tespit edilmiştir (5). Buradan yola çıkarak İUDB'lu hastalar ve 1. dereceden akrabalarında MRS tekniği ile beyinde benzer nörokimyasal değişikliklerin olup olmadığı, bu değişikliklerin hastalık gelişimi açısından bir belirleyici olup olmadığı soruları akla gelmektedir.

İUDB'lu hastalarda remisyon döneminde de dikkat, hafıza ve yürütücü fonksiyonlar gibi bilişsel işlevlerde bozukluk olduğu gösterilmiştir (6). Henüz çok az sayıda çalışma, İUDB için genetik risk varlığı ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi incelemiştir. İUDB'lu hastaların akrabalarında sözel bellek ve çalışan bellek bozukluğu olduğunu gösteren bulgular vardır (7, 8). Bazı çalışmalarda DHEAS ve kortizolün bilişsel işlevler üzerine etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir (9). Dehidroepiandrosteron (DHEA)'un glutamat analogları ve glukokortikoidlerin nörotoksik etkilerine karşı hipokampusu koruduğu, ayrıca DHEA verilmesinin plazma kortizol seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (10). BDNF nöronal gelişim ve hayatta kalım, nörotransmitter sistemlerin

(serotonerjik ve glutamaterjik) kontrolü ve uzun süreli bellek gibi işlevlerde düzenleyici rol oynamaktadır (11). BDNF'ün kan beyin engelini geçebildiği ve serum BDNF düzeyinin beyin BDNF düzeyiyle paralellik gösterdiği bildirilmiştir (12).

Bildiğimiz kadarıyla İUDB'lu hasta ve hasta yakınlarında MRS tekniği ile beyinde DLPFK ve hipokampus bölgelerini değerlendiren ve bunların bilişsel işlevler, serum DHEAS, kortizol ve BDNF düzeyleri ile ilişkisini bir arada araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada İUDB'lu hastalarda ve bunların 1. dereceden akrabalarında MRS tekniği ile beyinde DLPFK ve hipokampus bölgelerinde nörokimyasal değişimlerin bulunup bulunmadığının araştırılması, ayrıca hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarında bilişsel işlevler ile DLPFK ve hipokampal nörokimyasal metabolitler, serum BDNF, DHEAS ve kortizol düzeyleri arasında ilişki bulunup bulunmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım

İUDB belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini içeren karma epizodlarla giden ve bu epizodlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durumu haline (ötimi) dönebildiği bir hastalıktır (13). Yaklaşık 2500 yıldan beri insanlığın en sık görülen hastalıkları arasında tanımlanmasına rağmen duygudurum bozuklukları ancak yakın zamanlarda önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (14).

2.1.2. Tarihçe

Hipokrat (M.Ö. 460-337) mani ve melankoliyi sistematik olarak tanımlayan ilk düşünürdür (15). Alman psikiyatrist Wilhelm Griesinger 1845’de mani ve melankoli ilişkisinin yanı sıra mevsimsel özelliğe dikkat çekmiş; maninin ilkbaharda, melankolinin ise sıklıkla sonbahar ve kış aylarında görüldüğünü belirtmiş, ayrıca hızlı döngülü duygudurum bozukluklarını tanımlamıştır. Alman psikiyatrist Emil Kraepelin’in endojen psikozları ‘*dementia praecox*’ (erken bunama) ve ‘manik-depresif delilik’ olarak ayırması psikiyatrinin gelişimi açısından önemlidir. Bleuler; 1930’larda depresif ve manik dönemlerle giden bu hastalığı “affektif bozukluklar” olarak adlandırmıştır. 1938 yılında elektrokonvulzif tedavinin bulunması, kafa travmaları sonrası mani ve depresyon benzeri tabloların gözlenmesi, dikkatleri bu hastalardaki subkortikal düzensizliğin önemine çekmiştir. Daha sonraki yıllarda nöroleptiklerin, antidepresif ilaçların ve ardından lityumun kullanıma girmesi; bu hastalıklarda birçok biyokimyasal kuramın öne sürülmesine neden olmuştur (16).

2.1.3. Sınıflandırma

2000 yılında kullanıma giren DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision) duygudurum bozukluklarını aşağıdaki şekilde sınıflandırmıştır (17);

1. Depresif Bozukluklar

- Major Depresif Bozukluk
- Distimik Bozukluk
- Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk

2. İki uçlu Duygudurum Bozuklukları

- İki uçlu Bozukluk I
- İki uçlu Bozukluk II
- Siklotimik Bozukluk
- Başka Türü Adlandırılmayan İki uçlu Bozukluk

3. Diğer duygudurum Bozuklukları

- Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozuklukları
- Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu
- Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu

ICD-10'da (International Classification of Diseases) ise iki uçlu bozukluklar 'bipolar affektif bozukluk' olarak tanımlanmıştır (18). İUDB'da manik, depresif, mikst ya da hipomanik epizodlar vardır (17). İki uçlu I bozukluğu, bir ya da birden fazla manik ya da mikst epizodla belirlidir; genellikle major depresif epizodlar eşlik eder. İki uçlu II bozukluğu, depresyona ek olarak hipomaninin bulunmasıdır (13).

2.1.4. Tanı

İUDB önemli ölçüde iş görememe, sosyal ve ekonomik kayıpla ilişkili, ciddi, süreğen ve sık görülen bir hastalıktır (19). DSM-IV'e göre kişiye "İUDB" tanısı konulabilmesi için en az bir kez mani, hipomani ya da mikst atak yaşaması gerekmektedir. Manik, mikst, hipomanik ve depresif atak DSM-IV tanı kriterleri eklerdedir (Ek 1-4).

2.1.5. Epidemiyoloji

İUDB yaşam boyu yaygınlığı %0.4-1.6 (ortalama 1.2) arasındadır. İUDB spektrum olarak ele alındığında, oran %5'i geçmektedir (20). Başlangıç yaşı sıklıkla 20 civarındadır. İleri yaşlarda manik dönem daha az görülür. İki uçlu I ve iki uçlu II bozuklukların başlangıç yaşı birbirine yakındır (21). Ailesel iki uçlu bozukluk öyküsü olan kişilerde ise duygudurum bozuklukları önemli ölçüde erken yaşlarda başlar. İleri yaşlarda daha çok organik beyin hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (22). İUDB'nun yaşam boyu yaygınlığı kadın ve erkek arasında farklılık göstermemekle birlikte, hastalığın dönemsel özellikleri ve gidişinde çeşitli cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır. Manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler ise kadınlarda daha sıktır (23). Kadınlarda, karma durumlar ve hızlı döngü daha sık görülmektedir (24).

2.1.6. Risk Faktörleri

Aile Öyküsü: İUDB tanılı hastaların birinci dereceden akrabalarında, İUDB tanı riskinin %8.7; tek uçlu bozukluk görülme riski %14.1 olarak bildirilmiştir (25). Normal popülasyonda ise bu oran çok daha düşüktür (%0.4–1.6). Hem anne hem de babada İUDB varsa çocuklarında duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı %50-75 arasındadır (5). İUDB'na ilişkin önemli aile çalışmaları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İUDB aile çalışmaları

ÇALIŞMALAR	RİSK ALTINDAKİ AKRABALAR	TANI RİSKİ	
		Bipolar	Unipolar
Gershon ve ark. 1982	598	8.0	14.9
Fieve ve ark.1984	2171	6.6	9.0
Rice ve ark.1987	557	5.7	23.0
Sadovnick ve ark. 1994	1102	3.5	5.7

Sosyoekonomik ve Kültürel Durum: Düşük sosyoekonomik sınıflarda daha sık görülen unipolar depresyonun aksine, İUDB sosyal sınıfla çok ilişkili görünmemektedir. Üst sosyoekonomik düzeyde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmasına rağmen veriler kesin değildir (24).

Medeni Durum: Boşanmış ve ayrı yaşayan kişilerde daha sık görülür (24). Ancak bu fark erken başlangıcı ve hastalığın evlilikte uyumsuzluk özellikleriyle sonuçlanmasını yansıtır olabilir.

2.1.7. Etyoloji

İki uçlu bozukluğun etyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiş (26) olmakla birlikte hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürülen etkenler şöyledir:

-Nörotransmitter Çalışmaları:

Biyokimyasal çalışmalar daha çok biyojenik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Patofizyolojide norepinefrin (NE) ve serotonin (5HT) üzerinde durulmaktadır (27).

Noradrenerjik sistem: Manide NE aktivitesinde artış vardır. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglikol) ve idrar NE, VMA (vanilmandelik asit) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve lityum tedavisiyle BOS MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (28).

Mani oluşumunda "noradrenerjik–kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan ve kolinerjik yetersizlikten de söz edilmektedir (28). Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını artıran stimülanlar, ya da trisiklik antidepresanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir (13).

Serotonerjik sistem: Serotonin etkinliğinin azalmasının özkıyım dahil şiddet davranışı ve dürtüsel davranış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (29). Ayrıca serotoninin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır (28).

Diğer nörotransmitterler: Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir. Gama amino bütirik asit (GABA) gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopressin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif

peptidlerin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (26). Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir (13).

-Genetik Etkenler:

İUDB'nun kalıtsal yönü çeşitli aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında gösterilmiştir. İUDB olan kişilerin birinci dereceden akrabalarında kontrol grubuna göre İUDB sıklığı 8-18 kat, major depresif bozukluk sıklığı 2-10 kat artmıştır (25).

Moleküler biyoloji çalışmalarında 5,11 ve X kromozomları ile iki-uçlu I bozukluğu arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de, belli bir gen ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki ortaya konamamıştır (30).

Genetik geçişin biçimi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, bunlardan bazılarının hastalığa yatkınlık için daha fazla etkinlikte bulunduğu ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu karmaşık bir geçiş düşünülmüştür. Bulgular; İUDB'nun klasik mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik- poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini desteklemektedir (31).

Yapılan genetik çalışmalar BDNF'nin genetik polimorfizmi ile İUDB arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (32). Duygudurum bozukluklu hastaların sağlıklı dizigotik ikizlerinde, bellek ve dil yeti bozukluğu ve sağlıklı monozigotik ikizlerde ayrıca yürütücü işlev bozukluğu, dikkati sürdürme güçlüğü ve çalışan bellek bozukluğu bildirilmiştir (33). Ayrıca İUDB'lu ailelerde NMDA (N-metil D-aspartat) reseptör geninin düşük aktiviteli allelinin seçici olarak kalıtımla geçtiği saptanmıştır (34).

- Nöroendokrin Düzenleme:

Mizaç bozukluğuna sebep olarak nöroendokrin eksenin kısmî bozukluğundan bahsetmek mümkünse de (örneğin tiroid eksen, adrenal eksen), bu düzensizliklerin de temelde beyin bozukluğunu yansıtır olabileceği üzerinde daha çok durulmaktadır. Duygudurum bozuklukları ile ilgili major nöro-endokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleridir. Hipotalamus nöroendokrin düzenlemenin merkezinde yer alır ve birçok nörotransmitterden gelen nöronal uyarıyı alır (26).

Ciddi ya da orta derecedeki depresyon tirotropin serbestleştirici hormona (TRH), azalmış tirotropin uyarıcı hormon (TSH) yanıtı ile ilişkilidir (35). İki uçlu olgularda TRH'a TSH cevabı artmaktadır. Depresyonda TRH'a TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir. Hipertiroidide yükselmiş duygulanım, hipotiroidide çökkün duygulanım sık görülür. Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'a karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir (25).

Duygudurum bozuklukları ile üreme hormonları arasında yakın bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Histerektomi ve total ooferektomi sonrası yapılan değerlendirmelerde depresyonun artmış bulunması bu hormonların depresyon etyolojisinde rol oynadığını düşündürmüştür (36).

- İmmünolojik Etkenlerin Rolü:

İmmün sistem tarafından üretilen bazı sitokinler (örneğin; interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör, interferon alfa, beta, gama vb.) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler. İki uçlu bozuklukta hem depresif hem manik epizodlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir (37).

-Psikososyal Etkenler:

Duygudurum bozukluklarında ilk atağı genellikle bir yaşam olayı tetikler. Fakat bu yaşam olayı özgül değildir, yani her kişide böyle bir atak başlatmaz. Ancak İUDB nörobiyolojik temelli bir bozukluk olduğu için, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda bu etkenler rahatsızlığın başlamasında önemli etken olurlar. Bebeklik ya da çocukluk depresyonu yaşamın sonraki yıllarında görülebilen çökkünlüğün en önemli kaynaklarından biridir. Bu tür yoksunlukların çocuğun strese karşı hipotalamus-hipofiz-sürrenal dizgesinin tepkimesini artırarak hem nöroendokrin dizgenin, hem beynin gelişiminde önemli izler bırakabileceği düşünülebilir (25).

-Psikodinamik Etkenler:

Abraham'a göre mani depresyona karşı bir savunma gibidir. Depresyona neden olan aşırı katı ve baskıcı 'süperego'ya karşı manide bir başkaldırı yaşanmaktadır (13).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Duygudurum bozukluğu tanısının doğru olarak konamaması durumunda yetersiz tedavinin yanı sıra; iş kaybı, eğitimin sürdürülememesi, boşanma ve özkıyım gibi sonuçlara yol açabilir. İki uçlu bozukluğu olan hastanın ilk kez depresif yakınmalarla hekime başvurması major depresyon tanısının konulmasına ve tedavide antidepresan başlanarak manik nöbetin ortaya çıkmasına neden olabilir (13).

Psikotik özellik gösteren, dezorganize konuşma ve davranışların gözlendiği manik tablolar şizofreniyle karışabilir (13). Şizofrenik taşkınlık durumunda davranışlar, sanrılar ve varsanılar düzensiz, dağınık ve duygudurumla uyumsuzdur. Şizofreni süregendir, bazen kısmi düzelmeler olsa da düzelmelerinde şizofreninin negatif belirtileri görülebilir. İki uçlu bozuklukta ise, iyilik dönemlerinde hastalık belirtileri genelde yoktur (25).

Sınır kişilik bozukluğu olan hastalarda, yoğun disforik dönemler, irritabilite ya da anksiyete gibi duygudurum dengesizlikleri görülebilir. Karma ya da disforik atak geçiren bazı hastalara yanlışlıkla sınır kişilik bozukluğu tanısı konabilir (13).

Psödopsikoz durumları bazen mani nöbetine benzeyebilir. Çoğu birkaç günde yatıştır, bunda büyüklük sanrıları, aşırı para harcama ve saldırgan davranış görülmez (25).

Kafa travmaları, enfeksiyonlar, ağır karaciğer yetmezliği, hipertiroidi, beyin tümörleri, ameliyat sonrası deliryum durumları ve bazı ilaç zehirlenmelerinde mani ile karışabilecek taşkınlık durumları izlenebilir (25).

2.1.9. İki uçlu duygudurum bozukluğu tedavisi

-Duygudurum Düzenleyici İlaçlar:

Lityum: Lityum alkali metaller grubundandır. Lityumun antimanik etkinliği 1949 yılında Avustralya'lı psikiyatr J.Cade tarafından bulunmuştur.1970 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından mani tedavisinde onaylanmıştır (26). Karbonat tuzu duygudurum düzenleyici olarak kullanılmaktadır ve vücutta metabolize olmadan böbreklerden değişmeden atılmaktadır (38). Uzun süreli lityum kullanımı tüberoinfundübül yolda dopamin düzeyini ve dönüşümünü artırır. Dopamin reseptör aşırı duyarlılığı azalır. Hipokampus gibi bazı beyin bölgelerinde serotonin salınımını artırır. Bu etkiyi olasılıkla triptofan geri emilimini ve postsinaptik serotonin reseptörlerinde etkinliği artırarak yapar. Bu

etkileri ile bir serotonin agonisti olarak işlev görür (39). Ayrıca ikincil mesaj taşıyıcıların işlevlerini etkileyerek beyinde serbest inozitol düzeyini azaltır. Bu görüş lityumun etki düzeneğinde ‘inozitol azalması kuramı’ olarak bilinir (38).

En sık görülen yan etkileri arasında bulantı, kusma, ishal, ağızda metalik tat, kilo artışı, sersemlik, titreme, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, hipotiroidi, lökositoz ve elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri sayılabilir (38).

Valproik Asit: Yapılan birçok çalışmada valproatın antimanik etkinliği kanıtlanmıştır. Akut manide birlikte kullanımında gerek duyulan antipsikotik dozunu önemli ölçüde azaltır (40). Manik hastalarda kan düzeyi 50- 100 µg/ml arasında tutulmalıdır. 100 µg/ml üzerinde nörolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Klinik etkisi 7-14 günde başlar. Hızlı siklus, disforik ve karışık mani, nörolojik bozuklukların varlığı (elektroensefalografi bozukluğu, kafa travması öyküsü, mental retardasyon, panik atak öyküsü), lityuma cevapsızlık gibi durumlar valproata daha iyi yanıt vermektedirler (38).

Yan etkileri arasında gastrointestinal sistem yan etkileri, alopesi, letarji, periorbital ödem, yorgunluk, titreme, kilo alma, sedasyon, trombositopeni, karaciğer işlev bozukluğu, adet bozuklukları, polikistik over, fetüste nöral tüp defektleri, obezite, hiperandrojenizm, insüline direnç sayılabilir (40).

Karbamazepin: Hızlı döngü, disfori ve mikst atak, ailede hastalık öyküsünün olmaması, maninin şiddetinin az olması, hastalığın seyrinde daha çok maninin görülmesi karbamazepine cevabın daha iyi olacağını gösteren işaretlerdir (38).

En sık görülen yan etkileri diplopi, bulanık görme, yorgunluk, bulantı ve ataksi gibi nörolojik yan etkilerdir. Bu etkiler genellikle dozla ilişkilidir, gelip geçicidir ve dozun azaltılmasıyla birlikte çoğu zaman geriye döner. Daha az sıklıkla karşılaşılan yan etkiler deri döküntüleri, hafif lökopeni, hafif trombositopeni, hiponatremi ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir (38).

Lamotrijin: Lamotrijin bir antiPILEPTİK olduğu kadar FDA tarafından iki uçlu bozukluk depresif dönemlerini geciktirmek amacıyla idame tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır. Tedaviye dirençli iki uçlu bozuklukta ilave tedavi olarak kullanılan, kilo artışı yapmayan antiPILEPTİK bir ilaçtır. İkiuçlu bozukluklar arasında özellikle hızlı döngülü tipinde etkin olduğu bildirilmektedir. Lamotrijinin en fazla iki uçlu depresyonda

etkinliği gözlenmiş olup antimanik olarak etki ettiği şu ana kadar net olarak ortaya konmuş değildir (41).

-Atipik Antipsikotikler:

Klozapin, olanzapin, risperidon, amisülpirid, aripiprazol, ziprasidon ve ketiyapin gibi atipik antipsikotikler de İUDB tedavisinde kullanılan ilaçlardandır (13). Bunlardan olanzapin, ketiapin, ziprasidon, risperidon ve aripiprazolün İUDB tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır (42).

Ketiyapin: Dibenzothiazepin türevidir. Bu ilacın, antipsikotik etkinliği, dopamin tip 2 (D2) ve 5-HT2 antagonizmasının bir bileşimi aracılığı ile gösterdiği düşünölmektedir. Bununla birlikte, beyinde birçok nörotransmitter reseptörünün de antagonistidir. Yan etkileri arasında kilo artışı, sedasyon, tokluk serum trigliserit ve kolesterol düzeylerinde artış izlenebilir (43).

Olanzapin: Thienobenzodiazepin türevidir. Beyinde özellikle mezolimbik bölgeye etkilidir, karma reseptör aktivitesi gösterir. Serotonin, dopamin, adrenerjik alfa-1 ve histamin-1 reseptörlerini bloke eder. Ağız kuruluğu, konstipasyon, karın ağrısı, kilo alma, iştah artması gibi yan etkileri mevcuttur (43).

2.1.10. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğuunda Beyin Görüntöleme Çalışmaları

Beyin görüntöleme tekniklerindeki gelişmeler İUDB'daki nöroanatomik değişiklikleri inceleme olanağı sağlamaktadır (44). Duygudurumun düzenlenmesinde prefrontal korteks (PFK), amigdala-hipokampus, talamus, bazal ganglion ve bu bölgeler arasındaki bağlantıları içeren bir nöroanatomik model öne sürölmüşür (45).

2.1.10.1. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntöleme Çalışmaları

Yapısal beyin görüntöleme çalışmalarından günümüzde en sık kullanılan teknik Manyetik Rezonans Görüntöleme (MRG)'dir. Yumuşak doku kontrast çözümlene gücü en yüksek olan radyolojik görüntöleme tekniğidir (46). Bu nedenlerle santral sinir sistemini görüntölemede elverişli bir tekniktir. MRG, önceki beyin görüntöleme yöntemlerine göre çok daha iyi gri beyaz cevher ayrımı yapması, üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi avantajları sayesinde psikiyatri alanında pek çok klinik ve bilimsel uygulamada yerini almaktadır (47).

Erişkin İUDB'daki görüntöleme çalışmalarında, dorsolateral ve subgenual PFK,

amigdala ve hipokampus gibi medial temporal lob yapıları, talamus, bazal ganglion ve serebellum, bölgesel değişikliklerin en sık bildirilmiş olduğu yapılardır (44).

2.1.11. İUDB ile İlişkili Beyin Bölgeleri

Prefrontal Korteks: Duygudurum bozukluklarında ortak bir anatomik yapı oluşturdukları düşünülen dorsolateral, ventromedial ve orbitofrontal devreleri içeren PFK, duygudurumun düzenlenmesinde anahtar bölgelerden biridir. PFK bütün kaynaklardan gelen bilgilerin (iç, dış, bilinçli ve bilinç dışı, bellekte depolanmış olan ve organ merkezlerinden gelen) düzenlendiği ve birleştirilerek sergilenecek davranışa karar verildiği beyin bölgesidir. Erişkin İUDB görüntüleme çalışmalarının bazılarında, PFK'de sağlıklı gönüllülere göre azalmış hacim bildirilmiştir (48). Ayrıca İUDB'lu hastalarda subgenual PFK'te glial hücre azalması (49) ve DLPFK'te nöron ve glial hücre yoğunluklarında azalma (50) saptamış olan iki postmortem histolojik çalışma bildirilmiştir. Bazı erişkin çalışmalarında ise sağlıklı kontrollere göre PFK hacimlerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bunların arasında, PFK'nin alt birimlerini ölçen bir çalışmada (51) İUDB'lu hastalarla sağlıklı kontroller arasında DLPFK gri cevher hacminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hipokampus: Bellek sisteminin önemli parçalarından biri olan hipokampal oluşum, ön beynin bir parçası olup, medial temporal lobda yerleşmiştir. Hipokampus bir gri cevher tabakası olup filogenetik olarak en eski beyin kısımlarındandır. Hipokampusu tüm duyularla alakalı, doğrudan ya da dolaylı çok sayıda aferent lif gelir. Hipokampus algı ve bellek sistemleri arasındaki bağlantı bölgesi olarak tanımlanmaktadır. Hipokampus, bağlantıda olduğu parahipokampal korteks ve amigdala ile duygudurum düzenlenmesi ve bellek ile ilişkili olan fronto-limbik dizgenin bir parçasıdır (52).

Erişkin İUDB'daki pek çok yapısal MRG çalışması hipokampus hacimlerinin değişmediğini saptamıştır (48). Blumberg ve arkadaşları İUDB olan 14 ergen ve 22 erişkinin hipokampus hacimlerine baktıkları çalışmalarında, İUDB olan ergenlerde sağlıklı kontrol grubuna göre hipokampus hacimlerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Erişkin İUDB grubunda ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmamıştır (53).

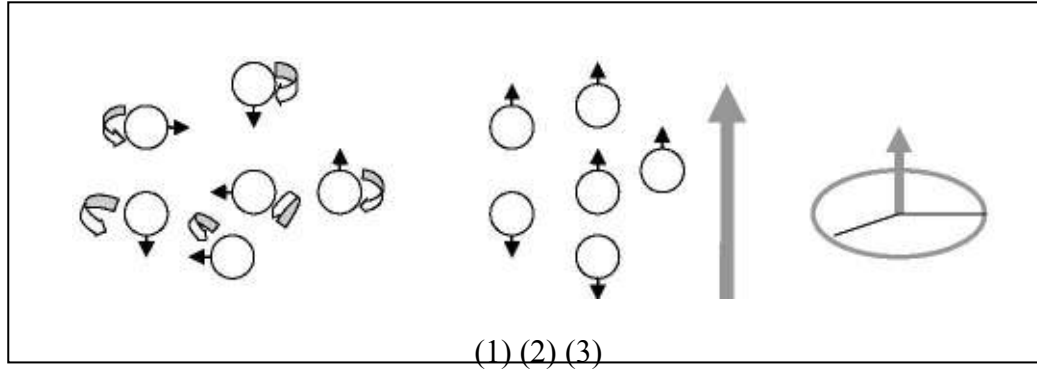
2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopisi

MRS dokuların proton içerikli metabolitlerinin in vivo ölçümünü sağlayan non-invaziv bir tekniktir. MRS MRG'de olduğu gibi atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerini temel alır. MRS'nin çalışma prensibi iki nokta arasında manyetik alan farkı yaratarak incelenecek örnek içerisindeki farklı elektrik yüklerine sahip maddelerin farklı hızlarda hareket ettirilmesi ve birbirlerinden ayrıştırılıp ölçülebilir hale getirilmesine dayanır. Nükleuslar Larmor denklemi ile tanımlanan bir frekans ile salınım hareketi yaparlar:

$$f=\gamma B_0$$

Bu denklemde f frekansı, γ nükleusun giromanyetik oranını ve B_0 eksternal manyetik alanın gücünü temsil etmektedir. Bir nükleusun salınım (rezonans) frekansı, kimyasal ortamından etkilenir (54). Larmor frekans eşitliği manyetik nükleusun rezonans frekansının o nükleusun içinde bulunduğu manyetik alan ile doğru orantılı olduğunu gösterir. Çekirdeklerinde birbirlerinden farklı manyetik özelliklere sahip atomların, değişik Larmor radyo frekanslarında rezonans göstermeleri değişik atom numaralarına sahip manyetik nükleusların tanınmasını sağlar (55).

Farklı kimyasal ortamlarda fazla miktarda bulunan, kullanımı en pratik olan ve en yüksek manyetik rezonansa sahip olan hidrojen (1H) atomu MRS'te en fazla kullanılan atomdur. 1H çekirdeği için 1.5 Tesla manyetik güçte rezonans frekansı 63.86 MHz'dir (56). Kimyasal shift çekirdeğin kimyasal ortamının Larmor rezonans frekansında oluşturduğu küçük değişikliklerdir. Bu da MRS'nin farklı kimyasal türler arasında ayırım yapabilmesini sağlar; her metabolitin karşılığında bir pik (veya kimyasal shift) ortaya çıkar. Bu pikin altında kalan alan temsil ettiği metabolitin o dokudaki miktarı ile doğru orantılıdır (54). Metabolitin pik yeri, metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı sistemi temel alması nedeniyle, manyetik rezonans spektrumundaki frekans farkı hertz yerine "ppm" (parts per million) ile ifade edilir (57). Aşağıda manyetik çekirdeklerin, manyetik alanın ana eksenine doğru sıralanması gösterilmiştir (Şekil 1).



(1) Dağınık halde dönüş yapan protonlar (2) Manyetik alan boyunca dizilim gösteren protonlar
 (3) Manyetik alanda protonların net manyetik vektörü

Şekil 1. Manyetik çekirdeklerin, manyetik alanın ana eksenine doğru sıralanması

2.7.1. Proton MRS Yöntemleri:

- a) Single voxel proton spektroskopisi
- b) 2 DCSI (2D kimyasal kayma yöntemi)
- c) 3D proton spektroskopisi

Single Voxel Proton Spektroskopisi

‘Voxel’ terimi, örneklenen volüm elemanını ifade eder. Bu volüm elemanı bir yükseklik, uzunluk ve derinliğe sahiptir. Klinik spektroskopide voxel’in boyutu 2-8 cm³ arasında değişir. Fakat iyi bir ekipmanla 1 cm³’e kadar küçük de olabilir. Tek voxel MRS’de bilgiler, tanımlanan tek bölgeden elde edilir. Avantajı spektrumun kısa zamanda elde edilebilmesidir; dezavantajı ise genelde inceleme yapılan alanın geniş olması ve bu nedenle heterojen doku içerebilmesidir.

Multivoxel incelemede bilgiler çok sayıda bölgeden aynı anda elde edilir. Sonuçlar 1 cm³’lük volüm rezolüsyonunda 2 boyutlu topografik formatta gösterilir. Multivoxel incelemede daha fazla zamana ihtiyaç vardır. Ancak incelenen alanın daha küçük olması nedeni ile doku içeriği daha homojendir. Uygulama olarak, lokalize edici MR görüntüsünde çalışılacak lezyon ya da bölge belirlenerek, en küçüğü 1 cm³ olmak üzere boyutları ayarlanabilen kutucuk, lezyon alanına yerleştirilerek taramaya başlanır. Her sekans ortalama 5–10 dakika süresince olup, değişik amaçlar için kullanılan çeşitleri vardır (54).

Teknik

MRS incelemede çekirdeğe uniform manyetik alan uygulandıktan sonra çekirdeği Z ekseninden X-Y planına çeviren 90° radyofrekans dalgası uygulanır. Puls kesilince çekirdek Z eksenindeki orijinal pozisyonuna döner. Bu dönüş için gereken zaman relaksasyon zamanıdır. Alıcı sargı (coil) bu süre içerisinde pek çok noktada voltaj değişikliklerini algılar ve “free induction decay” zamanı domain bilgisini oluşturur. Bu bilgiler Fourier transformasyonu ile değişik Larmor frekanslarında spektral pikler halinde ortaya konur. Spektrumda X eksenli Larmor frekanslarındaki değişiklikleri yani kimyasal kaymaları (ppm), Y eksenli metabolitlerin rölatif sinyal amplitüdünü seçilen birimlere göre belirler. MRS işleminin aşamaları; çekirdeğin uyarılması, free induction decay, Fourier transformasyonu ve spektrumun gösterilmesi şeklinde özetlenebilir (58).

Spektrum kısa veya uzun echo zamanları (TE) kullanılarak elde edilebilir. Uzun TE kullanıldığında (135-270) elde edilen spektrumda uzun TE'ye sahip metabolitler izlenir. Ancak baseline gürültü ve sinyallerin üst üste binme oranı düşüktür. Eğer kısa TE değerleri kullanılırsa (<30 ms) kısa relaksasyon zamanına sahip metabolitler de izlenebilir. Kısa TE piklerin görünümü ile birlikte piklerin intensitelerini de etkiler (50). İncelenecek metabolitler milimolar (mM) konsantrasyonlardadır. Su ve yağ protonlarının konsantrasyonu incelenecek proton metabolitlerin konsantrasyonlarından çok daha fazladır. Böylece spektrumda su ve yağ sinyalleri belirginlik kazanır ve daha düşük konsantrasyonlardaki metabolitler izlenemez. Diğer metabolitlerin izlenebilmesi için su piki rezonansı ve gerekli durumlarda yağ piki rezonansı baskılanmalıdır. incelenecek volümetrik bölge (VOI) tamamen beyin parenkimi içerisinde ise ve yüksek TE değerleri ile inceleme yapılıyorsa T2 relaksasyon zamanı kısa olan yağdan gelen sinyaller alınmayacağından yağ baskılanmasına gerek yoktur. Ancak skalpe yakın bölgeler ve/veya retroorbital yağ dokunun inceleme alanına girdiği durumlarda diğer metabolitlerden elde edilecek sinyaller yağ sinyali ile baskılanacağından su ile birlikte yağın da baskılanması gerekir. Su ve yağın baskılanması için iki metod kullanılmaktadır: CHESS (chemical shift selective excitation) ve Fourier transformasyon tekniği. CHESS major olarak suyun baskılanmasında kullanılan yöntemdir. Ancak bu yöntem yağın baskılanmasında da kullanılabilir (59).

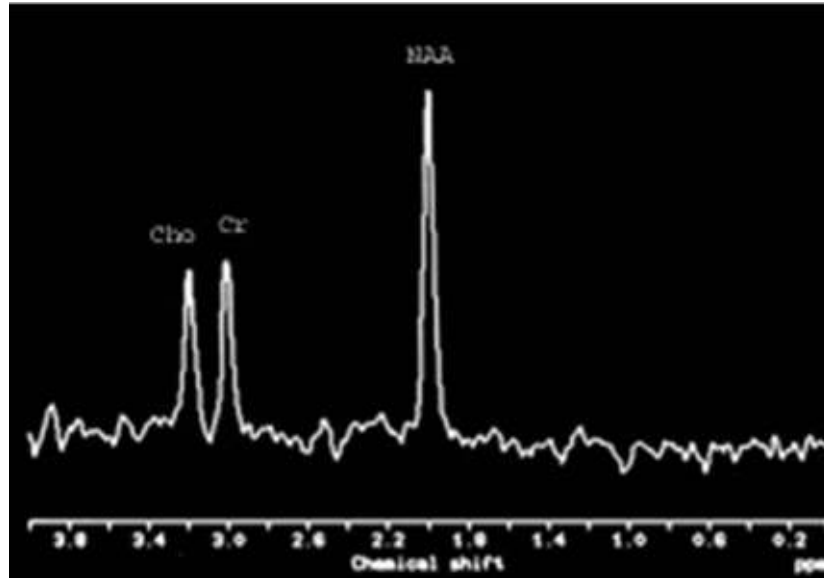
Klinik MRS uygulamalarında DRESS (depth resolved surface coil spectroscopy), PRESS (point resolved surface coil spectroscopy), SPARS (spatially resolved spectroscopy), STEAM (stimulated echo acquisition method) gibi yöntemler mevcuttur.

Bunlardan en çok STEAM ve PRESS kullanılmaktadır (58).

PRESS metodunda parametreler: TR 2000 ms, TE 135-270 ms şeklindedir. PRESS uzun eko zamanları için seçilmesi gereken volüm lokalizasyon metodudur. Bu yöntemde su baskılanmasında CHESS pulsları sadece volüm lokalizasyon işleminin başında uygulanabilir. STEAM metodu kısa T2 relaksasyon zamanına sahip olan metabolitlerin incelenmesinde kısa TE değerlerinin uygulanabilmesinden dolayı avantajlıdır. Bu yöntemde su baskılanması, CHESS pulslarının başlangıçta veya volüm lokalizasyon frekanslarının hazırlık safhasında kullanılan echo zamanı ile ilişkisiz olarak sekans içerisinde kullanılabilmesinden dolayı daha etkili olarak yapılabilir. STEAM tekniğinin önemli dezavantajı harekete, çeşitli quantum etkilerine ve diffüzyon işlemlerine ileri derecede duyarlı olmasıdır. PRESS tekniğinde sinyal/gürültü oranı daha iyidir ve daha az sayıda uyarı yeterlidir. PRESS ile daha geniş dokulardan örnekleme sağlanabilir (3-27 m³). STEAM'de uygun sinyal/gürültü oranı için daha fazla sayıda sinyal alınması gerekir. STEAM ile daha küçük alanlar örneklenebilir (1-3 cm³) (59).

Metabolitler

1.5 T MR manyetik güç ile yüksek ve düşük TE değerleri kullanılarak yapılan MRS incelemelerde beyinde ölçülebilen metabolitler şunlardır: N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr), kolin (Cho) ve laktat (Lac) (Şekil 2)



Şekil 2. Normal bir MRS örneğinde izlenen metabolitler.

NAA: Normal fonksiyona sahip nöronlarda bulunan nöronal marker'dir. Proton spektrumunda en önemli piki temsil eder ve insan beyinde normal bir spektrumdaki en

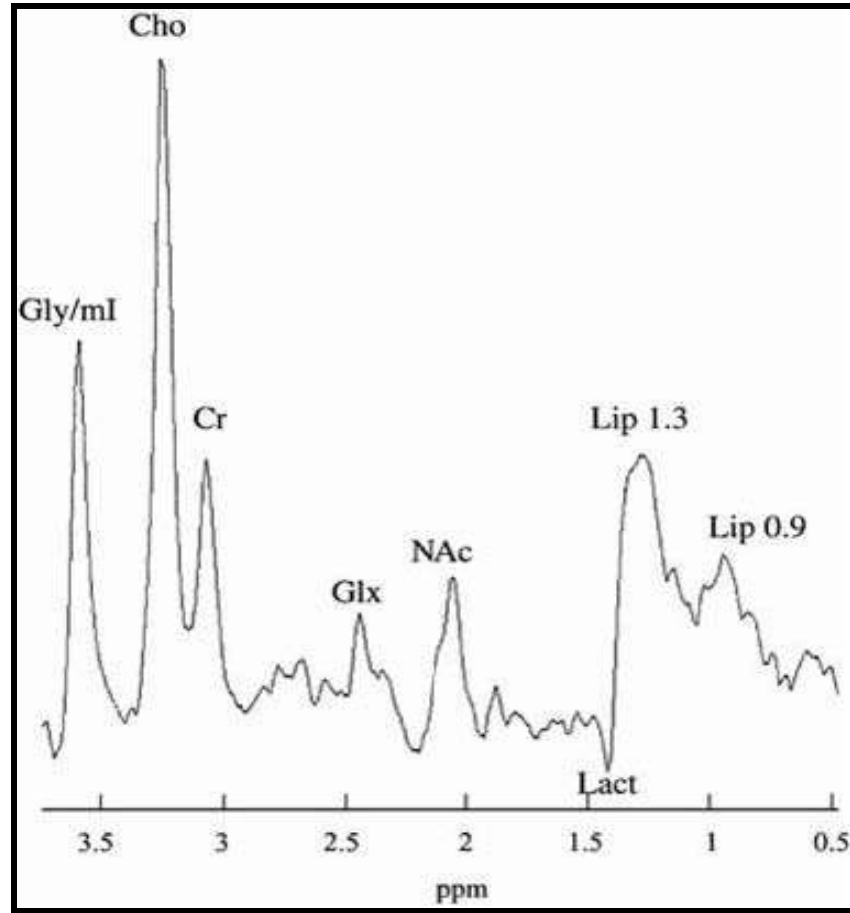
büyük piki oluşturur. Rezonans yeri 2.00-2.02 ppm'dir. 2.60 ppm seviyesinde 2.02'dekine göre 6-8 kat daha zayıf olan ikinci bir piki daha görülebilir (58). NAA sentezinin mitokondride olduğu bilinmektedir. Sentez reaksiyonu L-aspartat-N-asetil transferaz aracılığıyla gerçekleşmektedir. Sentezde kullanılan aspartatın kaynağı glutamat ve asetil koenzim-A'nın kaynağı ise piruvat veya 3-hidroksibütiratır. NAA, glutaminerjik NMDA reseptörü üzerinden etki eden bir aminoasittir. Azalmış NAA düzeyinin nöronal bütünlük azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (60, 61). Tümöral doku, radyasyon nekrozu ve skar dokusu olan bölgelerde NAA'da kayıp ya da silinme söz konusudur (54).

Cr: Enerji metabolizması için önemli bir metabolittir ve normal beyin dokusunda değişik oranlarda bulunur. Cr piki 3.00-3.02 ppm'de izlenmekte olup Cho'nin hemen sağında yer alır ve normal spektrumdaki üçüncü en yüksek piktir. İkinci bir Cr piki de 3.94 ppm'de görülür. Spektroskopik çalışmalarda genellikle internal standart olarak kullanılır. Ancak çok büyüyen tümör dokusunun beslenememesi gibi oksidatif fosforilasyonun ve anaerobik glikolizin sürdürülemediği ve ATP üretiminin yapılamadığı durumlarda Cr değeri düşer. Cr değerleri radyasyon nekrozu alanlarında da düşüktür (54).

Cho: Hücre membranında bulunur. Cho piki spektrumda 3.22 ppm'de tek bir rezonans olarak görülür. Sadece serbest Cho miktarını değil aynı zamanda gliserofosfokolin ve fosfokolini de içermektedir. Beyin tümörlerinde olduğu gibi hücre kaybının olduğu durumlarda Cho değerleri artar (54).

Lac: Anaerobik metabolizmanın göstergesidir. Normal beyin dokusunda genellikle saptanmaz. Bazı beyin tümörlerinde, iskemik hasar bölgelerinde, nekrotik dokuda, kistlerde saptanabilir (54).

Düşük TE değerleri kullanıldığında saptanan diğer metabolitler lipid, glutamat ve glutaminler (Glx), GABA, myoinozitol (mI) ve alanindir (Şekil 3) .



Şekil 3. Düşük TE değerinde izlenen metabolitler.

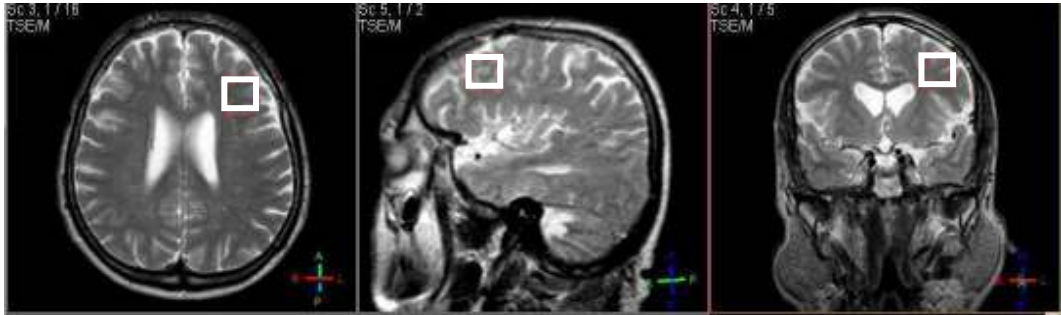
Lipid: Myelinize ak maddenin tümör ve/veya nekroz ile destrükte edildiği alanlarda gözlenebilir (51). Ayrıca lipid piki tedavi edilmemiş tümör olgularında ve tedavi edilen olgularda tedaviye cevap olarak gelişen nekrotik komponent nedeni ile saptanabilir. Beyindeki zar lipidleri çok kısa relaksasyon zamanına sahip olup çok kısa TE değerleri kullanılmadıkça normalde görülmezler. Lipid pikleri 0.8, 0.9, 1.2, 1.3, 1.5 ve 1.6 ppm’de ortaya çıkmaktadır (60).

Alanin: Normal insan beyinde in vivo olarak bulunmaz ancak 1.48 ppm’de çift pik halinde izlenir (60). Menenjiom olgularında spektrumda alanin pikinin saptanması karakteristiktir (58).

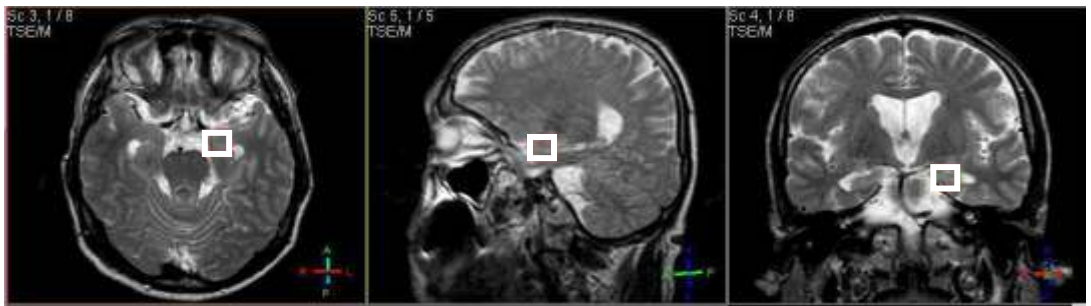
mI: 3.60 ppm’de ortaya çıkar. Miyoinozitol sinyali çoğunlukla mI olmakla beraber glisin ve inozitol-1-fosfattan da katkılar içerir (1). Mani, diabetik nöropati ve alzheimer hastalıklarında mI’ün azaldığı, gliomatozis serebride artış gösterebileceği bildirilmiştir (62).

Glx: 2.00-2.10 ve 2.50 ppm arasındaki piklerin toplamı olarak değerlendirilir (59). Glutamat, stimulatör etkili bir nörotransmitterdir. Hücre içine kalsiyum girişi, nöronal toksisite ve öğrenme ile ilgili işlemlerde görev alır (1). Glutamat bilişsel işlevler üzerine etkisi kanıtlanmış bir nörotransmitterdir. Uzun süreli güçlendirme (long term potentiation; LTP) bellek oluşumunda önemli rol oynayan nöral plastisitenin bir türüdür. LTP kısa, yüksek frekanslı bir uyarıyı takiben postsinaptik nöronun kalıcı olarak depolarize olması anlamına gelir ve belleğin fizyolojik karşılığı olarak kabul edilir. Glutamat NMDA reseptörleri yolu ile LTP indüksiyonunu kolaylaştırır ve yeni bilgilerin öğrenilmesi de kolaylaşır (63). Sodyum valproat ve lityumun glutamat geri alınımını arttırdıkları bildirilmiştir (64).

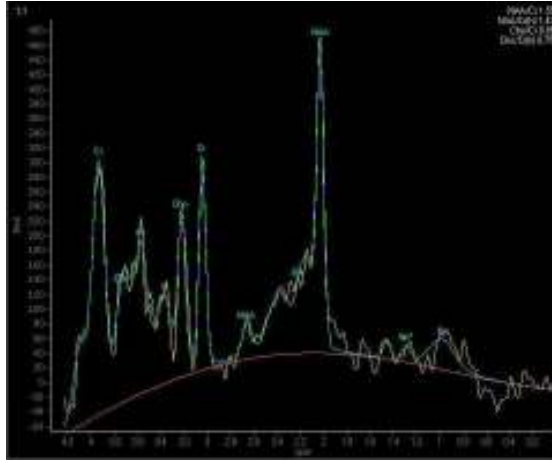
GABA: Glutamatın dekarboksilasyonu ile oluşur ve 3.00 ppm'de ortaya çıkar. GABA birincil inhibitör amino asit nörotransmitterdir ve MRS de değerlendirilebilir (1). İUDB olan bir hastanın sol DLPFK ve sol hipokampus aksiyel, sagittal ve koronal planda tek voxel MRS örneği ve spektro pikleri sunulmuştur (Şekil 4, 5, 6, 7).



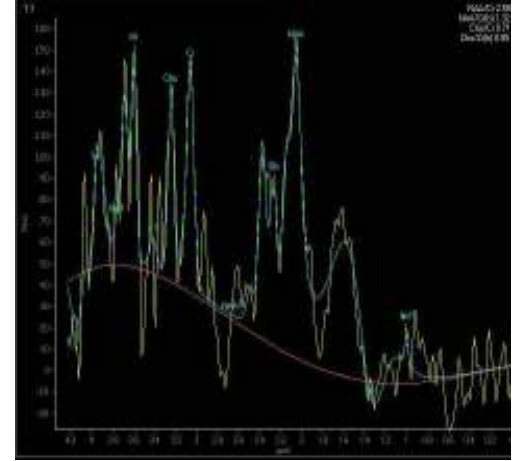
Şekil 4. İUDB olan bir hastanın sol DLPFK aksiyel, sagittal ve koronal planda tek voxel MRS örneği



Şekil 5. İUDB olan bir hastanın sol hipokampal bölge aksiyel, sagittal ve koronal planda tek voxel MRS örneği



Şekil 6. Sol DLPFK spektro piki



Şekil 7. Sol hipokampal spektro piki

2.8. Manyetik Rezonans Spektroskopisi ve İUDB İlişkisi

İUDB patofizyolojisi ile ilgili bilgi edinmede in vivo beyin görüntüleme yöntemleri potansiyel olarak çok önemlidir. Pozitron emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) gibi teknikler arasında beyin nörokimyasındaki değişiklikleri analiz etmenin girişimsel olmayan bir yolu olan MRS'nin ayrı bir yeri vardır (1).

Ötimik İUDB'lu hastalarda NAA düzeylerini DLPFK ve hipokampusta azalmış (2, 3) ya da değişmemiş (65, 66), bilateral talamusta artmış (67) bulan çalışmalar vardır. Bir grup ötimik İUDB'lu hastada bilateral hipokampusta glutamat/glutamin artışı bildirilmiştir (68).

Bir çalışmada İUDB'lu hastalarda GABA düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (69). Başka bir çalışmada ise GABAerjik ilaç kullanmakta olan ötimik bipolar hastalarda MRS ile ölçülen prefrontal korteks GABA düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (70).

MRS ile İUDB'lu hastalarda yapılan tedavi çalışmalarında çok çeşitli sonuçlar ortaya konmuştur. Kronik lityum tedavisinin beyinde nöronal canlılık ve işlevi arttırdığı gösterilmiştir (71). Valproik asit ile ilgili sınırlı veri bulunmakla birlikte lityum ile benzer etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (72). Dört haftalık olanzapin tedavisi sonrasında frontal korteks NAA düzeylerinde artış gözlenmiştir (73). Birçok çalışmada lityumun kolin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (74, 75). İUDB'lu hastalarda lityumun frontal lobda ve anterior cingulat kortekste mI düzeylerini azalttığına dair bazı çalışmalar mevcuttur (74). Lityum kullanan ötimik İUDB'lu hastaları normal

kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada anterior singulat NAA/Cr ve Cho/Cr düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmamıştır, yazarlar lityumun düşük NAA düzeylerini normale döndürüyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (76). Sodyum valproatın da sıçan beyinde mI konsantrasyonunu azalttığı ve inozitol mono-fosfatların konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (77).

Atipik antipsikotiklerle (olanzapin, ketiyapin, risperidon) sınırlı sayıda, lityum ve valproik asit dışındaki duygudurum düzenleyicilerle (karbamazepin, gabapentin, lamotrijin vs.) ise mevcut bilgilerimize göre yapılmış MRS çalışması bulunmamaktadır.

MRS ile İUDB'lu hastalarda aile çalışması sınırlıdır. Bir çalışmada İUDB'lu hastaların İUDB'lu çocukları, subsendromal özellik taşıyan çocukları ve sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve DLPFK'de NAA/Cr düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (76). Aşağıda İUDB'lu hastalarda DLPFK ve hipokampus bölgelerinde tüm MRS metabolitlerini değerlendiren çalışmalar özetlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Ötimik hastalarda DLPFK ve hipokampus bölgelerinde tüm metabolitleri değerlendiren MRS çalışmaları

Beyin bölgeleri	Hastalık dönemi	Metabolitler	Hastalık süresi	Ort. Yaş	Hasta/kontrol sayısı (H/K)	Değerlendirme
Hipokampus (sağ/sol)	ötimik	NAA Cho Cr Glx	*	54.2	21 H/19K	Glx artışı. Diğer metabolitlerde fark yok (68)
DLPFK (sol)	HD-depresif HD-ötimik İUDB-depresif	NAA Cho Cr Glx	*	53.5	6HDdepresif 8HDötimik 6İUDB 6K	Hızlı döngülü hastalarda tüm metabolitlerde artış (122)
Hipokampus OFK	ötimik	NAA Cho Cr Glx	29.8	42.1	12H/12K	Her iki bölgede kolin artışı (121)
DLPFK (sol)	Ötimik Depresif Hipomanik mikst	NAA Cho Cr Glx	10	33.8	7Ötimik 17 Depresif 7 Hipomanik 1 Mikst	Cho ve Cr düşük. Diğer metabolitlerde fark yok (123)

OFK: Orbitofrontal korteks **DLPFK:** Dorsolateral prefrontal korteks (H/K: Hasta/Kontrol) **HD:** Hızlı döngülü

2.9. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BDNF beyin kökenli bir nörotrofik faktör olup nöroplastisite, nöronal bütünlük ve sinaptik etkinlikte anahtar rol oynar (78, 79). BDNF nöronal gelişim ve hayatta kalım ve nörotransmitter sistemlerin (serotonerjik ve glutamaterjik) kontrolünde düzenleyicidir (79). BDNF kan beyin bariyerini geçebilen bir molekül olduğu için serum düzeyi santral sinir sistemi BDNF düzeyini yansıtmaktadır (12).

Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (80). Beyinde en fazla BDNF eksprese edilen bölge olan hipokampal bölgede yapılan çalışmalarda, BDNF'ün nöron fonksiyonundaki rolünü gösteren çok fazla bulgu açığa çıkarılmıştır. Hipokampal kesitlere BDNF uygulanmasını takip eden dakikalar içerisinde spontan presinaptik ateşleme oranı ile post-sinaptik akımların sıklığı ve amplitudü önemli şekilde artar (81). BDNF ayrıca nörotoksik hasarların yarattığı oksidatif stresi baskılama fonksiyonu gösteren diğer sinir sistemini koruyan proteinlerin transkripsiyonunu da faaliyete geçirir (82). BDNF sinaptik protein sentezinin regülasyonunda yer alır ve sekretuar mekanizmaların up-regülasyonu yoluyla nörotransmitter salınımını düzenler (83) ve sinaptik veziküllerin sinir sonları içerisindeki sekestrasyondan salınımı için zorunludur (84). Söz konusu BDNF faaliyetleri nöron fonksiyonunun stabil, uzun vadeli şekilde geliştirilmesine yol açar.

BDNF memelilerde çeşitli türlerde kök hücre farklılaşması ve sağkalımını düzenler (85). Bu olasılık, rat beynindeki BDNF infüzyonu (86) veya aşırı ekspresyonunun (87), birden çok beyin sahasında nörogenezin artmasına yol açtığı gerçeğiyle desteklenmektedir.

Nöron yaşam süresi kritik şekilde nöron aktivitesine, nöronun kendisini çevreleyen hücrelerle sinaptik bağa ve daha da önemlisi nörotrofik desteğe bağımlıdır. Nöronların nörotrofik destekten yoksun kalmaları apoptozu tetikler (88). Strese cevap olarak BDNF seviyelerinin azalması sinaptik fonksiyon kaybına yol açabilir. Tüm bulgular bir arada ele alındığında yukarıdaki çalışmalar hücre sağkalımını yöneten ve nöron depolarizasyonuna aracılık eden hücre içi yolaklarında önemli miktarda karşılıklı geçiş bulunduğu işaret etmektedirler (89).

2.9.1. BDNF ve Duygudurum Bozuklukları İlişkisi

Preklinik ve klinik çalışmalar sonucunda anormal periferik BDNF düzeylerinin psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Depresyonda azalmış BDNF düzeyleri gösterilmiştir (12) ve depresif semptomların şiddeti ile serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (90). İUDB'lu hastalarda yapılan bir çalışmada manik, depresif ve ötimik dönemdeki hastalar ve kontrol grupları karşılaştırılmış ve depresif ve manik dönemdeki hastalarda serum BDNF düzeyleri ötimik hastalar ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (91).

Yapılan başka bir çalışmada tedavi edilmemiş bipolar hastalarda manik epizod sırasında plazma BDNF düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (92).

Duygudurum düzenleyici ilaçların serum BDNF düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada lityum ve valproik asitin ratların hipokampusunda BDNF düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir (93). Yine başka bir çalışmada olanzapinin rat hipokampusunda sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyini arttırdığı, BDNF düzeyini azalttığı gösterilmiştir (94). Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada serum BDNF düzeyleri ile MRS'deki nörokimyasal maddeler değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada anterior singulat kortekste serum BDNF düzeyleri ile NAA ve total Cho düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ancak hipokampal bölgede ilişki saptanmamıştır (95).

2.10. Bilişsel İşlevler ve Değerlendirilmeleri

Beyinde bilginin işlenmesinde görev alan zihinsel olaylara bilişsel işlevler denilmektedir. Bilgi işlemedeki 4 ana işlev girdi, depolama, işleme (sıralama, birleştirme, veriler arasında ilişki kurma) ve çıktı olarak özetlenebilir. Algılama, anlama, dikkat, bellek, sıralama, planlama, problem çözme, konuşma akıcılığı, emosyonların ortaya konması gibi yetilerin hepsi birer bilişsel işlevdir (96).

Özellikle bellek olmak üzere birçok bilişsel işlevin prefrontal korteks ve temporal lobla ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Belleğin anatomisinde limbik sistem esas rol oynar. Hipokampus, amigdala, dentat girus, mamiller cisim ve talamus dorsomedial nukleusundaki lezyonlar amnestik sendroma yol açar. Hatırlama sorunlarının yanı sıra materyalin anlık bellekten kısa süreli ve uzun süreli belleğe aktarılması zorlaşır. Frontal lob hasarı ise idare yetisinin kaybına yol açar ve kişi nasıl hatırlayacağını unutur. Bu

alanlar aslında geniş bir dairenin parçalarını oluşturur. Belleğin üniter yapıda olmadığı ve farklı alt tiplerde değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Genel olarak anlık bellek (immediate memory) ve uzun süreli bellek [yakın geçmiş belleği (recent memory) ve uzak geçmiş belleği (remote memory)] olarak ayrılabilir. Ayrıca uzun süreli bellek ise işlevsel olarak bilinçsiz (kapalı, procedural) bellek ve bilinçli (açık, declarative) bellek olmak üzere iki kısımda değerlendirilmektedir (97).

2.10.1. İUDB’da Bilişsel İşlevler

İUDB da bilişsel işlevlerden; seçici dikkatte ve dikkati sürdürmede, anımsama ve tanıma belleğinde, sözel öğrenmede, sözel akıcılıkta, tepki oluşturma zamanında, psikomotor ve yürütücü işlevlerde bozukluk görülmektedir. Bu bozukluklar remisyon dönemlerinde ve hatta tedavinin sonlanmasından sonra da devam etmektedir. Aynı zamanda hastalık öncesi dönemde de bulunmaktadır (7). Bir çalışmada ötimik bipolar hastalarda anlamlı derecede bilişsel bozukluk tespit edilmiş ve bu bozulmanın rezidüel duygudurum bozukluğu semptomları ve hiperkortizolemi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (98). İUDB’da bilişsel yetileri inceleyen bazı çalışmalarda iyilik dönemi ölçütleri iyi tanımlanmamıştır. Bu nedenle, İUDB’da iyilik dönemindeki bilişsel bozukluk belirtilerinin hastalık döneminin tümüyle sona ermemesinden ya da eşikaltı duygudurum belirtilerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (99). Son dönemde yapılan birçok çalışmada iyilik dönemi daha iyi tanımlanmış ve benzer bilişsel bozukluklar yine de saptanmıştır (100).

İUDB’lu hastaların sağlıklı akrabalarında da bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Özellikle yürütücü işlev bozukluğu (101), sözel bellek (8) ve çalışan bellek bozukluğu (102) olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yapılan ikiz çalışmalarında, 7 monozigotik, en az biri İUDB tanılı ikizi 15 monozigotik sağlıklı kontrolle karşılaştırmışlar ve İUDB ikizlerinde çalışan bellek ve sözel bellek bozukluğu bildirmişlerdir (103).

2.11.Nörosteroidler

Bazı steroidlerin nöronal uyarılabilirliği değiştirebildikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere “nöroaktif steroidler” adı verilmiştir. Nöroaktif steroid ve nörosteroid terimleri genellikle nörotransmitter reseptörleri ile etkileşen steroidler için kullanılır (104). Nörosteroidlerin periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de yapıldığı bildirilmiştir (105). Kortizol, DHEA ve DHEAS beyinde de üretilen nöroaktif steroidlerdir. Nörosteroidlerin akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, agresyon,

bellek, uyku ve yeme davranışı gibi birçok önemli davranışsal ve biyokimyasal cevapları kontrol ettiği düşünülmektedir (106). Artmış glukokortikoidlere uzun süre maruz kalan kemirgenlerin hipokampal piramidal nöronlarında kayıplar olduğu ve apikal dentritlerinde atrofi görüldüğü bildirilmiştir (107). Bunun altında yatan düzenek, kortikoidlere bağlı olarak glutamat konsantrasyonunun artması olabilir (108). NMDA gibi glutamat analogları hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak hücreyi hasara uğratabilir (109). Kortizolün artmış seviyelerinin hipokampal atrofiye yol açarak hafıza gibi bilişsel işlevleri bozduğu bildirilmiştir (9). DHEA'nın kortikoidlerin ve glutamat analoglarının nörotoksik etkilerine karşı hipokampusu koruduğu bildirilmiştir (10). Serumdaki DHEAS düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (110). Şizofreni ve İUDB'lu hastalarda plazma kortizol, DHEA düzeyleri ve kortizol/DHEA oranlarının incelendiği bir çalışma da kortizol düzeylerinin her iki hastalık grubunda da artış gösterdiği bulunmuştur. DHEA düzeylerinin şizofreniklerde İUDB'lu hastalara oranla daha fazla arttığı ancak kortizol/DHEA oranında her iki hastalıkta da anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (111). Kronik lityum tedavisinin DHEA ve DHEAS düzeyleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmada lityum tedavisinin ratların PFK ve hipokampusundaki DHEA ve DHEAS düzeylerinde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir (112). İUDB'lu hastaların sağlıklı çocuklarında ve mental hastalığı bulunmayan ailelerin sağlıklı çocuklarında tükürük kortizol düzeyini değerlendiren bir çalışmada, İUDB'lu hastaların sağlıklı çocuklarında tükürük kortizol düzeyi daha yüksek oranda bulunmuştur (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Denekler

Bu çalışmaya, Nisan 2009- 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-IV (17) teşhis kriterlerine göre İUDB I tanısı konan, 18-50 yaşları arasında (yaş ortalaması 30.02 ± 7.50) 20'si erkek, 20'si kadın olmak üzere en az 4 haftadır remisyonda olan (HDDÖ ve YMDÖ skorlarına göre) 40 hasta alınmıştır. Hastaların 27'si DD+AP (13'ü olanzapin, 7'si ketiapin, 2'si haloperidol, 2'si haloperidol ile birlikte olanzapin, 1'i amisülpirid ile birlikte olanzapin, 1'i risperidon, 1'i pimozid) 13'ü sadece DD (7'si lityum, 4'ü valproik asit, 2'si lityum ile birlikte valproik asit) kullanmaktaydı.

Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından klinik görüşme ile konulmuştur.

Hastalar için dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte ilave psikiyatrik hastalık öyküsü,
- Hızlı döngülü tipteki hastalar,
- Son 6 ay içinde elektro konvulzif tedavi yapılmış olması,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar,
- Tıbbî bir nedene bağlı duygudurum bozukluğu bulunan hastalar,
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı,

- Tiroid fonksiyon bozukluğu olması,
- MRS çekimi için, çekim protokolüne uygun olmayanlar (kardiyak ritm düzenleyici kullanıyor olması, son zamanlarda major cerrahi girişim geçirmiş olması, implant takılı olması, nörostimülatörler, göze ya da beyne metal cisim takılanlar)
- Sol elini kullanıyor olması,

Ayrıca bu hastalardan 20 tanesinin gönüllü olan 1. derece yakını da çalışmaya alınmıştır (yaş ortalaması 31.4 ± 7.95). Hasta yakınları, hasta ve kontrol grubu ile aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ve metabolik hastalığı olmayan 10 erkek ve 10 kadından oluşmakta idi.

Hasta yakınları için dışlama kriterleri:

- Psikiyatrik hastalık öyküsü,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar,
- MRS çekimi için, çekim protokolüne uygun olmayanlar (kardiyak ritm düzenleyici kullanıyor olması, son zamanlarda major cerrahi girişim geçirmiş olması, implant takılı olması, nörostimülatörler, göze ya da beyne metal cisim takılanlar)
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olması.
- Sol elini kullanıyor olması.

Kontrol grubunu oluşturmak üzere, hasta ve hasta yakını grubu ile aynı yaş aralığında (yaş ortalaması 30.55 ± 4.09), bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ve metabolik hastalığı olmayan, 1. derece akrabalarında İUDB hikayesi olmayan 12'si erkek, 8'i kadın 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır.

Kontroller için dışlama kriterleri:

- Psikiyatrik hastalık öyküsü,
- Ailesinde İUDB hikayesi
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,

- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar,
- MRS çekimi için, çekim protokolüne uygun olmayanlar (kardiyak ritm düzenleyici kullanıyor olması, son zamanlarda major cerrahi girişim geçirmiş olması, implant takılı olması, nörostimülatörler, göze ya da beyne metal cisim takılanlar)
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olması.
- Sol elini kullanıyor olması.

Hasta, hasta yakını ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Araştırma protokolü (Proje kodu: TST-09-666) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 02.12.2008 tarih ve 2008/604 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma “Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesine–2001 versiyonu” ve “İyi Klinik Uygulamalar” prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aranan şartlara uyan hastalara, hasta yakınlarına ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır. Hastalar biyopsikososyal tıbbî yaklaşımına riayet edilerek takip edilmiştir.

3.2. Yöntem

Hastalar ve hasta yakınları psikiyatri polikliniğinde değerlendirilmiştir.

Hastalara yapılan işlemler şu şekilde idi:

1. Gün:

Psikometrik ölçümler:

- Hastalara “Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği” (HDDÖ) (HDRS, Hamilton Depression Rating Scale) (114) uygulanmıştır. Bu test 17 soru içerir. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Tanı koydurmaz. En yüksek puan 53’tür. Türkçe formunun güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (115) (Ek 5).
- Hastalara “Young mani derecelendirme ölçeği”(YMDÖ) (YMRS, Young Mania Rating Scale) (116) uygulanmıştır. Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye

yönelik olarak hazırlanmıştır. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Türkçe formunun güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (117) (Ek 6).

- **Bilişsel Testler**

Hasta, hasta yakını ve kontrollere;

Bilişsel işlevlerin değerlendirilebilmesi için nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde Sözel Bellek Süreçleri Testi, Sayı menzili alt testi kullanıldı. Testlerin hasta, hasta yakını ve kontrollere mümkün olduğunca eşit koşullarda uygulanmasına özen gösterildi. Sessiz bir odada ve aynı zaman diliminde (09.00-11.00 arasında) deneklerin bilişsel işlevleri değerlendirildi. Bu çalışmada bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla kullanılan testlerden aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilmektedir.

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST): Geçerlik ve güvenirlik çalışması Öktem tarafından yapılmış, nörolojik rahatsızlığı olan hastalıklarda ve depresyon hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (118, 119). SBST, anlık bellek, dikkat, bilginin kazanılması, saklama, hatırlama ve tanıma süreçleri hakkında bilgi verir (EK 7). Bu testte birbiri ile ilişkisiz 15 kelimedenden oluşan bir kelime listesi deneye ardı ardına 10 kez okunur ve her defasında bu kelimelerden hangileri aklında kalmışsa söylemesi istenir. Deneğin ilk denemesinde bildiği kelime sayısı ‘anlık bellek’ skorunu belirler. Eğer denek 10. denemeye gelmeden önce 15 kelimenin tamamını söyleyebilmişse, bundan sonraki denemelerin tamamını bilmiş kabul edilerek, öğrenme deneyine orada son verilir. ‘Öğrenme puanı’ deneğin tüm denemelerde bildiği kelimelerin toplamıdır. ‘En yüksek öğrenme puanı’ ise deneğin her bir denemede maksimum bildiği kelime sayısıdır. ‘Kritere ulaşma puanı’ SBST testinde deneklerin 15 kelimenin tamamını bildiği sıradaki satır sayısı olarak tanımlanır. Denek 15 kelimeyi ne kadar erken tamamlarsa kritere ulaşma puanı o kadar düşük olarak değerlendirilir. Denekten 40 dakika sonra bu kelimeleri (kelime listesi kendisine tekrar okunmaz) hatırladığı kadarıyla tekrar söylemesi istenir ve bu ‘geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama’ denemesi olarak değerlendirilir. Bu denemede 15 kelimenin tamamını hatırlayamadıysa, ‘tanıyarak hatırlama’ denemesine geçilir. Tanıyarak hatırlama denemesinde deneğin eline testin 15 kelimesinin, sessel ve anlamsal olarak benzerlerinin de bulunduğu karıştırılarak oluşturulmuş bir liste verilir. Denekten biraz önce hatırlayamadığı kelimeleri bu listeden bulup işaretlemesi istenir. Kendiliğinden

hatırladığı ve tanıdığı kelimelerin toplamı, o deneğin ‘toplam hatırlama’ skorunu oluşturur. Bu testte kullanılan kelime listesinin A, B ve C olmak üzere üç ayrı formu bulunmaktadır ve üç listedeki kelimeler birbirinden farklıdır. Bu çalışmada SBST A formu uygulanmıştır.

WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi (SMT): WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi’nin (120) başlıca bellek ve dikkati sürdürme işlevleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (EK 8). Ancak sayı menzili alt testinin dikkat kapasitesini mi yoksa kısa süreli bellek kapasitesini mi ölçtüğü açık değildir. Sayı menzili alt testi ‘ileri doğru sayı menzili’ ve ‘geriye doğru sayı menzili’ olmak üzere iki bölümden oluşur. SMT ileri alt testi daha çok anlık bellek ve dikkat, SMT geri alt testi ise mental kontrol ve çalışan belleği değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu iki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artmaktadır. İleri doğru sayı menzili üç rakamlı itemle başlayıp yedinci itemde dokuz, geriye doğru sayı menziline ise iki rakamla başlayıp yedinci itemde sekize ulaşır. Her bölümdeki her bir item iki denemeden (aynı sayıda, fakat farklı rakamların olduğu sayı dizileri) oluşur.

İleri doğru sayı menziline, sayılar saniyede bir sayı şekilde okunur ve denekten aynı sıra ile sayıları doğru bir şekilde tekrar etmesi istenir. Her doğru denemeden sonra bir sonraki sayı dizisine geçilir. Denek üst üste iki denemede başarısız olursa testin bu aşamasına son verilir.

Geriye doğru sayı menziline ise, sayılar yine sıra ile ve gittikçe artan sayıda okunur. Denekten bu defa bizim söylediğimiz sıralı sayıları tersten başlayarak (en son söylediğimiz sayıyı en başta söyleyerek) ve doğru sıra ile sayması istenir. Üst üste iki denemede başarısız olduğunda bu aşamaya da son verilir.

Her iki bölümün puanlaması aynıdır. Her bir item’in iki denemesinde de başarılı olmuşsa 2 puan, bir denemesinde başarılı olmuşsa 1 puan, iki denemede de başarısız olmuşsa 0 puan verilir. Daha sonra her bölümden aldığı puanlar ayrı ayrı toplanır, daha sonra her iki bölümün puanları toplanarak tüm test için toplam puan hesaplanır. Her bir bölümde alacağı en yüksek puan 14, tüm test için alacağı en yüksek puan ise 28’dir.

2.gün:

Hormonal ölçümler:

Hasta, hasta yakını ve kontrollerden bazal kortizol ve DHEAS düzeylerini ve serum BDNF düzeylerini ölçmek amacıyla antekübital venden sabah 08: 00'da kan örneği alınmıştır.

Kan örnekleri alınışından itibaren iki saat içinde santrifüj edildikten sonra analiz edilinceye kadar -70°C 'de saklanmıştır.

MRS Çekimi:

Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarına yaklaşık 30 dakika süren sol hipokampal ve DLPF bölgelerden single voxel yöntemi ile MRS çekimi yapılmıştır. Referans görüntüler aksiyel, koronal ve sagittal olarak üç planda; T2 ağırlıklı (TR-Time to Repetition 4618 msn, TE-Time to Echo 100 msn, kesit kalınlığı 5 mm) olarak alınmıştır. Olgulara STEAM sekansı kullanılarak "single voxel" MRS'si kısa TE (spectral band 1000 Hz, matrix 256x512, TR 2000 msn, TE 30 msn) olarak uygulanmıştır. Voxelin boyutu 15x15x15 mm olarak belirlenmiştir.

Kısa TE (30 msn) MR spektroskopiden her metabolit için pik alanları belirlenmiş, NAA: 2.02 ppm, kreatin: 3.02 ppm, kolin: 3.20 ppm, mI: 3.60 ppm, Glx: 2.10 ppm alınmıştır. Standardizasyonun sağlanması ve farklı olgularda karşılaştırma yapılabilmesi için referans değer olarak kabul edilen kreatin kullanılmış, metabolitlerin kreatine oranları NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, Glx/Cr şeklinde hesaplanmıştır.

Biyokimyasal analiz:

Serum kortizol düzeyi RIA (Immunotech-1841) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.36 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla %5.8 ve %9.2 idi.

Serum DHEAS düzeyi RIA (Diasource-0481) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 5.9 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 1412 ng/ml konsantrasyonda %3.6, 1528 ng/ml konsantrasyonda %5.1 idi.

Serum BDNF düzeyi Human BDNF ELİSA (RayBio-001) kiti ile ölçüldü. ELISA prosedürüne uyularak örneklerden ve standartlardan 100'er mikrolitre mikropalak üzerindeki kuyucuklara koyuldu, mikropalığın üzeri kapatılıp 2,5 saat oda sıcaklığında hafifçe karıştırılarak bekletildi. Yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı. Dilüe edilmiş

antikordan 100 mikrolitre kuyucuklara eklendi ve 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılarak bekletildi. Yıkama yapıldı ve 100 mikrolitre substrat eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika karanlık ortamda karıştırılarak bekletildi ve 50 mikrolitre stop solüsyon eklendi. 450 nm’de spektrofotometrede okundu ve standart eğri çizildi. Sonuçlar eğriye göre ng/ml olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 17.0 istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir. Dağılımının normal olup olmadığı “Kolmogorov-Simirnov” testi ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin cinsiyet dağılımı “Ki-Kare” testi ile karşılaştırılmıştır Hasta, hasta yakını ve kontrollerin verileri, dağılımın normal olduğu veriler için tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Varyansların homojen olduğu durumlarda Tukey testi, homojen olmadığı durumlarda Tamhane testi uygulanmıştır. Anormal dağılım gösteren veriler için (klinik özellikler ve bazı MRS verileri) Kruskal Wallis testi ile post-hoc Dunn’s Metodu ile SigmaStat programında karşılaştırılmıştır. Hastalar DD ve DD+AP alan, ailede İUDB öyküsü olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrılmış ve bu grupların verilerinin karşılaştırılmasında (gruplardaki denek sayısı az olduğu için) non parametrik Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta, hasta yakını ve kontrollerin sosyodemografik verileri, klinik özellikleri, hormonal değerleri, bilişsel test skorları ve MRS değerleri arasındaki ilişki (dağılımın normal olmadığı veriler bulunduğu için) non parametrik Spearman Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta, Hasta Yakını ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), eğitim süresi, sigara kullanım süresi ve sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Hasta n=40 (ort±SS)	Hasta yakını n=20 (ort±SS)	Kontrol n=20 (ort±SS)	Karşılaştırma
Yaş	30.02 ± 7.50	31.4 ± 7.95	30.55 ± 4.09	F(2, 77)=0.262 p=0.771
Cinsiyet				
Kadın	20 (%50)	10 (%50)	8 (%40)	χ²=0.602 p=0.740
Erkek	20 (%50)	10 (%50)	12 (%60)	
Medeni durum				
Evli	18 (%45)	13 (%65)	12(%60)	
Bekar	21 (%52.5)	6 (%30)	6 (%30)	
Boşanmış	1 (%2.5)	1 (%5)	2 (%10)	
BKİ(kg/m²)	26.60 ± 3.83	24.91 ± 5.13	24.91 ± 3.69	F(2, 77)=1.649 p=0.199
Eğitim süresi (yıl)	11.62 ± 3.35	11.75 ± 2.09	12.3 ± 4.14	H (2)=2.061 p=0.357
Sigara sayısı (günde)	11.35 ± 10.53	6.15 ± 7.88	11.15 ± 12.60	H(2)=2.735 p=0.255
Sigara kullanım süresi (yıl)	7.12 ± 7.70	7.05 ± 8.51	7.05 ± 7.33	H(2)=0.062 p=0.969

n: Denek sayısı **BKİ:** Beden kitle indeksi

Hastaların hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, epizod sayıları, YMDÖ ve HDDÖ skoru ortalama değerleri tablo 4’de özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalar için klinik özellikler

	Hasta n=40 (ortalama±SS)
Hastalık başlama yaşı	21.67 ± 4.82
Hastalık süresi(yıl)	8.10 ± 6.06
Epizod sayı	5.85 ± 5.61
Manik	3.87 ± 4.83
Mikst	0.32 ± 0.82
Depresif	1.60 ± 2.57
YMDÖ skoru	1.40 ± 1.39
HDDÖ skoru	0.77 ± 1.36

n: Denek sayısı **HDDÖ**: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.
YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

4.2. Hasta, Hasta Yakını ve Kontrol Gruplarının Hormonal Değerlerinin Karşılaştırması

Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında serum BDNF, DHEAS ve DHEAS/kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastaların bazal kortizol düzeyleri hasta yakını ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta yakını ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve Kortizol değerlerinin karşılaştırması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Hasta yakını n = 20 (ortalama±SS)	Kontrol n = 20 (ortalama±SS)	Karşılaştırma
BDNF(ng/ml)	13.63 ± 8.18	14.97 ± 6.03	15.15 ± 6.25	F(2,77)=0.390 p=0.679
Kortizol	22.63 ± 9.97*	16.39 ± 8.39	16.22 ± 7.53	F(2,77)=4.899 p=0.01
DHEAS(ng/ml)	3303.75±2109.14	3769.50±2302.95	3479.80±1819.4	F(2,77)=0.331 p=0.719
DHEAS/Kortizol	172.95±145.28	269.84±187.80	235.38±121.31	F(2,77)=3.014 p=0.055

n: Denek sayısı **DHEAS**: Dehidroepiandrosteron sülfat **BDNF**: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör * :Hasta yakını ve kontrollerinkinden yüksek

4.3. Hasta, Hasta Yakını ve Kontrol Gruplarının Bilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırması

Hastaların ve hasta yakınlarının SBST anlık bellek puanları, öğrenme puanları, en yüksek öğrenme puanları, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları kontrollerinkinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.0001$). Hasta ve hasta yakınlarının kritere ulaşma puanları kontrollerinkinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Hastaların tanıma puanları hasta yakını ve kontrollerinkinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Hastaların SMT geri puanları hasta yakını ve kontrollerinkinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.0001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının bilişsel test sonuçlarının karşılaştırması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Hasta yakını n = 20 (ortalama±SS)	Kontrol n = 20 (ortalama±SS)	Karşılaştırma
SBST				
Anlık Bellek	5.80±1.53*	5.90±1.68*	8.00±2.10	F(2, 77)=11.799 p<0.0001
Öğrenme Puanı	102.67±22.95*	117.00±15.38*	133.30±14.22	F(2, 77)=17.003 p<0.0001
Kritere Ulaşma	9.07±2.83**	7.35±2.64**	4.45±2.16	F(2, 77)=20.589 p<0.0001
EnYüksekÖğrenme	12.67±2.16*	14.5±1.00*	14.80±0.89	F(2, 77)=14.002 p<0.0001
Kendiliğinden hatırlama	10.35±2.41*	12.55±1.76*	12.95±1.60	F(2, 77)=13.423 p<0.0001
Tanıma	4.12±1.95 ^a	2.40±1.75	2.05±1.60	F(2, 77)=11.124 p<0.0001
Toplam Hatırlama	14.47±0.84*	14.95±0.22*	15.00±0.00	F(2, 77)=6.688 p=0.002
SMT				
İleri sayma	6.30±2.07	7.05±2.11	7.15±2.47	F(2, 77)=1.343 p=0.267
Geri sayma	4.37±1.74 ^o	5.45±1.46	6.60±2.11	F(2, 77)=10.629 p<0.0001
Toplam	10.67±3.36	12.50±2.70	13.75±4.17	F(2, 77)=5.730 p=0.005

n: Denek sayısı **SBST:** Sözel Bellek Süreçleri Testi **SMT:** Sayı Menzili Testi

*: Kontrollerinkinden düşük **: Kontrollerinkinden yüksek ^a: Hasta yakını ve kontrollerinkinden yüksek ^o:Hasta yakını ve kontrollerinkinden düşük

4.4. Hasta, Hasta Yakını ve Kontrol Gruplarının MRS Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında sol hipokampal ve sol DLPFK MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak DLPFK Glx/Cr oranının hasta grubunda, hasta yakını ve kontrol grubuna göre yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür (p=0.060) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının MRS sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta n = 40 (ortalama±SS)	Hasta yakını n = 20 (ortalama±SS)	Kontrol n = 20 (ortalama±SS)	Karşılaştırma
HİPOKAMPAL				
NAA/Cr	1.71±0.82	1.95±0.85	1.97±1.02	F(2, 77)=0.816 P=0.446
Cho/Cr	1.21±0.52	1.15±0.60	1.21±0.75	F(2, 77)=0.084 P=0.920
mI/Cr	1.55±1.16	1.64±1.32	1.61±1.25	F(2, 77)=0.048 P=0.953
Glx/Cr	0.57±0.25	0.59±0.54	0.63±0.40	F(2, 77)=0.183 P=0.833
DLPFK				
NAA/Cr	1.90±0.72	1.71±0.42	1.84±0.70	H(2)=0.398 P=0.820
Cho/Cr	0.86±0.41	0.75±0.15	0.84±0.43	F(2, 76)=0.568 P=0.569
mI/Cr	1.22±0.88	1.16±0.66	0.97±0.78	F(2, 76)=0.617 P=0.542
Glx/Cr	0.92±0.74	0.65±0.20	0.60±0.27	F(2, 76)=2.924 P=0.060

n: Denek sayısı **DLPFK:** Dorsolateral prefrontal korteks **NAA:** N-asetil aspartat **Cho:**Kolin **Cr:** Kreatin **Glx:** Glutamat ve glutamin **mI:** Miyoinozitol

4.5. Ailesinde İUDB Hikâyesi Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması

4.5.1. Hormonal Ölçümler

Ailesinde İUDB hikâyesi olan ve olmayan gruplarda serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 8). Ailesinde İUDB dışında başka psikiyatrik hastalığı bulunan 5 hasta değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 8. Ailesinde İUDB hikâyesi olan ve olmayan gruplarda serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması

	Aile hikâyesi(+) n=18(ort±SS)	Aile hikâyesi(-) n=17(ort±SS)	Karşılaştırma Z, p
BDNF(ng/ml)	15.49±7.50	11.95±8.83	Z=1.535, p=0.125
Kortizol(µg/dl)	24.10±7.84	24.39±11.14	Z=0.033, p=0.974
DHEAS(ng/ml)	3317.41±2384.12	3384.66±1904.43	Z=0.231, p=0.817
DHEAS/Kortizol	143.70±101.38	163.58±122.73	Z=0.561, p=0.575

n: denek sayısı **BDNF**: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör **DHEAS**: Dehidroepiandrosteron sülfat

4.5. Bilişsel test sonuçları

Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta SBST öğrenme puanları, en yüksek öğrenme puanları ve kendiliğinden hatırlama puanları, ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Ailesinde İUDB Hikâyesi Olan ve Olmayan Gruplarda Bilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırması

	Aile hikâyesi (+) n=18(ort±SS)	Aile hikâyesi (-) n=17(ort±SS)	Karşılaştırma Z, p
SBST			
Anlık Bellek	6.23±1.52	5.50±1.54	Z=1.475, p=0.140
Öğrenme Puanı	114.23±21.17*	93.88±22.71	Z=2.443, p=0.015
Kritere Ulaşma	8.05±3.24	9.55±2.50	Z=1.567, p=0.117
EnYüksekÖğrenme	13.70±1.75*	11.88±2.27	Z=2.258, p=0.023
Kendiliğinden hatırlama	11.35±2.17*	9.72±2.29	Z=2.127, p=0.033
Tanıma	3.35±1.69	4.50±1.75	Z=1.931, p=0.054
Toplam Hatırlama	14.70±0.58	14.22±1.06	Z=1.451, p=0.147
SMT			
İleri sayma	7.11±2.44	5.83±1.68	Z=1.473, p=0.141
Geri sayma	4.88±1.83	3.94±1.73	Z=1.597, p=0.110
Toplam	12.00±3.55	9.77±3.22	Z=1.724, p=0.085

n: Denek sayısı **SBST**: Sözel Bellek Süreçleri Testi **SMT**: Sayı Menzili Testi

*: Aile hikayesi (-) olan gruptan yüksek

4.5.3 Ailesinde İUDB Hikâyesi Olan ve Olmayan Gruplarda MRS Sonuçları

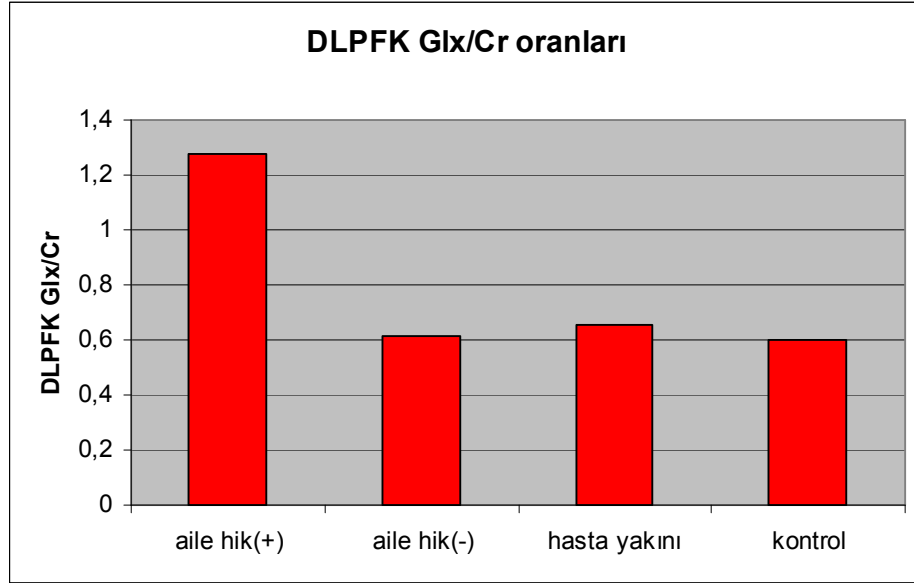
Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta DLPFK Cho/Cr oranı; ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan anlamlı derecede düşük, Glx/Cr oranı ise yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Ailesinde İUDB hikâyesi olan ve olmayan gruplarda MRS sonuçlarının karşılaştırılması

	Aile hikâyesi(+) n=18(ort±SS)	Aile hikâyesi(-) n=17(ort±SS)	Karşılaştırma Z, p
HİPOKAMPAL			
NAA/Cr	1.62±0.77	1.95±0.88	Z=1.238, p=0.216
Cho/Cr	1.36±0.60	1.18±0.44	Z=1.354, p=0.176
mI/Cr	1.64±1.47	1.45±0.80	Z=0.347, p=0.729
Glx/Cr	0.52±0.29	0.61±0.22	Z=1.601, p=0.109
DLPFK			
NAA/Cr	1.92±0.69	1.70±0.38	Z=0.380, p=0.704
Cho/Cr	0.71±0.25*	0.82±0.15	Z=2.361, p=0.018
mI/Cr	1.17±0.90	1.20±0.77	Z=0.396, p=0.692
Glx/Cr	1.27±0.96**	0.61±0.25	Z=2.888, p=0.004

n: Denek sayısı **DLPFK:** Dorsolateral prefrontal korteks **NAA:** N-asetil aspartat **Cho:** kolin **Cr:** Kreatin **Glx:** glutamat ve glutamin **mI:** miyoinozitol *:aile hikayesi (-) gruptan düşük **: aile hikayesi (-) gruptan yüksek

4.5.4. Ailesinde İUDB Hikâyesi Olan Grup, Ailesinde İUDB Hikâyesi Olmayan Grup, Hasta Yakını ve Kontrol Grubunda DLPFK Glx/Cr Oranlarının Karşılaştırması

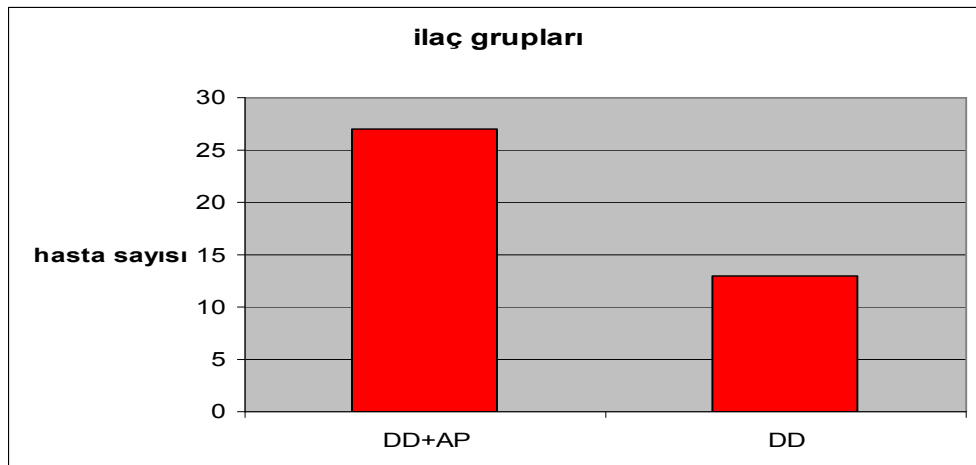


Şekil 8. DLPFK Glx/Cr oranları

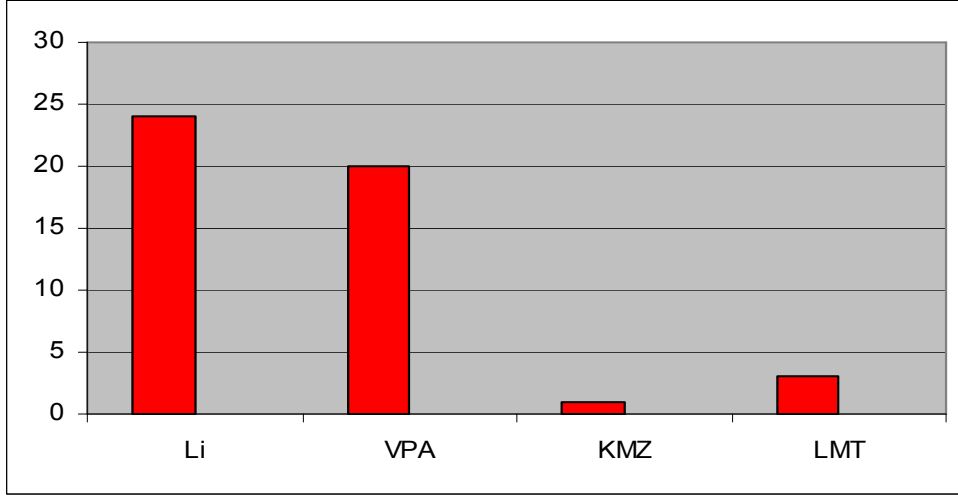
Aile hikâyesi (+) olan grupta DLPFK Glx/Cr oranları diğer 3 gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

4.6. DD+AP ve Sadece DD Kullanan Gruplarda İlaçların Hormonlar, Bilişsel İşlevler ve MRS Metabolitleri Üzerine Etkileri

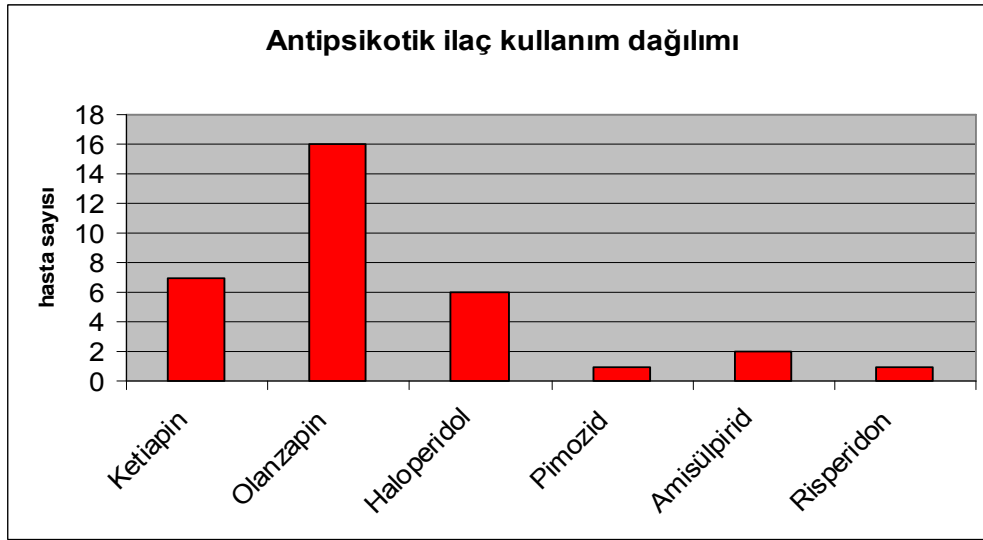
Hastaların 27'si DD+AP (13'ü olanzapin, 7'si ketiapin, 2'si haloperidol, 2'si haloperidol ile birlikte olanzapin, 1'i amisülpirid ile birlikte olanzapin, 1'i risperidon, 1'i pimozid) 13'ü DD (7'si lityum, 4'ü valproik asit, 2'si lityum ile birlikte valproik asit) kullanmaktaydı. Hastaların ilaç kullanım dağılımları Şekil 7-8-9'da özetlenmiştir.



Şekil 9. Hastaların ilaç kullanım dağılımı



Şekil 10. DD ilaç kullanım dağılımı



Şekil 11. AP ilaç kullanım dağılımı

4.6.1. DD+AP ve DD Kullanan Gruplar Arasında Hormonal Değerlerin Karşılaştırması

DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve Kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11. DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve Kortizol değerlerinin karşılaştırılması

	DD+AP n=27(ort±SS)	DD n=13(ort±SS)	Karşılaştırma Z, p
BDNF (ng/ml)	13.09±7.77	14.77±9.19	Z=0.390, p=0.697
Kortizol (µg/dl)	22.93±10.07	22.01±10.13	Z=0.419, p=0.675
DHEAS (ng/ml)	3272.40±1900.98	3368.84±2573.13	Z=0.332, p=0.740
DHEAS/Kortizol	162.38±126.85	194.90±181.56	Z=0.534, p=0.593

n: denek sayısı **BDNF:** beyin kaynaklı nörotrofik faktör
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

4.6.2 DD+AP ve DD Kullanan Gruplar Arasında Bilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırması

DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında bilişsel test sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında bilişsel test sonuçlarının karşılaştırması

	DD+AP n=27(ort±SS)	DD n=13(ort±SS)	Karşılaştırma Z,p
SBST			
Anlık Bellek	5.81±1.68	5.76±1.23	Z=0.104, p=0.917
Öğrenme Puanı	100.51±22.59	107.15±23.95	Z=0.924, p=0.355
Kritere Ulaşma	9.18±2.90	8.84±2.76	Z=0.532, p=0.595
EnYüksekÖğrenme	12.51±2.15	13.00±2.23	Z=0.687, p=0.492
Kendiliğinden hatırlama	10.03±2.48	11.00±2.19	Z=1.245, p=0.213
Tanıma	4.37±2.02	3.61±1.70	Z=1.159, p=0.246
Toplam Hatırlama	14.40±0.93	14.61±0.65	Z=0.513, p=0.608
SMT			
İleri sayma	6.70±2.05	5.46±1.94	Z=1.683, p=0.092
Geri sayma	4.55±1.86	4.00±1.47	Z=0.776, p=0.436
Toplam	11.25±3.43	9.46±2.96	Z=1.336, p=0.181

n: Denek sayısı **SBST:** Sözel Bellek Süreçleri Testi **SMT:** Sayı Menzili Testi

4.6.3. DD+AP ve DD Kullanan Gruplar Arasında MRS Sonuçlarının Karşılaştırması

Duygudurum düzenleyici ile birlikte antipsikotik kullanan grupta hipokampal NAA/Cr ve DLPFK NAA/Cr oranı sadece duygudurum düzenleyici kullanan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında MRS sonuçlarının karşılaştırması

	DD+AP n=27(ort±SS)	DD n=13(ort±SS)	Karşılaştırma Z,p
HİPOKAMPAL			
NAA/Cr	1.85±0.76*	1.41±0.88	Z=2.152 p=0.031
Cho/Cr	1.33±0.54	0.98±0.39	Z=1.877, p=0.060
mI/Cr	1.75±1.34	1.13±0.49	Z=1.170, p=0.242
Glx/Cr	0.60±0.20	0.51±0.33	Z=1.819, p=0.069
DLPFK			
NAA/Cr	1.83±0.53*	1.56±0.17	Z=2.339, p=0.019
Cho/Cr	0.94±0.46	0.68±0.19	Z=1.550, p=0.121
mI/Cr	1.28±0.96	1.11±0.71	Z=0.358, p=0.721
Glx/Cr	0.91±0.77	0.94±0.69	Z=0.015, p=0.998

n: Denek sayısı **DLPFK:** Dorsolateral prefrontal korteks **NAA:** N-asetil aspartat **Cho:** kolin **Cr:** Kreatin **Glx:** glutamat ve glutamin **mI:** miyoinozitol *: Sadece DD grubundan yüksek

4.7. Hastalık Süresi 5 Yıl ve Altında Olan Grup (kısa dönem), 5 Yılın Üstünde Olan Grup (Uzun Dönem), Hasta Yakını ve Kontrol Gruplarının MRS Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kısa dönem hasta grubunda DLPFK NAA/Cr ve Glx/Cr oranı uzun dönem hasta, hasta yakını ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalık süresi 5 yıl ve altında olan grup, 5 yılın üstünde olan grup, hasta yakını ve kontrol gruplarının MRS sonuçlarının karşılaştırılması

	Hastalık süre 1-5 yıl n =18	Hastalık süre 5 yıl üzeri n =22	Hasta yakını n =20	Kontrol n =20	Karşılaştırma
HİPOKAMPAL					
NAA/Cr	2.04 ± 0.94	1.43 ± 0.59	1.95 ±0.85	1.97±1.02	F(3, 76)=2.230 p=0.09
Cho/Cr	1.33±0.62	1.12±0.41	1.15±0.60	1.21±0.75	F(3, 76)=0.428 p =0.734
mI/Cr	1.87±1.58	1.28±0.57	1.64±1.32	1.61±1.25	F(3, 76)=0.805 p=0.495
Glx/Cr	0.62±0.31	0.52±0.19	0.59±0.54	0.63±0.40	F(3, 76)=0.309 p=0.819
DLPFK					
NAA/Cr	2.23±0.86*	1.62±0.41	1.71±0.42	1.84±0.70	F(3, 75)=3.584 p=0.018
Cho/Cr	0.93±0.50	0.79±0.32	0.75±0.15	0.84±0.43	F(3, 75)=0.822 p=0.486
mI/Cr	1.46±1.15	1.02±0.49	1.16±0.66	0.97±0.78	F(3, 75)=1.409 p=0.247
Glx/Cr	1.19±0.96*	0.69±0.37	0.65±0.20	0.60±0.27	F(3, 75)=5.014 p=0.003

n: Denek sayısı **DLPFK:** Dorsolateral prefrontal korteks *:Diğer üç gruptan yüksek

4.8. Cinsiyete Göre MRS Sonuçlarının Karşılaştırması

Erkek ve kadın cinsiyet arasında MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Cinsiyete göre MRS sonuçlarının karşılaştırılması

	Erkek n=42 (ort±SS)	Kadın n=38 (ort±SS)	Karşılaştırma
HİPOKAMPAL			
NAA/Cr	1.78±0.77	1.89±0.99	t(1, 78)=0.529 p=0.598
Cho/Cr	1.19±0.60	1.21±0.60	t(1, 78)=0.180 p=0.858
mI/Cr	1.62±1.25	1.55±1.18	t(1, 78)=0.266 p=0.791
Glx/Cr	0.52±0.23	0.66±0.48	t(1, 78)=1.658 p=0.103
DLPFK			
NAA/Cr	1.88±0.68	1.79±0.62	t(1, 77)=0.587 p=0.559
Cho/Cr	0.83±0.32	0.82±0.42	t(1, 77)=0.156 p=0.877
mI/Cr	0.99±0.65	1.31±0.92	t(1, 77)=1.795 p=0.077
Glx/Cr	0.72±0.54	0.83±0.58	t(1, 77)=0.874 p=0.385

n: Denek sayısı **DLPFK:** Dorsolateral prefrontal korteks

4.9. Hasta Grubunda Korelasyon İncelemeleri

Hastalık süresi ve hastalık başlama yaşı ile BKİ arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.657$, $p=0.031$) ($r=0.339$, $p=0.032$). Sigara kullanım süresi ile hastalık başlama yaşı ve epizod sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.334$, $p=0.035$) ($r=0.334$, $p=0.035$). Sigara kullanım süresi ile kortizol düzeyi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.338$, $p=0.033$). SMT ileri testi ile yaş arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.332$, $p=0.036$). Eğitim yılı ile SMT geri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.373$, $p=0.018$). Hastalık başlama yaşı ile SMT ileri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.323$, $p=0.042$). Eğitim yılı ile SMT toplam arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.337$, $p=0.033$). Sigara kullanım sayısı ile hipokampal NAA/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.379$, $p=0.016$). Hastalık başlama yaşı ile hipokampal NAA/Cr arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.314$, $p=0.049$). Hastalık süresi ile hipokampal NAA/Cr ve DLPF NAA/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.413$, $p=0.008$) ($r=-0.382$, $p=0.017$). Yaş ve BKİ ile DLPF NAA/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.371$, $p=0.020$) ($r=-0.461$, $p=0.003$). Kortizol ve DHEA-S arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.334$, $p=0.035$). SBST kritere ulaşma puanı ile serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.349$, $p=0.027$). SBST öğrenme puanı ile SBST anlık bellek arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.651$, $p=0.0001$). SBST kritere ulaşma puanı ile SBST anlık bellek arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.427$, $p=0.006$). SBST kendiliğinden hatırlama ile SBST anlık bellek arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.530$, $p=0.0001$). SBST tanıma puanı ile SBST anlık bellek arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.457$, $p=0.003$). Serum DHEAS düzeyleri ile SBST toplam hatırlama puanı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.372$, $p=0.018$). Epizod sayısı ile Hipokampal NAA/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.404$, $p=0.01$). SBST kritere ulaşma puanı ile hipokampal NAA/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.393$, $p=0.012$). SBST en yüksek öğrenme puanı ile hipokampal NAA/Cr arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.348$, $p=0.028$). Epizod sayısı ile hipokampal Cho/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.357$, $p=0.024$). SBST anlık bellek ile DLPF MI/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.322$, $p=0.046$).

DLPF Glx/Cr ile SBST anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama puanları arasında pozitif korelasyon ve kritere ulaşma, öğrenme yanlış puanı ve tanıma puanları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca DLPF Glx/Cr ile SMT geri ve SMT toplam puanları arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.436/0.374$, $p=0.006/0.019$).

Hipokampal NAA/Cr ve Hipokampal Cho/Cr arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.486$, $p=0.001$). SMT geri ile DLPF MI/Cr arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.343$, $p=0.033$). DLPF NAA/Cr ile DLPF Glx/Cr arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.497$, $p=0.001$). DLPF MI/Cr ve DLPF Cho/Cr arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.504$, $p=0.001$)

4.10. BULGULARIN ÖZETİ

- 1.** Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim yılı, sigara süre ve sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 2.** Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında serum BDNF, DHEAS düzeyleri ve DHEAS/Kortizol oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların kortizol düzeyleri hasta yakını ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta yakını ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir
- 3.** Hastaların ve hasta yakınlarının SBST anlık bellek puanları, öğrenme puanları, en yüksek öğrenme puanları, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hasta ve hasta yakınlarının kritere ulaşma puanları kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların tanıma puanları hasta yakını ve kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların SMT geri puanları kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur
- 4.** Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında sol hipokampal ve sol DLPFK MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ancak DLPFK Glx/Cr oranı hasta grubunda hasta yakını ve kontrol grubuna göre yüksek olma eğilimindeydi.

5. Ailesinde İUDB hikâyesi olan ve olmayan gruplarda serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve Kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
6. Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta SBST öğrenme puanları, en yüksek öğrenme puanları ve kendiliğinden hatırlama puanları ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
7. Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta DLPFK Cho/Cr oranı ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, Glx/Cr oranı ise yüksek bulunmuştur.
8. DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında serum BDNF, DHEAS, DHEAS/Kortizol oranı ve Kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
9. DD+AP ve DD kullanan gruplar arasında kognitif test sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı
10. DD+AP kullanan grupta hipokampal NAA/Cr ve DLPFK NAA/Cr oranı sadece DD kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
11. Kısa dönem hasta grubunda DLPFK NAA/Cr oranı uzun dönem olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
12. Kısa dönem hasta grubunda DLPFK Glx/Cr oranı ise diğer 3 gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
13. Erkek ve kadın cinsiyet arasında MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
14. DLPFK Glx/Cr oranı ile SBST anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama puanları arasında pozitif korelasyon ve kritere ulaşma ve tanıma puanları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca DLPFK Glx/Cr oranı ile SMT geri ve SMT toplam puanları arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulguları:

1. Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında sol hipokampal ve DLPFK MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olmakla birlikte DLPFK Glx/Cr oranı hasta grubunda hasta yakını ve kontrol grubuna göre yüksek olma eğilimindeydi.
2. Kısa dönem hastalarda DLPFK NAA/Cr oranı uzun dönem hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca DLPFK Glx/Cr oranı da kısa dönem hastalarda; uzun dönem hasta grubu, hasta yakını ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
3. Hastaların ve hasta yakınlarının bilişsel test sonuçları birçok alanda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede bozuk bulunmuştur. Ancak kısa dönem ve uzun dönem hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.
4. Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta DLPFK Cho/Cr oranı ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta DLPFK Glx/Cr oranı ailesinde İUDB olmayan grup, hasta yakını ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta SBST öğrenme puanları, en yüksek öğrenme puanları ve kendiliğinden hatırlama puanları, ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
5. DD+AP kullanan grupta hipokampal NAA/Cr ve DLPFK NAA/Cr oranı sadece DD kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

6. Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında serum BDNF, DHEAS ve DHEAS/kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların bazal kortizol düzeyleri hasta yakını ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
7. DLPFK Glx/Cr oranı ile SBST anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama puanları arasında pozitif korelasyon ve kritere ulaşma ve tanıma puanları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca DLPFK Glx/Cr oranı ile SMT geri ve SMT toplam puanları arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

5.1. Hasta, Hasta Yakını ve kontrol Gruplarında MRS Sonuçları

Bu çalışmada İUDB'lu hastalar ve 1. dereceden akrabalarında sol DLPFK ve hipokampus bölgelerinde nörokimyasal değişiklikler MRS tekniği ile araştırılmış olup hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında sol hipokampal ve DLPFK MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarını birlikte karşılaştıran bir spektro çalışması bulunmamaktadır. Ayrıca hasta, hasta yakını ve kontrollerde her iki beyin bölgesini aynı zamanda değerlendiren bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Literatürde ötimik dönemdeki hastalar ve kontrolleri DLPFK veya hipokampüste bütün metabolitler (NAA, Cho, Cr, Glx, mI) açısından karşılaştıran 4 çalışma bulunmaktadır. Colla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İUDB'lu hasta grubunda hipokampal bölgede glutamat artışı (68), başka bir çalışmada ise aynı bölgede kolin düzeylerinde artış tespit edilmiş olup diğer metabolitler açısından fark bulunmamıştır (121). Her iki çalışmada da hasta sayıları azdır. Michael ve arkadaşlarının çalışmasında DLPFK'te hızlı döngülü hastalarda ötimik ve depresif dönemlerde artmış NAA, Glx, Cho, Cr düzeyleri tespit edilmiştir (122). Ancak bu çalışmadaki her bir epizod dönemindeki hasta sayısının düşük olması ve hastaların hızlı döngülü olmalarından dolayı ötimik dönemlerin çok kısa sürmesi önemli bir sorundur. Frey ve arkadaşlarının çalışmasında ise DLPFK'te düşük Cho ve Cr düzeyleri bildirilmiştir (123). Ancak bu çalışmada depresif, ötimik, hipomanik ve mikst dönemdeki hastalar çalışmaya alınmış olup bu metabolitler hastalığın her dönemi için ayrı ayrı değerlendirilmemiştir.

Aynı bölgelerde ve ötimik hastalarda, glutamat dışındaki metabolitlerin değerlendirildiği çalışmalarda ise metabolitler açısından anlamlı farklar bulan çalışmalar

bulunmakla birlikte (2, 3, 124) çalışmamızı destekler nitelikte fark bulmayan çalışmalar da (65, 66) mevcuttur. Manik dönemdeki hastalarda yapılan bir çalışmada hipokampal bölgede NAA/Cr ve NAA/Cho oranlarında düşüklük, başka bir çalışmada ise manik ve mikst dönemdeki hastalarda frontal kortekste NAA ve Cho düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir (125, 126). Depresif dönemdeki hastalarda yapılan bir çalışmada ise medial PFK ve anterior singulat kortekste artmış Glx ve Cr düzeyleri bildirilmiştir (127). Çalışmamızın ve şimdiye kadar yapılmış çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde metabolit düzeylerindeki değişimlerin muhtemelen hastalığın epizod dönemleri ile bağlantılı olduğu, epizotun düzelmesi ve/veya kullanılan psikotropoların etkisiyle bu değişimlerin kontrol denekleri ile benzer seviyelere geldiği düşünülebilir.

Hasta yakınlarında metabolitlerde anlamlı bir farkın bulunmamış olması ise genel olarak metabolitlerle ilgili genetik bir özelliğin bulunmadığını düşündürmektedir.

5.2. Hastalık Süresi ve Metabolitlerle İlişkisi

Yaptığımız çalışmada metabolitler açısından fark bulunmamış olmakla birlikte DLDPFK Glx/Cr oranı hasta grubunda hasta yakını ve kontrol grubuna göre yüksek olma eğiliminde izlenmiştir. Glutamatın yüksek olma eğilimi nedeniyle hastalık süresinin ve ailesinde İUDB hikâyesinin varlığının metabolitler üzerine etkisinin bulunup bulunmadığı da araştırılmıştır.

Kısa dönem hastalarda DLDPFK'te Glx/Cr oranlarının, uzun dönem hastalar, hasta yakını ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olması ve hastalık süresi arttıkça Glx/Cr oranlarının düşmesi, hasta yakını ve kontrol grupları ile benzer düzeylere ulaşması bulgusu bildiğimiz kadarıyla literatürde yoktur. Glutamat nöronal aktiviteyi yansıtan bir nörotransmitter olup sinaptogenez, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde olumlu etki yapmaktadır (128). Bu çalışmada kısa dönem hasta grubunda glutamatın yükselmiş olması, İUDB sonucunda muhtemelen bozulmuş olan nöral düzenin yeniden kurulması çabasının bir sonucu olabilir. Uzun dönem hasta grubunda glutamat seviyesinin kontrol grubundan farkının kalmamış olması ise bu çabanın bir şekilde zamanla ortadan kalkması, yeniden nöral dengenin sağlanması ve uygulanan tedavilerin etkisi ile açıklanabilir.

Bir diğer bulgu da Glx/Cr oranlarında olduğu gibi kısa dönem hasta grubunda DLDPFK NAA/Cr oranının uzun dönem hasta, hasta yakını ve kontrol grubuna göre anlamlı

derecede yüksek bulunmuş olmasıdır. Hastalığın ilk dönemlerinde yüksek düzeyde olan NAA oranları zamanla azalıp istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte kontrollerden daha düşük seviyelere ulaşmaktadır. Azalmış NAA düzeyinin nöronal bütünlük azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). İlk yıllarda tespit edilen bu NAA/Cr oranındaki yükseklik nöronal hipertrofi veya hiperplazi, anormal sinaptik ve dentritik dallanma veya azalmış glial hücre hacmi ile ilişkili olabilir. Bu oranın zamanla azalmış olması nöronun hastalığa karşı telafi mekanizmalarını devreye sokmasının bir sonucu da olabilir. Glutamat yüksekliğinin neden olacağı nörotoksisiteden nöronu korumak amacıyla biyokimyasal bir tepki olarak NAA/Cr oranlarında da ilk yıllarda bir artış olmakta ancak zamanla bu çabanın tükenmesi ya da yeni duruma uyum gelişmesi ve hücre kayıpları sonucunda azalma meydana geliyor olabilir.

Hastalarda ilk yıllarda görülen bu nöronal aktivite artışı, hastalığa zemin hazırlayan bir durum mu yoksa hastalığın sonucu mu; bu sorunu açıklığa kavuşturmaya yönelik olarak planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak hastalığın ilk dönemlerinde DLDFK 'te yüksek olan NAA/Cr ve Glx/Cr oranları hastalık süresiyle birlikte azalma göstermektedir. Bu sonucun nöronal aktivite ve hastalık ilerledikçe gelişen nöronal kayıpla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

5.3. Aile Öyküsünün Metabolitler ve Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta DLDFK Cho/Cr oranı ailesinde İUDB hikâyesi olmayan gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta DLDFK Glx/Cr oranı aile hikâyesi olmayan grup, hasta yakını ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta SBST öğrenme puanları, en yüksek öğrenme ve kendiliğinden hatırlama puanları aile hikâyesi olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

Hücre zarındaki fosfolipit metabolizmasında yer alan kolindeki bu düşüklük aile hikâyesi olan grupta daha az hücre zarı sentezinin yapılması ile ilişkili olabilir (1). Sassi ve arkadaşları hipokampal bölgede familyal İUDB'lu hastalarda ötimik dönemde Cho düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulmamışlardır (129). Ancak sadece erkek hastalar çalışmaya dâhil edilmiş olup hasta sayısı da düşüktür. Bazı çalışmalar da artmış Cho/Cr oranı (130, 131) bildirilse de, bu durum çalışmaların daha çok depresif dönemde ve yaptığımız çalışmadan farklı beyin bölgelerinde (bazal ganglion, ACC) yapılmış olması ile ilişkili olabilir. Wu ve arkadaşlarının çalışması ise yaptığımız çalışmayı destekler

nitelikte ötimik hastalarda frontal ve temporal bölgede düşük Cho düzeyleri bildirmişlerdir (75).

Ailesinde İUDB hikâyesi olan hastalarda MRS'de glutamat yüksekliği bildiren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Aile hikâyesi olan hastalarda glutamat düzeylerindeki yükseklik glutamatın İUDB'nun genetik etyolojisiyle de ilişkisini yansıtıyor olabilir. Genetik araştırmalar İUDB'lu ailelerde NMDA reseptör geninin düşük aktiviteli allelinin seçici olarak kalıtımla geçtiğini saptamışlardır (34). Glx ve Cho birlikte değerlendirildiğinde özellikle ailesinde İUDB hikâyesi olan hastalarda DLPFK'te glutamat ve kolin düzeylerinde hastalık öncesi dönemde de değişiklikler olabileceği ve bu değişikliklerin hastalık gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak daha ileri tekniklerle yapılan uzunlamasına (longitudinal) çalışmalar bu sorunları aydınlatılabilir.

Ailesinde İUDB hikâyesi olan grupta bilişsel işlevlerin aile hikâyesi olmayan gruba göre bir miktar daha korunmuş bulunması, belirli oranda yükselmiş glutamatın bu grupta hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkisiyle ilişkili olabilir. Bildiğimiz kadarıyla İUDB'lu hastalarda glutamat ve bilişsel işlevlerin birlikte değerlendirildiği bir spektroskopik çalışması bulunmamaktadır. Şizofrenlerde yapılan bir çalışmada DLPFK'de ölçülen glutamat yüksekliği ile bilişsel işlevler arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (132). Ayrıca, yaptığımız çalışmada da bu sonucu destekler şekilde DLPFK Glx/Cr oranı ile SBST anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama puanları arasında pozitif korelasyon ve kritere ulaşma ve tanıma puanları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonucun başka bir açıklaması da aile hikâyesi olan grupta ilaçların koruyucu ve tedavi edici etkilerinin daha iyi olması nedeniyle bilişsel işlevler daha fazla korunmuş olabilir. Ayrıca aile hikâyesi olan grubun hastalığı daha iyi tanıyor olmalarından dolayı tedaviye daha erken başlamış olmaları da bu sonuca neden olmuş olabilir. Sonuç olarak; DLPFK'te belirli derecede yükselmiş glutamatın bilişsel işlevler üzerinde koruyucu bir etkisinin bulunduğu söylenebilir.

5.4. Hasta ve Hasta Yakınlarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda İUDB'lu hastaların manik atak (133), depresif atak (134) ve ötimik dönemlerinde (135, 136) bilişsel işlevlerde bozulmalar gösterilmiştir. Ötimik dönemdeki hastalarda özellikle dikkat, sözel öğrenme, bellek ve frontal yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda bozulma tanımlanmıştır (137, 138). İUDB'da iyilik dönemindeki bilişsel bozukluk belirtilerinin hastalık döneminin tümüyle sona ermemesinden ya da eşikaltı duygudurum belirtilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (139). Son dönemde yapılan birçok çalışmada iyilik dönemi daha iyi tanımlanmış ve benzer bilişsel bozukluklar yine de saptanmıştır (140). Remisyon döneminde saptanan bilişsel belirtilerin en önemlilerinden biri sözel bellek bozukluğu olup (141) yaptığımız çalışma da bu sonucu desteklemektedir. Henüz çok az sayıda çalışma, İUDB için genetik risk varlığı ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi incelemiştir (101, 142). İUDB'lu hastaların akrabalarında yürütücü işlev bozukluğu, çalışan bellek bozukluğu ve sözel bellek bozukluğu olduğunu gösteren bulgular vardır (6, 8, 33). Çalışmamızda hasta yakınlarında da hasta grubuyla benzer şekilde dikkat, bellek, tanıma-hatırlama ve öğrenme gibi bilişsel işlev alanlarında bozukluk tespit edilmiş olması, hastalarda en azından bazı bilişsel alanlarda hastalık başlamadan önce de bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Bu bilişsel alanlar da hastalık öncesi mevcut olduğu düşünülen bozukluğa, hastalık başladıktan sonra da başka bilişsel alanlardaki (çalışan bellek ve mental kontrol) bozulmaların eklenmiş olduğu gözükmektedir.

5.5. İlaçların Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Tedavide kullanılan psikotropoların bilişsel işlevlerde bozulma dâhil bütün yan etkileri bu hastaların tedavilerinde sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle AP ve DD'lerin bilişsel işlevler üzerine etkileri ile ilgili bilgimiz yeterli değildir. Etik ilkeler gereği ilaç kullanmayan hasta bulmak neredeyse olanaksız olduğundan, bu sorun iki uçlu duygudurum bozukluklu hasta grubunda bilişsel işlevlerle ilgili araştırma yapan tüm çalışmacıların sorunudur. Yaptığımız çalışmada tek başına DD ve DD ile birlikte AP kullanan gruplar arasında bilişsel testler açısından farklılık tespit edilmemiştir. Bilişsel testler üzerine her iki ilaç grubunun etkisi benzer gibi görünmekte ve hiç değilse DD ile birlikte AP kullanılması bilişsel test skorlarını olumsuz yönde etkilemiyor gibi görünmektedir. Hatta DD+AP kullanan hastalarda NAA/Cr oranlarında artış olması ve NAA'ın nörogeze olumlu etlileri olduğu da düşünülürse uzun vadede bu ilaçların

birlikte kullanımının bilişsel işlevlerin ve işlevselliğin korunmasında daha olumlu etkilerinin olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak İUDB da bilişsel bulgular hem hastalığa genetik yatkınlıkla hem de hastalık süreciyle ilişkili gibi görünmektedir. İUDB tedavisinde kullanılan ilaçların ise bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri yokmuş gibi görünmektedir. Bu bilişsel bozulmalar işlevselliği olumsuz yönde etkilemekte olup bilişsel bozukluğa yönelik tedavi yaklaşımlarını geliştirmek önemli bir hedef olmalıdır.

5.6. İlaçların Metabolitler Üzerine Etkisi

Yaptığımız çalışmada DD+AP kullanan grupta hipokampal NAA/Cr ve DLPFK NAA/Cr oranı sadece DD kullanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu olanzapin ve ketiyapin tedavisi aldıklarından dolayı, bu antipsikotiklerin nöroprotektif etkilerinin muhtemelen NAA'nın katkısıyla oluştuğu düşünülebilir. Tedavi almayan ya da düzensiz tedavi kullanan hastalarda ise yıkımın daha hızlı olduğu bilinmektedir (38). Bir hücre kültür modeli çalışmasında olanzapinin nöron koruyucu potansiyeli olabileceği bildirilmiştir. Bunu SOD (süperoksit dismutaz) gibi antioksidan enzimleri arttırarak ve p75'i (düşük afiniteli sinir büyüme faktörü reseptör geni) azaltarak nöron ölümlerini önleme yoluyla yaptığı gösterilmiştir (143). Bazı çalışmalarda lityum ve olanzapin ile beyinde NAA artışının saptanması bu ilaçların nöroprotektif etkileri ile ilişkilendirilmiştir (71, 144). Başka bir çalışmada valproat kullanan hastalar ile valproatla birlikte ketiyapin kullanan hastalar karşılaştırılmış olup ketiyapin eklenmesinin NAA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (145). Bu sonuç ketiyapinin nöroprotektif etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Diğer bir çalışmada 3 ayrı dönemde (ilaçsız dönemde, lityum kullanırken ve olanzapin kullanırken) çekilen MRS sonuçlarında NAA/Cr, Cho/Cr açısından anlamlı fark bulunmamıştır (146). Ancak bu çalışmada az sayıda hasta (10 hasta) değerlendirilmiş ve lityum tedavisi kesildikten 2 hafta sonra ilaçsız dönem çekimi yapılmıştır. Çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonuçları bir arada değerlendirildiğinde DD'lerin ve AP'lerin olumlu etkilerinden en azından bir bölümünü NAA/Cr üzerinden gerçekleştirdiği sonucuna varılabilir.

İUDB'lu hastalarda ilaçların MRS sonuçları üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte henüz yeterli sayıda ilaç çalışması bulunmamaktadır. Bu alanda yapılacak çalışmalar psikotropaların etki düzeneklerinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

5.7. Serum BDNF ve Hormon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada beklendiği üzere hasta grubunda bazal kortizol düzeylerinin hasta yakını ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olması HPA eksenin aktive olması ile açıklanabilir (111). Ancak bu çalışmada yükselmiş kortizol düzeyleri ile MRS metabolitleri, bilişsel işlevler, serum DHEAS düzeyleri ve DHEAS/Kortizol oranları arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda İUDB'lu hastalar ve hasta yakınlarında BDNF, bilişsel işlevler ve nörokimyasal metabolitler arasında ilişki tespit edilmemiş olup bildiğimiz kadarıyla literatürde de bu parametreleri birlikte değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. İUDB'lu hastalarda yapılan çalışmalarda BDNF düzeyleri manik dönemde düşük (147) ve yüksek (148), depresif dönemde ise düşük (149, 91) bildirilmiştir. Ötimik dönemde ise yaptığımız çalışmayı destekler nitelikte fark bulmayan (139) çalışmalar olmakla birlikte düşük (150) ve yüksek (148) bulan çalışmalarda mevcuttur. Bu farklı sonuçların nedenleri ortalama hasta yaşlarının, hastalık sürelerinin, hastalık başlama yaşlarının, geçirilmiş depresif ve manik epizod sayılarının, kullanılan ilaçların ve çalışmaya alınan hasta sayılarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Tedavi çalışmaları ise özellikle manik hastalarda düşük olan BDNF düzeylerinin tedavi sonrasında kontrol grupları ile benzer düzeylere yükseldiğini göstermiştir (151). Çalışmamızda bütün hastaların tedavi altında olması sonucunda BDNF düzeyleri kontrollerinkinden farksız çıkmış olabilir.

Sonuç olarak İUDB'lu hasta ve hasta yakınlarında serum BDNF, DHEAS ve kortizol düzeyleri, bilişsel işlevler ve metabolitlerin arasında bir ilişki yok gibi gözükmektedir.

5.8. Çalışmanın Kısıtlılıkları

1. Bütün hastaların ilaç tedavisi altında olması ve hastaların farklı ilaçlar kullanıyor olması.
2. Sadece ötimik dönemdeki hastaların çalışmaya dâhil edilmiş olması.
3. Alt gruplara ayrıldığı zaman her bir grupta az sayıda hastanın bulunması.
4. Metabolitlerin ölçümü sırasında Cr'e olan oranlarının hesaplanmış olması.
5. Hasta yakını grubundaki denek sayısının azlığı.

6. SONUÇLAR

1. Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında sol hipokampal ve sol DLPFK MRS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Literatür bilgileri ışığında metabolit değişiklikleri epizod dönemleriyle ilişkili olup ötimik dönemde ilaç tedavilerinin de etkisiyle bu fark kayboluyor gibi görünmektedir.
2. Hastalığın ilk 5 yılında DLPFK'te yüksek olan NAA/Cr ve Glx/Cr oranları hastalık süresiyle birlikte azalma göstermektedir. Bu sonucun nöronal aktivite ve hastalık ilerledikçe gelişen nöronal kayıpla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Hastalık süresi metabolitler bakımından epizod sayısına göre daha önemli gibi görünmektedir. Hastalık süresi ve aile öyküsü dikkate alınarak yapılacak spektro çalışmaları hastalığın etyolojisi ve yeni geliştirilecek tedavilere ışık tutabilir.
3. İUDB hastalarda, hastalığın ilk yıllarında ve aile öyküsü bulunanlarda hipokampal bölgeden ziyade DLPFK'in daha fazla rolünün olduğu düşünülebilir.
4. Ailesinde İUDB hikâyesi olanlarda Glx/Cr oranı yüksek olduğu ve bunlarada bilişsel işlevlerin de daha fazla korunmuş olduğu tespit edilmiştir.
5. Hasta yakınlarında da hastalardaki gibi bilişsel test sonuçlarında bozukluk tespit edilmiş olması hastalığa olan genetik yakınlıkla ilişkili gibi görünmektedir.
6. İUDB tedavisinde kullanılan ilaçların ise bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri yokmuş gibi görünmektedir. Olanzapin ve ketiyapinin nöroprotektif etkilerine muhtemelen NAA da katkıda bulunmaktadır.

7. Özellikle Glx, NAA ve Cho düzeylerindeki değişikliklerin ilaçsız hastalarda ve hastalığın farklı dönemlerinde izlem çalışmalarında yapılarak araştırılması, İUDB etyolojisinin aydınlatılmasına, hastalığın önlenmesi ve tedavisine önemli katkılar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Monkul ES, Yıldız A, Soares JC. Bipolar bozuklukta MRS uygulamaları. Türk Psikiyatri Dergisi 2004;15(2):138-47.
2. Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000; 47(6): 475-81.
3. Scherk H, Backens M, Schneider-Axmann T, et al. Neurochemical pathology in hippocampus in euthymic patients with bipolar I disorder. Acta Psychiatr Scand 2008; 117(4):283-8.
4. Mc. Elroy SL, Akiskal HS. The mixed bipolar disorder. J Affect Disord 2000: 63.
5. Reddy YC, Srinath S. Juvenile bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2000;102(3):162-70.
6. Doruk A, Fuat Ö. Bipolar bozuklukta bilişsel işlevler. Türkiye Klinikleri 2006; 2(29):23-9.
7. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Neurocognitive dysfunction in first degree relatives of patients with bipolar disorder. Uluslararası Duygudurum Günleri, İstanbul 2006.
8. Keri S, Kelemen O, Benedek G, et al. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. Psychol Med 2001; 31:915-22.
9. Kılıç C, Eşel E. Stres tepkisi süreci. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002; 12:41-8.
10. Browne ES, Porter JR, Correa G, Abadie J, Svec F. Dehydroepiandrosterone regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the Zucker rat. The obesity research program. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 45:517-24.
11. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. J Psychiatr Res 2007; 41:979-90.
12. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients.

- Psychiatry Res 2002; 109(2):143-8.
13. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar (1. baskı). Görsel Sanatlar Yayınevi Ankara 2003.
 14. Kaplan& Sadock Klinik Psikiyatri Türkçe (2. baskı). Çeviri editörü: Hamdullah Aydın, Ali Bozkurt. Güneş Kitabevi 2005.
 15. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. J Affect Disord 2001; 67:3-19.
 16. Goodwin FK, Jamison KR. Manic- depressive illness. Oxford University. New York 1990.
 17. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı.Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC. 2000'den çeviren Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007.
 18. Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Çeviren Öztürk MO. Ankara. Medikomat Matbaası 1993.
 19. Schaffer A, Cairney J, Cheung A, Veldhuizen S, Levitt A. Community survey of bipolar disorder in Canada: lifetime prevalence and illness characteristics. Can J Psychiatry 2006; 51(1):9-16.
 20. Karamustafaloğlu O, Alpay N, Tomruk B. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5(1):28-36.
 21. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. Bipolar Disord 2005; 7(2):119-25.
 22. McDonald WM, Nemeroff CB. The diagnosis and treatment of mania in the elderly. Bull Menninger Clin 1996; 60(2):174-96.
 23. Yildiz A, Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. J Affect Disord 2003; 74(2):197-201.
 24. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. Arch Gen Psychiatry 2004; 61(5):459-67.

25. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları I (11. Basım). Tuna Matbaacılık, Ankara 2008; s:337-415.
26. Kaplan H, Saddock B. Grebb J. Synopsis of Psychiatry (Seventh Edition). New York 1994.
27. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları (1. Baskı) 4. Cilt. İstanbul. CSA Medikal Yayın. 2001; s:1-71.
28. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. Acta Neuropsychiatrica 2000;12:69-72.
29. Sofuoğlu S, Gönül AS. Bipolar bozukluğun nörobiyolojisi. Duygudurum Dizisi 2001; 6:288-300.
30. Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. Br J Psychiatry 2001; 178 (Suppl 41): 134-6.
31. Baron M. Genetic linkage and bipolar disorder. J Affect Disord 2001; 67: 267-373.
32. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. Mol Psychiatry 2002; 7(6): 579-93.
33. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. Psychol Med 2006; 36(8):1119-29.
34. Itokawa M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Ishitsuka Y, Detera-Wadleigh S, Yoshikawa T. Genetic analysis of a functional GRIN2A promoter (GT)n repeat in bipolar disorder pedigrees in humans. Neurosci Lett 2003; 345(1):53-6.
35. Larsen JK, Faber J, Christensen EM, et al. Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder. Psychoneuroendocrinology 2004; 29(7): 917-24.
36. Pearlstein T, Rosen K, Stone AB. Mood disorders and menopause. Endocrinol & Metabol Clin North America 1997; 26: 279-94.
37. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001;

62 (suppl.21):7-10.

38. Yüksel N. Psikofarmakoloji (2. baskı).Çizgi Tıp Yayınevi. Ankara 2003; s:288-320.
39. Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001; 25(4): 855-66.
40. Zarate CA Jr, Tohen M, Narendran R, et al. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. J Clin Psychiatry 1999; 60(4):232-6.
41. 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.
42. The American Psychiatry Publishing (Stein DJ, Schatzberg AF, Kupfer DJ) Duygudurum Bozuklukları kitabı (1.baskı) Çeviri editörü: Oral T. İstanbul 2006 s:294.
43. Vahip S, Yazıcı O. Türkiye Psikiyatri Derneği duygudurum bozuklukları bilimsel çalışma birimi: İki uçlu duygudurum bozuklukları sağaltım kılavuzu; bilimsel çalışma birimleri dizisi İstanbul (Eds.) 2003.
44. Soykan Aysev A, Işık Taner Y. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. İkiuçlu Bozukluk 2007; s: 373-81.
45. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. J Psychiatr Res 1997; 31(4): 393-432.
46. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003; 281-366.
47. Krishnan KRR, MacFall JR. Basic principles of magnetic resonance imaging. Brain Imaging in Clinical Psychiatry. Krishnan KRR. Doraiswamy PM (Eds). New York. Marcell-Dekker. Inc 1997.
48. Monkul ES, Özerdem A. Bipolar bozuklukta yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları. Türk Psikiyatri Dergisi 2003; 14:225-32.
49. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. Biol Psychiatry

2001; 49(9):741-52.

50. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, et al. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(6):842-8.
51. Sanches M, Sassi RB, Axelson D, et al. Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2005; 138(1):43-9.
52. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9(3):315-30.
53. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(12):1201-8.
54. Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist* 2004;9(3):312-8.
55. Bottomley PA, Edelstein WA, Foster TH, Adams WA. In vivo solvent-suppressed localized hydrogen nuclear magnetic resonance spectroscopy: a window to metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985; 82(7): 2148-52.
56. Yaman A, Erden İ, Keyik B, Akyar S. Beyin tümörlerinin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2000; 6(3):275-82.
57. Rudkin TM, Arnold DL. Proton MR Spectroscopy in diagnosis and treatment of cerebral diseases. *Arch Neurol* 1999; (56):919-26.
58. Erden İ. Kraniospinal manyetik rezonans (1. baskı). Manyetik rezonans derneği. Ankara 2003 s: 165-73.
59. Barker PB, Breiter SN, Soher BJ, et al. Quantitative proton spectroscopy of canine brain: in vivo and in vitro correlations. *Magn Reson Med* 1994; 32(2):157-63.
60. Grand S, Passaro G, Ziegler A, et al. Necrotic tumor versus brain abscess: importance of amino acids detected at 1H MR spectroscopy-initial results. *Radiology* 1999; 213(3):785-93.
61. Rubin Y, LaPlaca MC, Smith DH, et al. The effect of N-acetylaspartate on the intracellular free calcium concentration in NTera2-neurons. *Neurosci Lett* 1995;

198:209-12.

62. Gober JR. Noninvasive tissue characterization of brain tumor and radiation therapy using magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimaging Clin North Am* 1993; 3: 779-802.
63. Demirci S, Eşel E. Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5: 239- 48.
64. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4(6): 357-65.
65. Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2005; 86(1):61- 7.
66. Scherk H, Backens M, Schneider-Axmann T, et al. Cortical neurochemistry in euthymic patients with bipolar I disorder. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4):285-94.
67. Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R, Schuff N. Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 106(1):35-45.
68. Colla M, Schubert F, Bubner M, et al. Glutamate as a spectroscopic marker of hippocampal structural plasticity is elevated in long-term euthymic bipolar patients on chronic lithium therapy and correlates inversely with diurnal cortisol. *Mol Psychiatry* 2009; 14(7):696- 704, 647.
69. Mason GF, Sanacora G, Anand A, et al. Cortical GABA reduced in unipolar but not bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 92.
70. Wang PW, Dieckmann N, Sailasuta N, et al. 3 tesla 1H-magnetic resonance spectroscopic measurements of prefrontal cortical GABA levels in bipolar disorder patients and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 197.
71. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000; 48(1):1-8.
72. Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC.

- Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(2):73-9.
73. Delbello MP, Strakowski SM. Neurochemical predictors of response to pharmacologic treatments for bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6(6):466-72.
 74. Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, et al. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999;156(12):1902-8.
 75. Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC, Silverstone PH. Brain choline concentrations may not be altered in euthymic bipolar disorder patients chronically treated with either lithium or sodium valproate. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004; 3(1):13.
 76. Gallelli KA, Wagner CM, Karchemskiy A, et al. N-acetylaspartate levels in bipolar offspring with and at high-risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7(6): 589-97.
 77. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, Ulrich M, Silverstone PH. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(3):199-207.
 78. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8):732-9.
 79. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25(6): 295-301.
 80. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990; 9(8): 2459-64.
 81. Levine ES, Dreyfus CF, Black IB, Plummer MR. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8074-

7.

82. Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 53–62.
83. Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induces a rapid upregulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997; 227:177–80.
84. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci* 2001; 21(12):4249-58.
85. Goldman SA. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J Neurobiol* 1998; 36: 267–86.
86. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2(3): 266-70.
87. Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci* 2001; 21(17):6718-31.
88. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999; 286(5443): 1358-62.
89. Shaywitz A, Greenberg M. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 821–861.
90. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54(1):70-5.
91. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398(3):215-9.

92. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007; 61(2):142-4.
93. Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences* 2006; 79: 281-6.
94. Angelucci F, Aloe L, Iannitelli A, Gruber SH, Mathé AA. Effect of chronic olanzapine treatment on nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(3):311-7.
95. Lang EU, Hellweg R, Seifert F, et al. Correlation between serum BDNF level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 530-5.
96. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment* (3 ed). New York: Oxford University Press; 1995.
97. Karaman Y. *Demans* (1.baskı) Geçit Yayınevi, Kayseri 2000.
98. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186:32-40.
99. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):216-35.
100. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93(1-3):105-15.
101. Clark L, Kempton MJ, Scarnà A, Grasby PM, Goodwin GM. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57(2):183-7.
102. Ferrier IN, Chowdury R, Thompson JM, et al. Neurocognitive function in unaffected first degree relatives of patients with bipolar disorders. a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004; 6: 319-22.
103. Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE.

- Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(5):639-46.
104. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992; 6: 2322.
105. Baulieu EE. Neurosteroids: A novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 963-87.
106. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14: 38-49.
107. Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress* 1996; 1(1):1-19.
108. Virgin CE Jr, Ha TP, Packan DR, et al. Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: implications for glucocorticoid neurotoxicity. *J Neurochem* 1991; 57(4):1422-8.
109. Chou YC, Lin WJ, Sapolsky RM. Glucocorticoids increase extracellular [3H]D-aspartate overflow in hippocampal cultures during cyanide-induced ischemia. *Brain Res* 1994; 654(1):8-14.
110. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30(3): 264-88.
111. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier IN. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2007; 90(1-3): 258-65.
112. Ritsner M, Maayan R, Gibel A, Strous RD, Modai I, Weizman A. Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(4):267-73.
113. Ellenbogen MA, Hodgins S, Walker CD. High levels of cortisol among adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(1):99-106.
114. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(8):742-7.

115. Akdemir A, Örel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4 (4):251-9.
116. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429-35.
117. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-14.
118. Öktem Ö. Hidrosefalide bellek bozukluğu. Bozulma başlıca hangi süreçleri tutar. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993; 30:281-96.
119. Demir B. Göğüş A. Savaşır I. Depresyon hastalarında bilişsel işlevler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000; 11:179-89.
120. Wechsler D. WAIS-R manual. New York: The Psychological Corporation; 1981.
121. Senaratne R, Milne AM, MacQueen GM, Hall GB. Increased choline-containing compounds in the orbitofrontal cortex and hippocampus in euthymic patients with bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 2009; 172(3):205- 9.
122. Michael N, Erfurth A, Pfleiderer B. Elevated metabolites within dorsolateral prefrontal cortex in rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2009; 172(1):78- 81.
123. Frey BN, Stanley JA, Nery FG, et al. Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study. *Bipolar Disord* 2007; 9:119- 27.
124. Bertolino A, Frye M, Callicott JH, et al. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 2003; 53(10): 906- 13.
125. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Poyraz AK, Tezcan E, Ogur E. Hippocampal 1H MRS in first-episode bipolar I patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006 Sep 30;30(7):1235-9.
126. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences

- inbipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4(6):357- 65.
127. Frye MA, Watzl J, Banakar S, et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(12):2490- 9.
 128. Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci* 2001; 69(4):369- 81.
 129. Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5):873- 82.
 130. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, et al. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord* 2000; 2(3):207- 16.
 131. Sharma R, Venkatasubramanian PN, Bárány M, Davis JM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophr Res* 1992; 8(1):43- 9.
 132. Bustillo JR, Chen H, Gasparovic C, et al. Glutamate as a marker of cognitive function in schizophrenia: a proton spectroscopic imaging study at 4 Tesla. *Biol Psychiatry* 2011; 69(1):19- 27.
 133. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, et al. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord* 2003 Oct;5(5):375- 80.
 134. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):114-25.
 135. Dias VV, Brissos S, Frey BN, Andreazza AC, Cardoso C, Kapczinski F. Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11(6):663- 71.
 136. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord* 2008; 10(8):877- 87.
 137. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in

- euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175:246-51.
138. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(2):103-16.
 139. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 188:366-73.
 140. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58(11):859-64.
 141. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):216-35.
 142. Frangou S, Haldane M, Roddy M, et al. Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive functions as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 838-39.
 143. Li XM, Chlan-Fourney J, Juorio AV, et al. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor. *J Neurosci Res* 1999; 56(1):72-5.
 144. Wiederman D, Schuff N, Matson GB, et al. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magn Reson Med* 2001; 19: 1073-80.
 145. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ogur E, Tezcan E. Hippocampal 1H MRS in patients with bipolar disorder taking valproate versus valproate plus quetiapine. *Psychol Med* 2007; 37(1):121-9.
 146. Elbozan Cumurcu B, Karlıdağ R, Saraç K, Ünal S, Özcan C. Bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapin tedavisinin etkileri: Beyin MRS bulguları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5: 197-205.
 147. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007; 61(2):142- 4.
 148. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci*

Lett 2010; 475(2):95- 8.

149. De Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2009; 43(14):1171- 4.
150. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord.* 2008; 10(1):95- 100.
151. Tramontina JF, Andreatza AC, Kauer-Sant'anna M, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009; 452(2):111- 3.

EKLER

EK – 1. DSM-IV manik atak tanı kriterleri

DSM-IV tanı kriterlerine göre manik atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:

A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, Kabarmış, taşkın ya da irritable, ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritable ise dördü) belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra hastanın kendisini dinlenmiş hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı), yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilmesi
6. Toplumsal, Mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da iş yatırımları yapma.)

C. Bu semptomlar mikst atağın tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek derecede ağırdır; ya da psikotik özellikler gösterir.

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mani benzeri ataklar bipolar I bozukluk olarak sayılmamalıdır.

EK-2. DSM IV mikst atak tanı kriterleri

DSM-IV tanı kriterlerine göre mikst atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:

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

B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek derecede ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mikst benzeri ataklar bipolar I bozukluk olarak sayılmamalıdır.

EK – 3. DSM IV hipomanik atak tanı kriterleri

DSM-IV tanı kriterlerine göre hipomanik atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:

A. Her zamanki nondepresif duygudurumdan belirgin şekilde farklı olan ve en az 4 gündür süren, yükselmiş, grandiyöz ya da irritable bir duygudurumun sürekli varlığı

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritable ise dördü) belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra hastanın kendisini dinlenmiş hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı), yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilmesi
6. Toplumsal, Mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da iş yatırımları yapma.)

C. Epizod, kişinin belirtisiz olduğu durumu ile uyuşmayan, kesin bir işlevsellik değişikliğini gösteriyor olmalıdır.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir olmalıdır.

E. Epizod, iş ve sosyal işlevsellikte önemli bir bozulmaya yol açacak ya da hospitalizasyon gerektirecek kadar şiddetli değildir ve psikotik özellikler bulunmamaktadır.

F. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mani benzeri ataklar bipolar I bozukluk olarak sayılmamalıdır.

EK – 4. DSM IV depresif atak tanı kriterleri

DSM-IV tanı kriterlerine göre depresif atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:

A. Aşağıdaki semptomların beş (veya fazlası) 2 hafta boyunca görülecek ve önceki işlevlere nazaran bir değişiklik gösterecek; semptomların en az biri (1) depresif mod veya (2) ilgi ve zevk kaybıdır.

Not: Genel bir tıbbi durum sebebiyle olan semptomları, veya duygudurumuyla (mood-incongruent) uyumsuz delüzyon ve sanrıları (halüsinasyonlar) içermez.

1. Günün çoğunda depresif ruh hali (mood), hemen her gün, diğer yanlı raporlarda gösterilen (ör. üzgün veya boş hissetme) veya başkaları tarafından yapılan gözlemler (ör. ağlamaklı görünmesi). **Not:** Çocuklar ve ergenlerde. irritabil (kızgınlaşabilen) duygudurumu olabilir.

2. Her şeyde göze çarpan azalan ilgi ve zevk, veya hemen her şeyde, günün çoğundaki aktivitelerde, hemen her gün (yanlı beyanlar veya diğerleri tarafından yapılan gözlemlerde görüldüğü üzere)

3. Diyet yapılmadığı halde önemli kilo kaybı veya kilo alma (ör. bir ay içinde beden ağırlığının en az %5 değişimi), veya neredeyse hergün iştah artması azalması.

Not: Çocuklarda beklenen kilo artışının olmaması göz önüne alınmalıdır.

4. Hemen her gün uykusuzluk veya aşırı uyku olması

5. Psikomotor ajitasyon veya zayıflama hemen her gün (başkaları tarafından gözlenebilen. sadece yerinde duramama veya yavaşlamanın subjektif duyguları değil)

6. Hemen her gün yorgunluk veya enerji eksikliği

7. Hemen her gün değersizlik hissi veya aşırı veya uygun olmayan suçluluk (delüzyonel olabilir) (sadece kendine kabahat bulma veya hastalık hakkında kendini suçlama değil)

8. Hemen her gün düşünme ve konsantrasyonda azalan yetenek, veya kararsızlık (hasta kendisi söyler veya başkaları tarafından gözlemlendiği haliyle)

9. Tekrarlanan ölüm düşünceleri (sadece ölme korkusu değil), spesifik bir plan olmadan tekrarlanan intihar düşüncesi, veya bir intihar girişimi veya intihar etmek için spesifik bir plan olması

B. Semptomlar Karma (Mikst) Epizod kriterini sağlamaz.

C. Semptomlar klinik olarak önemli üzüntü (distress) veya sosyal, iş yeteneklerinin, veya diğer önemli alanlarda işler işlev eksikliğine yol açar.

D. Semptomlar bir maddenin (ör. Uyuşturucu kullanımı, bir ilaç) veya genel bir tıbbi durumun (hipotiroidizm) direk psikolojik etkisinden dolayı değildir.

E. Semptomlar bir yakının kaybına yorulamaz. ör. sevilen bir yakının kaybı sonrası, semptomlar 2 aydan fazla sürer veya dikkate değer fonksiyon zayıflaması, değersizlikle birlikte morbid meşguliyetler, intihar ideali, psikotik semptomlar, veya psikomotor zayıflama tarafından karakterize edilir.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)¹¹³**1. DEPRESİF DUYGUDURUM***Üzüntü, ümitsizlik, çaresizlik, değersiz hissetme*

- 0 = Yok
- 1 = Kasvetli tavır, kötümserlik, ümitsizlik
- 2 = Ara sıra ağlama
- 3 = Sık ağlama
- 4 = Hasta bildirimleri spontan sözlü ve sözsüz iletişimde bu duygular/durumlar üzerinde duruyor.

2. SUÇLULUK DUYGULARI

- 0 = Yok
- 1 = Kendini suçlama, insanları hayal kırıklığına uğrattığı duygusu
- 2 = Geçmişte yapılan hatalar veya günahlar konusunda suçluluk düşünceleri
- 3 = Mevcut hastalık ona verilen bir ceza
- 4 = Suçlayıcı veya saldırgan sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanımlar var. Suçluluk sanrıları.

3. İNTİHAR

- 0 = Yok
- 1 = Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor
- 2 = Ölmüş olmayı diliyor veya olası ölmüş olma düşünceleri var
- 3 = İntihar fikirleri veya isteksiz girişim
- 4 = İntihar girişimleri (herhangi bir ciddi girişim 4 olarak değerlendirilir)

4. UYKUSUZLUK (UYKUYA BAŞLARKEN)

- 0 = Uykuya dalmakta herhangi bir zorluk yok
- 1 = Ara sıra uykuya dalmakta zorluk yakınmaları, (yarım saatten uzun süre)
- 2 = Her gece uykuya dalmakta zorluk

5. UYKUSUZLUK (UYKUNUN ORTASINDA)

- 0 = Zorluk yok
- 1 = Hasta gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor
- 2 = Geceleri uyanıyor – herhangi bir nedenle yataktan çıkmak 2 sayılır (tıvalet amacı dışında)

6. UYKUSUZLUK (GEÇ DÖNEM)

- 0 = Zorluk yok
- 1 = Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uykuya dalyor
- 2 = Yataktan çıktığı takdirde tekrar uykuya dalamıyor

7. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER

- 0 = Zorluk yok
- 1 = Aktiviteler (iş veya hobiler) ile ilgili yetersizlik düşünceleri ve hisleri
- 2 = Ya doğrudan hasta tarafından ifade edilen veya dolaylı olarak kayıtsızlık, kararsızlık ve tereddüt (iş veya aktiviteler için kendini zorlaması gerektiğini hissediyor) şeklinde görülen aktivitelere – hobiler veya iş – ilginin kaybolması
- 3 = Aktivitelerle geçirilen zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastanede, hasta günde en az 3 saati aktivitelerle geçirmiyorsa 3 sayılır.
- 4 = Mevcut hastalık nedeniyle işi bırakmak. Hastanede, hasta gözetimli servis görevleri dışında hiçbir aktivitede bulunmuyorsa 4 sayılır.

8. RETARDASYON*Düşüncede veya konuşmada yavaşlama; konsantrasyon eksikliği; motor aktivitede azalma*

- 0 = Normal konuşma ve düşünme
- 1 = Görüşme sırasında hafif retardasyon
- 2 = Görüşme sırasında belirgin retardasyon
- 3 = Görüşmenin zorlukla yapılması
- 4 = Görüşmeyi yapmak olanaksız

9. AJITASYON

- 0 = Yok
- 1 = Yerde duramama
- 2 = Elleri, saçlarla oynama; belirgin huzursuzluk
- 3 = Sürekli hareket halinde; hareketsiz oturamıyor
- 4 = Ellerini ovuşturma, tırnaklarını yeme, saçını çekme, dudak ısırma, kaçma

10. PSİŞİK KAYGI*Sübjektif gerginlik ve sinirlilik, konsantrasyon kaybı, önemsiz konularda kaygı duyma, endişe, sorulmadan ifade edilen korkular, panik duygusu, rahatsızlık hissi*

- 0 = Yok
- 1 = Hafif
- 2 = Orta derecede
- 3 = Şiddetli
- 4 = Aciz halde

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (devam)

11. SOMATİK KAYGI

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar, öm. gastrointestinal (ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, diyare, kramplar, değirme), kardiyovasküler (çarpıntı, baş ağrısı), solunum (hiperventilasyon, iç çekme), sık idrara çıkma, terleme, baş dönmesi, bulanık görme, kulak çınlaması)

- 0 = Yok
 1 = Hafif
 2 = Orta derecede
 3 = Şiddetli
 4 = Aciz halde

12. SOMATİK BELİRTİLER-GASTROİNTESTİNAL

- 0 = Yok
 1 = İştah kaybı var, fakat personel tarafından teşvik edilmeden yemek yiyor. Karında ağırlık hissi
 2 = Personel ısrarı olmadan yemek yemekte zorluk. Barsaklar için laksatif veya ilaç ya da Gİ semptomlar için ilaç istiyor veya gereksinim gösteriyor.

13. SOMATİK BELİRTİLER - GENEL

- 0 = Yok
 1 = Uzunlarda, sırtta veya başta ağırlık. Sırt ağrıları, baş ağrıları, kas ağrıları. Enerji kaybı ve kolay yorulma.
 2 = Herhangi bir net belirti 2 sayılır

14. GENİTAL BELİRTİLER

Libido kaybı, menstrüel bozukluklar

- 0 = Yok
 1 = Hafif
 2 = Şiddetli

15. HIPOKONDRI

- 0 = Mevcut değil
 1 = Sadece kendisiyle ilgilenme (bedensel)
 2 = Sağlığını aşırı düşünme
 3 = Sık yakınımlar, yardım isteme, vb.
 4 = Hipokondriyal sanrılar

GERÇEK KİLO DEĞİŞİKLİĞİ (son vizitten bu yana)

16. KİLO KAYBI

- 0 = Kilo kaybı yok veya kilo kaybı mevcut hastalığa bağlı DEĞİL
 1 = Kilo kaybı muhtemelen mevcut hastalığa bağlı
 2 = Mevcut hastalığa bağlı belirgin kilo kaybı

17. İÇGÖRÜ

- 0 = Depresif ve hasta olduğunun farkında
 1 = Hastalığının farkında, fakat kötü yemeklere, hava koşullarına, aşırı çalışmaya, virtüse, dinlenme gereksinimine, vb. bağlıyor
 2 = Hasta olduğunu inkar ediyor

1-17. Soruların Toplam Skoru _____

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirilmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmamıştır ancak katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

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 söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok
1. Kendini enerjik hissetme
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. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkâr ediyor

5) İritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca, işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktar ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı; durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yanışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, plânlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkâr
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İlgörü

0. İlgörsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkâr ediyor

Ek 7.

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)

A LİSTESİ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
																Top Hat=

A LİSTESİ

SBST A LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
ZİL	TARLA
KAPI	ÇİFTÇİ
PENCERE	ÇİFTLİK
PERDE	BOĞAZ
ÇAY	BURUN
KAHVE	AĞIZ
KAHVALTI	HİNDİ
OYUN	TAVUK
OKUL	HENDEK
ÖĞRETMEN	RESİM
ABLA	RENK
ANNE	REKLAM
BABA	ODA
AĞAÇ	EL
ÇİÇEK	EV
BAHÇE	DENİZ
KAŞKOL	NEHİR
ŞAPKA	DERE
KASKET	

SBST A LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanıma	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

EK - 8**WAIS-R SAYI MENZİLİ ALT TESTİ
SAYI MENZİLİ TESTİ**

WAIS-R SAYI MENZİLİ ALT TESTİ SAYI MENZİLİ TESTİ							
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ		Geçti Kaldı	Puan 2. 1. 0	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ	Geçti Kaldı		Puan 2. 1. 0
1	5-8-2			1	2-4		
	6-9-4				5-8		
2	6-4-3-9			2	6-2-9		
	7-2-8-6				4-1-5		
3	4-2-7-3-1			3	3-2-7-9		
	7-5-8-3-6				4-9-6-8		
4	6-1-9-4-7-3			4	1-5-2-8-6		
	3-9-2-4-8-7				6-1-8-4-3		
5	5-9-1-7-4-2-8			5	5-3-9-4-1-8		
	4-1-7-9-3-8-6				7-2-4-8-5-6		
6	5-8-1-9-2-6-4-7			6	8-1-2-9-3-6-5		
	3-8-2-9-5-1-7-4				4-7-3-9-1-2-8		
7	2-7-5-8-6-2-5-8-4			7	9-4-3-7-6-2-5-8		
	7-1-3-9-4-2-5-6-8				7-2-8-1-9-6-5-3		
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI				Maks. Puan 14	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI		Maks. Puan 14
					İLERİ+GERİ SAYI MENZİLİ TOPLAM PUANI		Maks. Puan 28

**TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Araştırma Görevlisi Dr. Özgül Karaaslan'a ait "**İki Uçlu Duygudurum Bozukluklu Hastalar ve Birinci Dereceden Yakınlarında Nörokimyasal Değişiklikler ile Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi: Bir Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışması**" adlı çalışma jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Başkan: Prof Dr. Ertuğrul EŞEL
Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza

Üye: Prof Dr. Mustafa BAŞTÜRK
Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza

Üye: Prof. Dr. Mustafa Tayfun TURAN (Danışman)
Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza

Üye: Doç.Dr. Saliha Demirel Özsoy
Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Didem Behice Öztıp
Çocuk Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı

İmza