

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR TİP I BOZUKLUĞU OLAN
ERGENLERDE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE AMİGDALA
HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BİRSEN ŞENTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. F. NESLİHAN İNAL EMİROĞLU**

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR TİP I BOZUKLUĞU OLAN
ERGENLERDE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE AMİGDALA
HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BİRSEN ŞENTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. F. NESLİHAN İNAL EMİROĞLU**

Bu araştırma DEÜ Tıp Fakültesi Rektörlük Bilimsel Araştırmalar Proje Destek
Fonu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi

BİRİNCİ BÖLÜM

1.1.GİRİŞ	1
1.2.AMAÇ	2

İKİNCİ BÖLÜM

2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TERMİNOLOJİ VE TANIMI.....	3
2.2.TARİHÇE.....	4
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.4.DEĞERLENDİRME VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	6
2.4.1.DSM –IV’e Göre Bipolar Bozukluk Ölçütleri.....	6
2.4.1.1.Major Depresif Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri.....	6
2.4.1.2.Manik Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri.....	8
2.4.1.3.Karışık Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri.....	8
2.4.1.4.Hipomanik Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri.....	9
2.4.2.Juvenil Mani Sınıflandırmasında Klinik Fenotipler Sistemine Göre Tanı Ölçütleri.....	9
2.4.2.1.Dar Fenotip.....	10
2.4.2.2.Ara Fenotip.....	10
2.4.2.3.Geniş Fenotip: Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu.....	10

2.4.2.4. Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu Dışlama Ölçütleri.....	11
2.5.KLİNİK GÖRÜNÜM	11
2.6.GİDİŞ VE SONLANIM.....	14
2.7.AYIRICI TANI VE BİRLİKTELİK DURUMLARI.....	15
2.7.1.Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB).....	15
2.7.2.Davranım Bozukluğu.....	17
2.7.3.Şizofreni.....	17
2.7.4.Madde Kötüye Kullanımı	17
2.7.5.Yaygın Gelişimsel Bozukluk.....	17
2.7.6.Anksiyete Bozuklukları.....	17
2.8.ETİYOLOJİ.....	18
2.8.1.Genetik Faktörler.....	18
2.8.2.Kindling (Tutuşma) Teorisi.....	20
2.8.3.Nörotransmitter Kuramları.....	21
2.8.4.Psikososyal Etkenler.....	22
2.8.5.Psikodinamik Etkenler.....	23
2.8.6.Duygusal Düzenlemeye Katılan Nöral Mekanizmalar ve BB Patofizyolojisi....	23
2.8.7.BB’de Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	25
2.8.7.1.BB’de Yapısal MRG Çalışmaları.....	26
2.8.7.2.BB’de Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Çalışmaları.....	30
2.8.7.3.BB’de fMRG Çalışmaları.....	32
2.8.8.AMİGDALA VE BİPOLAR BOZUKLUKTAKİ ÖNEMİ.....	33
2.8.8.1.Amigdala Anatomisi ve Fizyolojisi.....	33
2.8.8.2.Amigdala ile İlgili Yapısal MRG Çalışmaları.....	36
2.8.8.3.Çocuk ve Ergen BB’de Amigdala ile İlgili Yapısal MRG’lerin	
Özeti.....	39
2.8.8.4.BB’de Amigdala ile İlgili fMRG Çalışmaları.....	40
2.9.TEDAVİ.....	41
2.9.1.Duygudurum Düzenleyiciler.....	41
2.9.2.Atipik Antipsikotikler.....	48
2.9.3.Antidepresanlar.....	49
2.9.4.Benzodiazepinler.....	50
2.9.5.EKT.....	50

2.9.6.Bipolar Bozuklukta Stimulan Kullanımı.....	50
2.9.7.Psikososyal Tedaviler.....	51

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1.ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	53
3.2.OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ.....	53
3.2.1.Olgu Grubunda İşleme Ölçütleri.....	54
3.2.2.Olgu Grubunda Dışlama Ölçütleri.....	54
3.2.3.Kontrol Grubunda İşleme Ölçütleri.....	54
3.2.4.Kontrol Grubunda Dışlama Ölçütleri.....	54
3.3.YÖNTEM.....	55
3.4.ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER.....	56
3.4.1.K-SADS P-L (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime Version).....	56
3.4.2.WASH-U-KSADS (Washington University at St.Louis- Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present State and Lifetime)	56
3.4.3.Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ)	57
3.4.4.Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	58
3.4.5.Sosyo Demografik Veri Formu.....	58
3.5.MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ.....	58
3.5.1.Amigdala Hacim Ölçümünde Kullanılan Anatomik Belirleyiciler.....	59
3.6.İSTATİSTİKSEL DEĞERLERNDİRME.....	61

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR.....	62
4.1.OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SOSYO DEMOGRAFİK BULGULARI...62	
4.2.ANNE BABALARIN SOSYO DEMOGRAFİK BULGULARI.....	65
4.2.1.Anne Babaların Yaş, Eğitim Düzeyi ve Mesleklerine Ait Bulgular	65
4.3. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA AİLEDE RUHSAL HASTALIK ÖYKÜSÜ.....	69

4.4.OLGU GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ.....	67
4.5. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA AMİGDALA HACİMLERİ VE AMİGDALA HACİMLERİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK ETKENLER.....	71
4.6.İLAÇ KULLANIMI İLE AMİGDALA HACİMLERİNİN İLİŞKİSİ.....	80

BESİNCİ BÖLÜM

5. TARTIŞMA.....	88
------------------	----

ALTINCI BÖLÜM

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	97
6.1.Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyo Demografik Özellikleri ile İlgili Sonuçlar.....	97
6.2.Olgu Grubunun Özellikleri İle İlgili Sonuçlar.....	97
6.3.Olgu Grubunda Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü İle İlgili Sonuçlar.....	98
6.4.Olgu ve Kontrol Grubunda Amigdala Hacimleri ve Amigdala Hacimleri ile İlişkili Olabilecek Etkenlere İlgili Sonuçlar.....	98

YEDİNCİ BÖLÜM

7. KAYNAKLAR	102
--------------------	-----

SEKİZİNCİ BÖLÜM

8. EKLER.....	120
---------------	-----

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.**Olgu ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı
- Tablo 2.**Olgu ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları ve Standart Sapmaları
- Tablo 3.**Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyoekonomik Duruma Göre Dağılımı
- Tablo 4.**Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyoekonomik Durumu
- Tablo 5.**Olgu ve Kontrol Grubunun Eğitim Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 6.**Olgu ve Kontrol Grubunun Total Zeka Puanları Ortalaması
- Tablo 7.**Annelerin Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı
- Tablo 8.**Babaların Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı
- Tablo 9.**Annelerin Mesleklere Göre Dağılımı
- Tablo 10.**Babaların Mesleklere Göre Dağılımı
- Tablo 11.**Birinci Derecede Akrabalarda Ruhsal Hastalık Öyküsü
- Tablo 12.**İkinci Derecede Akrabalarda Ruhsal Hastalık Öyküsü
- Tablo 13.**Olgu Grubunun Özellikleri
- Tablo 14.**Bir Duygudurum Düzenleyici + Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı
- Tablo 15.**İki Duygudurum Düzenleyici + Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı
- Tablo 16.**Olgu ve Kontrol Grubunun Sağ ve Sol Amigdala Hacimlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 17.**Olgu ve Kontrol Grubunda Kız Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi
- Tablo 18.**Olgu ve Kontrol Grubunda Erkek Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi
- Tablo 19.**Olgu Grubunda Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi
- Tablo 20.**Kontrol Grubunda Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi
- Tablo 21.**Olgu Grubunda Yaş Grupları ve Amigdala Arasındaki İlişki
- Tablo 22.**Olgu ve Kontrol Grubunda On Beş Yaş ve Altı Olanlarda Amigdala Hacimleri
- Tablo 23.**Olgu ve Kontrol Grubunda On Beş Yaş Üzeri Olanlarda Amigdala Hacimleri
- Tablo 24.**Olgu Grubunda İlk Duygudurum Epizodu On Beş Yaş Altı Olanlar ile On Beş Yaş ve Üzeri Olanların Amigdala Hacimlerinin Karşılaştırılması
- Tablo25.**Olgu Grubunda Birinci Derece Akrabalarda Hastalık Olmasının Amigdala Hacimlerine Etkisi
- Tablo26.**Olgu Grubunda İkinci Derecede Akrabalarda Hastalık Olmasının Amigdala Hacimlerine Etkisi
- Tablo 27.**Atak Sayısı ve Amigdala Hacimleri Arasındaki İlişki
- Tablo 28.**Hastalık Süresi ve Amigdala Hacimleri Arasındaki İlişki
- Tablo 29.**Hastalık Süresi ile Amigdala Hacimleri Arasındaki Korelasyon

Tablo 30.İlaç Kullanım Süresi ve Amigdala Hacmi İlişkisi

Tablo 31.Olgu Grubunda Valproik Asit (VPA) Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi

Tablo32.VPA Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 33.Olgu Grubunda Lityum (Li) Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi

Tablo34.Li Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 35.Olgu Grubunda Risperidon Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi

Tablo36.Risperidon Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo37.Olgu Grubunda Bir Duygudurum Düzenleyici (DDD) ve Bir Antipsikotik (AP) Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi

Tablo38.Bir DDD ve Bir AP Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Tablo39.Olgu Grubunda İki DDD ve Bir AP Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi

Tablo 40.İki DDD ve Bir AP Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Ödüle Yönelik Davranışları Düzenleyen Nöral Döngü ile İlişkili Beyin Yapıları ve Dopaminerjik İnnervasyon

Şekil 2.Amigdala ve Komşu Anatomik Yapılar, Koronal Serebral Kesit

Şekil 3.Amigdalanın Koronal, Aksiyal ve Sagittal Planda Görünümü

Şekil 4. Mesial temporal lob; anteriordan posteriora(A- H) koronal MRG kesitleri

KISALTMALAR

BB: Bipolar Bozukluk

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

ŞDDDB: Şiddetli Duygudurum Davranış Düzenleme Bozukluğu

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
NIMH: Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
MDB: Major Depresif Bozukluk
DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
DB: Davranım Bozukluğu
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PFK: Prefrontal Korteks
ACC: Anterior singulat korteks
ÇGDÖ: Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği
YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği
SSGİ: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
EKT: Elektro Konvulsif Tedavi
DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği

TEŞEKKÜR

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Süha Miral'e çok teşekkür ederim.

Kısa bir süre birlikte çalışmış olmama rağmen bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Baykara'ya çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında gösterdiği destek ve yardımları için tez danışmanım Yard. Doç. Dr.F. Neslihan Emiroğlu'na çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Aynur Akay, Doç. Dr. Şahbal Aras, Doç. Dr. Özlem Gencer, Yard. Doç. Dr. Neslihan Emiroğlu, Yard. Doç. Dr. Aylin Özbek, Yard. Doç. Dr. Taner Güvenir, Yard. Doç. Dr. Burak Baykara ve Uzm. Dr. Fatma Varol Taş'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteklerini gördüğüm arkadaşlarım Uzm.Dr. Şermin Yalın, Dr. Seçil İncekaş, Dr. Özlem Doğan, Dr. Enis Sargın, Dr.Nagihan Cevher, Dr. Onur Burak Dursun, Dr Caner Mutlu, Dr. Burcu Serim, Dr.Sibel Nur Avcil, Dr Handan Özek, Dr. Sevay Alşen, Uzm. Dr. Burcu Çakaloz ve Uzm. Dr. Gülşen Ünlü'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında amigdala hacimleri ölçümündeki yardımları için Prof.Dr. Handan Çakmakçı, Dr. Taner Çelik ve Dr. Ahmet Ergin Çapar'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, istatistiksel değerlendirme sırasındaki yardımları için Doç.Dr. Hülya Ellidokuza teşekkür ederim.

Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof.Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof Dr. Ayşegül Özerdem, Doç. Dr. Beyazıt Yemez, Doç. Dr. Yıldız Akvardar, Doç. Dr. Ayşegül Yıldız, Doç Dr. Berna Binnur Akdede, Doç Dr. Elif Onur, Uzm. Dr Halis Ulaş, Uzm.Dr. Mevhibe Tümüklü, Uzm.Dr. Zahide Orhon, Uzm.Dr.Arzu Kitiş, Uzm. Dr. Atıl

Mantar, Dr. Selçuk Şimşek, Dr. Selma Polat, Dr .Ş. Neslihan Gürz Yalçın ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çocuk Nörolojisi rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım Prof Dr. Eray Dirik, Doç. Dr. Semra Kurul ve Uzm. Dr. Uluç Yiş'e, ayrıca tüm pediatri uzman ve asistanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Uzman Psikolog Lalecan İşcanlı, Uzm.Psikolog Neslihan Eminağaoğlu, Uzm. Psikolog Esmahan Orçın, Psikolog Ümit Şahin, Özel Eğitim Uzmanı Aysu Eroğlu, Çocuk Gelişim Uzmanı Oya Kasapçı, Sorumlu Hemşire Emel Çevrim ve tüm hemşire arkadaşlarıma, anabilim dalı sekreterimiz Naciye Özegemen ve poliklinik sekreterimiz Selcan Uluçay ve diğer sekreter arkadaşlara ve ayrıca tüm personele teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, desteklerini hiç esirgemeyen annem ve babama, ayrıca her koşulda benim yanımda olan ve bana destek olan kardeşim Semiha Şentürk'e çok teşekkür ederim.

Manevi desteklerini esirgemeyen, zor günlerimde yanımda olan canlarım İlker Pılan ve Deniz Özbay'a çok teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uzm.Dr.Semra Şentürk İşçen ve Uzm.Dr. Oktay İşçen'e çok teşekkür ederim.

BİPOLAR TIP I BOZUKLUĞU OLAN ERGENLERDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE AMİGDALA HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Birsen Şentürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Bipolar Bozukluk (BB) Tip I tanılı ergenlerde beyin görüntüleme tekniklerinden MRG kullanarak hastalıkla ilgili değişkenlerin amigdala hacimlerine etkisini araştırmak ve amigdala hacim farklılıklarını sağlıklı ergenlerle karşılaştırmaktır.

Yöntem: Olgu grubunu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD’de DSM IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı ile izlenmekte olan ve Mayıs 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD’ye başvurup DSM IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı alan 13-19 yaş arası 17 olgu oluşturmuştur. Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS P-L) ve Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği - Şimdiki Zaman ve Yaşam Boyu (WASH-U-K-SADS) duygulanım modülü ile tüm olguların tanıları kesinleştirilmiştir. Kontrol grubunu, üniversitenin epidemiyolojik kapsama alanından seçilen ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı almayan 13-19 yaş arasındaki 12 ergen oluşturmuştur. Tüm hastaların beyin MRG incelemeleri 1,5 Tesla (Gyrosan Intero, Philips, Netherland) MRG cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda amigdala ölçümleri koronal kesitler üzerinden yapılmış, reformat aksiyel ve sagittal kesitlerde amigdala sınırları kontrol edilmiştir. Sınırları belirlenen seri kesitlerden elle yapılan çizim sonucunda mevcut programdan hacim verisi milimetreküp olarak kaydedilmiştir. Olgular ötimik fazda MRG çekimine alınmıştır. Ötimik fazda olma ölçütü, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile değerlendirilmiştir. Her iki ölçekte puanların 7’nin altında olması ötimik olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Olgu grubu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol amigdala hacimlerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Olgu

grubunda hastalık süresi ile sağ ve sol amigdala hacimlerinin ise negatif korele (sağ amigdala $P=0,026$; sol amigdala $P=0,031$) olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Ergen ve erişkin BB örneklerinde yapısal MRG ile saptanan amigdala hacim farkları; erken başlangıçlı BB ile geç başlangıçlı BB arasındaki altta yatan patofizyoloji farklarını gösteriyor olabilir. Ergenlerdeki amigdala hacminde azalma ya da değişikliğin olmaması gibi sonuçların nedenleri ile ilgili sorulara, daha homojen gruplarda ve ilaçsız olgularda yapılacak yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile daha iyi yanıtlar bulunabilecektir.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, ergen, amigdala, MRG

THE EVALUATION OF AMYGDALA VOLUMES IN ADOLESCENTS WITH BIPOLAR DISORDER TYPE I

Birsen Senturk, M.D *

* Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry

Purpose: The aim of the present study is to investigate whether the variables of the disorder effect amygdala volumes in the adolescents with Bipolar Disorder type I and to compare the possible amygdala volume changes with healthy adolescents.

Method: Seventeen adolescents aged between 13 and 19 with Bipolar Disorder type I according to DSM-IV criteria that either already been followed up or got the diagnosis after their admission to Dokuz Eylül University, Department of Child and Adolescent Psychiatry between May 2008 and October 2008 were included in the study. The diagnosis of all cases was established using K-SADS P-L and affective module of WASH-U-K-SADS. Twelve adolescents between 13 and 19 years old and without any psychiatric diagnosis were included in the healthy control group selected from epidemiologic catchment area of the university. The MRI scans of all participants were made by using an MRI machine with 1.5 Tesla power (Gyroscan Intero, Philips, Netherlands) and standard head coils. The amygdala volumes were

evaluated according to coronal planes and volume boundaries were controlled according to reformatted axial and sagittal planes. After the identification of the limits with serial planes manually, volume variables were recorded in cubic millimeters using the present program. The MRI scans of the cases were made during euthymic phase. The phase of euthymia was defined according to YMRS (Young Mania Rating Scale) and HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) and the scores below 7 were considered as euthymia in both scales.

Findings: The evaluation and comparison of both right and left amygdala volumes between the patient and the control group revealed no significant difference. However in the patient group, negative correlation was found between right and left amygdala volumes and the duration of the disorder (for the right amygdala $P = 0.026$; for the left amygdala $P = 0.031$).

Result: The differences detected in amygdala volumes by structural MRI scans in adolescent and adult Bipolar Disorder samples may reflect underlying pathophysiologic differences between the early onset and the late onset of the disorder. The questions concerning the results of the present study and whether there is a volume decrease in amygdala of the adolescents with Bipolar Disorder or not, need further investigations with structural and functional imaging studies, especially in more homogeneous groups and in drug naive patients.

Key Words: Bipolar disorder, Adolescent, Amygdala, MRI

BİRİNCİ BÖLÜM

1.1. GİRİŞ

Bipolar Bozukluk (BB) çocukluk ve ergenlik döneminde önemli morbiditeye neden olan bir bozukluk olarak tanımlanmaya başlanmıştır (1). Bu hastalığın görünümünde bazı gelişimsel farklılıklar olduğu düşünülmektedir. BB'lu çocuk ve ergenler sıklıkla erişkinlerden daha yüksek oranda karışık ve hızlı döngüler gösterirler (2,3). Geriye dönük çalışmalara göre erişkinlik öncesi başlayan BB; daha sık kronik gidiş, uzamış hastalık süresi ve artmış eş tanılılıkla beraberdir (4,5). BB'lu çocuklar ve ergenlerdeki bu klinik farkların altta yatan etiyoloji ya da gelişimsel farklarla ilişkisi açık değildir (2,3).

Son yıllarda bu hastalıktaki nörobiyolojik etyolojiyi anlamak üzere araştırmalar artmış ve yeni beyin görüntüleme yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (6). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bunlardan biridir. MRG, manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrast çözümü gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir (7). Bu nedenlerle santral sinir sistemini görüntülemeye elverişli bir tekniktir.

Yapısal MRG çalışmalarına göre BB'li çocuklarda prefrontal beyaz cevher yolları yanısıra anterior singulat, ventral prefrontal korteks, süperior temporal girus, amigdala, hipokampus ve putamen anormaliteleri gösterilmiştir. Bu bulgulardan prefrontal korteks, süperior temporal girus ve putamen hacimlerindeki artış BB'li erişkinlerdeki bulgularla uyumludur. Bununla birlikte, erişkinlerde amigdala büyük ya da küçük bulunmakta iken yalnızca BB'li çocuklarda ve ergenlerde daha küçük amigdala hacimleri bildirilmektedir (8, 9). Pfeifer ve arkadaşları (2008), çocuk ve ergenlerdeki amigdala hacimleri ile ilgili yapısal MRG çalışmalarının meta analizini yapmışlardır. Bu meta analizde, çocuk ve ergen BB olanlarda sağlıklı kontrollere göre, amigdala hacimlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu, BB olan erişkinlerde ise amigdala hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır (10).

Amigdala genel bir tanımı ile uygun davranışsal yanıtların programlanmasında rol oynayan bir limbik sistem bölümüdür. Başta koku, iştme, görme ve somatosensorial duyular olmak üzere tüm duylardan efferentler alan amigdala, kişinin o andaki konumunu gören “limbik sistem penceresi” gibi de işlem görür. Duygudurumların (neşe, heyecan, öfke, üzüntü, öfke v.b.) oluşması-algılanmasının singulat girus ve orbitofrontal korteks tarafından sağlandığı, dışa vurulmasının (gülme, ağlama, hiddet, v.b.) ise hipotalamus ve amigdala tarafından gerçekleştirildiği kabul edilmektedir (8).

Pediyatrik yaş grubu majör depresyon, obsesif- kompulsif bozukluk, BB hastalarında yapılan amigdala hacmi ölçen yapısal MRG çalışmalarında amigdala hacimlerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır (9, 11). Fonksiyonel MRG (fMRG) çalışmalarında BB tip I olan çocukların ürkütücü ve saldırgan yüzlere yanıt olarak, kontrol grubuna göre daha fazla amigdala aktivasyonu gösterdikleri saptanmıştır(12). Bir başka fMRG çalışmasında ise mutlu ve kızgın yüzlerde daha fazla amigdala aktivasyonuna rastlanmıştır (13).

Önceki yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarına göre amigdalanın BB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı kesin görünmektedir. Ancak çalışmalardan gelen çelişkili bulgular amigdalanın BB patofizyolojisindeki ne tür bir rolü olduğunu belirlemek için yeterli değildir. BB'li çocuk ve ergenlerdeki görüntüleme çalışmaları azdır ve az sayıda olgu ile yapılmıştır (14). Mevcut bilgilerin ışığında BB'li çocuk ve ergenlerde amigdalanın yaşa özgü yapısal MRG anormalitelerinin saptanması hastalığın gelişimsel etiyojisine ışık tutacaktır. Bu nedenle daha ileri incelemeye yönelik beyin görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır (15).

1.2. AMAC

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız; BB Tip I tanılı ergenlerde beyin görüntüleme tekniklerinden yapısal MRG kullanarak hastalıkla ilgili değişkenlerin amigdala hacimlerine etkisini araştırmak ve amigdala hacim farklılıklarını sağlıklı ergenlerle karşılaştırmaktır. Çalışmada BB'li ergenlerin daha küçük amigdala hacmine sahip olacakları hipotezini öne sürmekteyiz.

İKİNCİ BÖLÜM

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TERMİNOLOJİ VE TANIMI

BB’u tanımlayabilmek için öncelikle duygudurum terimleri ve tanımlarını gözden geçirmek gerekmektedir.

Duygulanım (Affekt): Zihinsel bir sunuma eşlik eden, neşe, üzüntü, öfke, kin, nefret, korku, bunaltı gibi duygusal tepkilerin yaşanması anlaşılır (16,17).

Duygudurum (Emosyon): Duygulanımın bilinçli kavranması ve otonomik-davranışsal olarak dışa vurulmasıdır (16).

Duygudurum (Mood, Mizaç): Tüm psişik yaşamı kapsayabilecek bir şiddet, yaygınlık ve kalıcılığa ulaşmış duygudurumu anlatır (16).

İnsanda duygudurumdaki değişimler 4 ana başlık altında sınıflandırılabilir; normal duygudurum, yükselmiş duygudurum, çökkün duygudurum ve sıkıntılı, tedirgin duygudurum (17). İnsanlar olayları tepkisel duygudurum dalgalanmaları ile yaşarlar. Yaşam olaylarından etkilenme derecesi bireyden bireye ve aynı bireyde farklı zamanlarda değişkenlik gösterir. Kişi duygudurum ve duygulanımını az ya da çok kontrol edebilir. Duygudurum bozuklukları ise bu kontrolün kaybı ve bozulması ile karakterizedir. Bu durumda karşılaştırmada birinci ölçüt bireyin, kendi normal, yani o zamana kadarki davranış çizgisi ile olmalıdır. İkinci ölçüt o kişinin işlevselliğini ne kadar bozduğudur (16).

Yükselmiş duyguduruma sahip hastalar (mani gibi), aşırı neşeli, bazen de öfkeli, coşkulu bir duygudurum içinde azalmış uyku, artmış benlik saygısı, büyüklük duyguları ve sanrıları, konuşmada hızlanma, aşırı hareketlilik gibi özelliklere sahip olabilirler (17). Çökkün duyguduruma sahip hastalar (depresyon gibi), enerji ve ilgi kaybı, suçluluk hissi, odaklanma güçlüğü, iştah kaybı ve özkıyım düşüncelerine sahip olabilirler (16).

BB’ler en az bir manik, hipomanik ya da karma atakla seyrederek. Bu bozukluklara bipolar denmesinin nedeni hastalığın gidişi sırasında depresyon ataklarının da görülebilmesidir (18).

2.2.TARİHCE

Melankoli ve mani terimlerini ilk kez kullanan kişi Hipokrat (M.Ö. 460-357) olmuştur. Eski Yunan medeniyetinde M.S. 1.yüzyılda Soranus, yükselmiş duygudurumu ile melankolinin bağlantısını bildirmiş, mani ve melankoliyi ataklar halinde seyreden tek bir hastalık olarak tanımlamıştır (19).

17.yüzyılda Falret'in "döngülü ruh hastalığı" ve Balliarger'in "çifte biçimli ruh hastalığı" kavramları ile mani ve melankolinin bağlantısı tekrar ilgi çekmiştir (19). 1899'da Krapelin "Psikiyatri Ders Kitabı"nda manik ve depresif durumları aynı hastalık altında toplamıştır (16). Krapelin 1921'de prepubertal çocuklarda mani bulunabileceğini ve puberte başında mani görülme olasılığının daha yüksek olacağını öne sürmüştür. 900 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %0.4'ünde başlangıç yaşının 10'dan önce olduğunu bulmuştur. Krapelin ayrıca 5 yaşında manik tabloda bir erkek çocuğu bildirmiştir (20).

Anthony ve Scott'un (1960) yapmış olduğu çalışmada mani olarak bilinen 60 çocuk gözden geçirilmiş ve yalnızca 3 çocuk kendi ölçütlerine göre mani olarak tanımlanmıştır. Anthony ve Scott'un ölçütleri; Kraepelin (1921), Bluer (1934) ve Mayer (1952) tanımlarına uygun psikiyatrik tablo, ailesel mani öyküsü, hem siklotimi (ya da sporadik mani) hem depresif patlamalar, iki ya da daha fazla benzer döngü, difazik örüntü, endojen orjin, yatan hastalarda ağır sedasyon ve hastanın Elektro Konvulsif Tedavi (EKT) ile izlenmiş olması, kişilikte gözlemlenen anormallik, şizofreni ya da organik neden bulunmayışı, geriye dönük değil şu anki değerlendirmelerle tanıya gidilmesidir (21).

1976'da aslen çocuk nörologları olan Weinberg ve Brumberck, çocuklarda mani ölçütlerini yeniden düzenlemişlerdir. Bu ölçütler: (A) öforik ya da iritabl duygudurum, (B) aşağıdaki altı ölçütten üç ya da daha fazlasının bulunmasıdır; hiperaktif girişken davranış, artmış konuşma, fikir uçuşması, grandiyozite, azalmış uyku ya da anormal uyku paterni, distraktibiledir. Mani denebilmesi için belirtilerin en az bir ay sürmesi gerekmektedir (22, 23).

1983'te Lowe ve Kohen tarafından çocuk ve ergende üç uygun model öne sürülmüştür. Bunlar; genotip ve fenotipi erişkine benzer model, genotipi erişkine

benzer ancak fenotipi farklı model, fenotipi erişkine benzer ancak genotipi farklı model olarak bildirilmiştir (24). 1983'te Carlson, dokuz yaşından küçük manik çocuklarda irritabilite, duygudurum labilitesinin daha yaygın olduğunu, dokuz yaşından büyüklerde ise öfori, coşkusal yükselme, paranoya ve grandiyöz sanrılarının daha yaygın görüldüğünü bildirmiştir (24).

1980'de DSM -III ve 1987'de DSM-III- R sınıflandırmaları kullanıma girmiştir, ancak bu ölçütler erişkinlere özgü olduğu için ancak yaşa ve gelişimsel döneme özgü uyarlamalarla çocuklarda kullanılabilmiştir. Bununla birlikte DSM-III-R'de yedi günlük sürenin tanımlanması önemlidir. DSM-III-R ölçütleri erken başlangıçlı manide kullanıldığında mani atlanabilmiştir. DSM-IV ile yedi gün ölçütü tekrar düzenlenmiş ve şiddetin gerekliliği eklenmiştir (25).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ:

Kraepelin 10 yaşından önce tanımlanabilen BB tablosunun %0.3 ila 0.5 oranında görüldüğünü, yaşam boyu yaygınlığın %0.8 oranında olduğunu ifade etmiştir (15, 26). Kesin tanı konmuş erişkin hastalara hastalığın başlangıç yaşı sorulduğunda; %0.5'i 5-9 yaş arası, %7.5'i 10-14 yaşları arasında olarak bildirmiştir (14).

Son çalışmalarda BB'nin çocuklarda ve yetişkinlerdeki epidemiyolojik verileri farklıdır. BB Tip I erişkinlerdeki prevalansı % 1,2- 1,6 arasında iken ergenlerde % 0,1, BB Tip II erişkinlerde %4 ergenlerde %1, Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) BB erişkinlerde %6, ergenlerde %5,7 olarak bildirilmiştir (26,27). Ön ergenlerdeki duygudurum bozuklukları epidemiyolojisi ile ilgili tek önemli çalışma; Brotman ve arkadaşlarının (2006) yaptığı "Great Smoky Mountain" olarak da adlandırılan çalışmadır. Bu çalışmada BB 13 yaş altında hiç rastlanamazken, Şiddetli Duygu Davranış Düzenleme Bozukluğu (ŞDDDB)'nin yaşam boyu prevalansı 9-19 yaş arasında %3,3 bulunmuştur (28).

Rende ve arkadaşlarının (2007) BB olan gençlerde klinik özellikler ve gidişe baktıkları büyük örneklemlerinde (COBY çalışması); olgular çocukluk çağı başlangıçlı 12 yaşın altında olan grup, BB 12 yaşın altında başlayan ve şu an ≥ 12 yaş olan grup, BB başlangıcı ≥ 12 yaş olan ve şu an ≥ 12 yaş olan grup olmak üzere üç

gruba ayrılmış. Bu üç grup içinde BB Tip I (%65,5) ve BB Tip II (%11,8) en fazla geç ergenlik başlangıçlı grupta, BB BTA(%43,8) ise en fazla çocukluk çağı başlangıçlı BB grubunda görülmüştür (29).

2.4. DEĞERLENDİRME VE KLİNİK ÖZELLİKLER:

Çocuk ve ergenlerde, günümüzde diğer ruhsal bozukluklarda olduğu gibi, iki uçlu bozukluk tanısı da DSM-IV ve ICD-10'a göre konmaktadır. Erişkinler göz önüne alınarak ortaya çıkarılmış olan bu tanı sistemlerinde, çocuk ve ergenlerin ruhsal bozukluklarını tanımlayan ölçütler tartışmalıdır (19).

2.4. 1. DSM-IV'e Göre Bipolar Bozukluk Ölçütleri

Bipolar I Bozukluğu: Bir ya da birden fazla manik ya da karışık atakla belirlidir, genellikle majör depresif ataklar eşlik eder.

Bipolar II Bozukluğu: Bir ya da birden fazla majör depresif atak yanı sıra en az bir hipomanik atak olması ile belirlidir.

Siklotimik Bozukluk: En az 2 yıl süreyle bir manik atağın, tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif atağın tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerim olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir.

BTA BB Bozukluk: Tanımlanan özgül bipolar bozukluklardan herhangi biri için tanı ölçütlerini karşılamayan bipolar özellikler gösteren bozuklukları (ya da yetersiz ya da çelişkili bilgilerin olduğu bipolar belirtileri) kapsar (25).

Duygudurum Atakları; Majör Depresif Atak, Manik Atak, Karışık Atak, Hipomanik Atak olarak adlandırılır (16).

2.4. 1. 1Majör Depresif Atak için DSM-IV Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin ya da daha fazlasının bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

(1) ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. **Not:** Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk almıyor olma.

(3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. **Not:** Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması.

(4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması

(5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması

(6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

(8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık

(9) yineleyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir Karışık Atak tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

2.4. 1. 2 Manik Atak için DSM-IV Tanı Ölçütleri

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

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

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma

(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 dikkat önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)

(6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

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

C. Bu belirtiler Karışık Atak tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

E. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.4. 1. 3 Karışık Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri

A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik Atak hem de bir Majör Depresif Atak 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 denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.4. 1. 4 Hipomanik Atak DSM-IV Tanı Ölçütleri

A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, günboyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

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

- (1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
- (2) uyku gereksiniminde azalma
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
- (4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
- (5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı)
- (6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
- (7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu atak sırasında, kişinin belirti olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevselliğinde belirgin bir değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.

E. Bu atak, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.4.2. Juvenil Mani Sınıflandırmasında Klinik Fenotipler Sistemine Göre Tanı Ölçütleri

Çocuk ve ergenlerdeki BB ve erişkinlerdeki BB arasında gelişimsel özellikler nedeniyle farklılıklar vardır. Bu nedenle bazı araştırmacılar DSM-IV ölçütlerinin

çocuklar için yeniden düzenlenmesini önermişlerdir. Çocuklar için özellikle birbirinden ayrı döngülerin olduğu ve döngü sürelerinin (mani için 7 gün, hipomani için 4 gün) değiştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (30).

Daha sonraki yıllarda araştırmacılar çocuk ve ergenlerde en uygun tanıyı koyabilmek ve bu karmaşayı çözebilmek için fenotipler sistemini öne sürmüşlerdir. Bu fenotipler sistemi aşağıdaki gibidir (31).

2.4.2.1. Dar Fenotip

- DSM-IV ölçütlerini tam karşılar, artmış duygulanım ve/veya grandiyozite gibi işaret belirtileri mevcuttur.
- Süre ölçütü mevcuttur (mani için 7 gün, hipomani için 4 gün).
- DSM-IV A ölçütü ile birlikte giden B ölçütü (distraktibiliteye eslik eden artmış duygulanım)
- Uyku için azalmış ihtiyaç insomniadan farklıdır.
- Zayıf yargılama tek başına mani ölçütü değildir, artmış amaca yönelik aktivite ve zarar verici sonuçları olabilecek zevk veren eylemlerle beraber bulunmalıdır.

2.4.2.2. Ara fenotip

- (Hipo)Mani BTA

Çocuk dar fenotip özelliklerini karşılamakla beraber (hipo)manik döngüleri 1-3 gün arasındadır.

- Irritabl (hipo)mani

Çocuk DSM-IV (hipo)mani ölçütlerini artmış duygulanım yerine irritabl duygudurumla karşılamaktadır. Çocuğun irritabilitesi süre ölçütünü karşılayan ayrı döngülerde ortaya çıkar.

2.4.2.3. Geniş fenotip: Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu

- Yaş 7-17, belirtiler 12 yaş öncesi mevcuttur.
- Anormal duygudurum, özellikle öfke ve/veya üzüntü çevre tarafından fark edilen şiddette ve günün en az yarısında mevcuttur.
- Aşırı uyarılmışlık; aşağıdaki belirtilerden en az 3'ü mevcuttur.

- İnsomnia, ajitasyon, distraktibilite, yarışan düşünceler ya da fikir uçuşması, baskılı konuşma ve girişkenlik.

- Akranları ile karşılaştırıldığında olumsuz çevresel uyaranlara aşırı tepki (yaşa ve duruma uygunsuz), uzamış öfke nöbetleri, etrafa öfke ve saldırganlık en azından son 4 haftada ve haftada en az 3 kez olması gerekir.

- Önceki sayılan 3 maddedeki belirtilerin 12 aydır mevcut olması, 2 aydan uzun belirtisiz dönem olmaması gerekmektedir.

- Şiddetli belirtiler en az tek alanda, ılımlı belirtiler (distraktibilite, girişkenlik) ikinci bir alanda olmalıdır. (alanlar: ev, okul ve akranlarla ilişki).

2.4.2.4. Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu, Dışlama Ölçütleri

- Kardinal mani belirtisi olan çocuklar; (artmış, yükselmiş duygulanım, grandiyozite ya da şişmiş benlik algısı, döngüsel uykuya ihtiyaç azalması)

- Belirtiler ayrı periyotlarda 4 günden uzun sürüyorsa

- Şizofreni, şizofreniform, şizoafektif bzk, Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB), Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ölçütlerini karşılıyorsa

- Son 3 ayda madde kullanımı varsa

- IQ<80 ise

- Belirtiler bir ilaç kötüye kullanımı ya da nörolojik bir duruma bağlı ise tanı dışlanır (32).

2.5. KLİNİK GÖRÜNÜM

BB tanı ölçütleri erişkinlerden çocuklara uyarlandığı için bir karmaşa mevcuttur. Bu nedenle çocuk ve ergenlerde BB tanısı sıklıkla atlanmakta ya da gereksiz tanı konulmaktadır (19). Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) fenomenoloji çalışmasında 1995-1998 yılları arasında başlayan çocuk ve ergen BB'lerin % 6,3'ünün tip I tanı ölçütlerine tamamen uyduğu saptanmıştır (32). Çocukluk çağı BB ciddi ve kronik gidişli bir bozukluktur. Karışık ve hızlı döngü özellikleri erişkindeki döngüsellığe göre ön plandadır. Hızlı döngülük ve kronik gidiş

özellikleri erişkindeki ciddi gidişli ve tedaviye dirençli BB'ye benzer bir klinik tablo göstermektedir (33).

Yaygın olan bir başka görüşe göre çocuklarda en sık görülen iki uçlu bozukluk uzun süreli, hızlı döngülü ve karma mani ile kendini gösteren tablodur. Bu nedenle tablo atipik olarak değerlendirilebilir; çünkü tabloya iritabilite hakimdir. İritabilite süreklidir, ileri derecededir ve şiddet davranışları içerebilir. Döngüler yılda 365'e ulaşan sayıda ultradian olabilir (19). İritabilite en sık belirtidir ancak sanılanın aksine patognomonik değildir (34).

BB olan çocuklarda erişkinlere benzer olarak yükselmiş duygudurum, grandiozite ve uyku ihtiyacında azalma, hiperseksüel davranışlar, düşünce hızlanması görülür, ancak çocuklar bunu erişkinlerden farklı şekillerde ifade ederler. Çocukluk çağı gelişimsel dönemlere özgü davranışlarla patolojik bulguları ayırt etmek gerekir (19). BB doğasında gelişimsel ve sosyal sınırlara uygun olmayan çocuk davranışları görülebilir. Bunlar okul devamsızlığı, fikir uçuşması, tehlikeli oyunlar ve uygunsuz artmış seksüel aktivitedir (35).

Manik çocukların azalmış uyku miktarı da çoğunlukla uyku öncesi aşırı aktiviteye bağlı olabilir. Odalarını tekrar tekrar düzenleme gibi amaca yönelik etkinlikte artış görülebilir. Hızlı konuşma hemen tüm yaş gruplarında benzerdir ve durdurmak güç olabilir. Düşünce akışında hızlanma da çocuk ve ergenlerde tipiktir. Fikir uçuşması da erişkinlere benzerdir ancak içerik yaşa özgüdür (2). Çocuklarda hiperseksüel cinsellik içeren küfürlü konuşma, cinselliğe ilişkin uygunsuz söz ve davranışlar, aşırı masturbasyon, ergenlerde ise sık partner değiştirme şeklinde olabilir(2). Çevredeki ufak karışıklık bile manik çocukta belirgin distraktibilite yaratabilir. Yaşa özgü davranışlarda tehlike düzeyi yüksek, zevk veren aktiviteler belirginleşir. Tüm yaş gruplarında aşırı cesaret ve meydan okuma çok yaygındır. Ergenlerde hızlı araba kullanma, çocuklarda ise pencereden atlayabilecekleri, ağaçların ve çatıların üzerinden uçabilecekleri inançları olabilir (2).

Grandiozite, psikomotor ajitasyon ve rahat, bulaşkan davranış gibi önemli manik belirtileri diğer yaygın çocukluk çağı özelliklerinden ayırt etmek gerekir. Övünme, hayali oyun, aşırı hareketlilik ve çocuksu patavatsızlık çocuklarda görülebilen mani ile karıştırılabilecek dönem özellikleridir (35). Küçük çocuklarda klinik görünüm genellikle yıkıcı davranışlar, huysuzluk, gece geç yatma,

impulsivite, hiperaktivite ve odaklanma güçlüğüdür. Ayrıca dikkat süresinde kısalık, düşük engellenme eşiği, patlayıcı öfke nöbetleri, depresyon ve azalmış okul performansı da tanımlanmıştır (36).

BB'de döngü ile birlikte olan çeşitli örüntüleri ve fazları tanımak önemlidir(37). Ergenlerde görülen majör depresyon ataklarındaki hangi belirtilerin ileride BB gelişmesinde rol oynayabileceği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bunun için risk faktörleri şunlardır; depresif döngünün hızlı başlaması, psikomotor retardasyon ve psikotik özellikler içermesi, aile öyküsünde duygudurum bozukluğu olması (özellikle BB) , antidepresanlarla tedavi sonrası mani ya da hipomani öyküsünün olmasıdır (38).

Bazı araştırmacılar, manik ergenlerde, psikotik belirtiler, duygudurumla uyumlu olmayan hallüsinasyonlar, düşünce bozukluğu, duygu durum dalgalanmaları, şiddetli davranım bozukluğu gibi belirtilerin, ağırlaşmış belirtiler olduğunu öne sürmüşlerdir (38,39). Bu değişken görünüm, onlu yaşlardaki gençlerde BB atlanmasına yol açabilir ve çoğunlukla şizofreni ile karışabilir (38,39).

BB Tip II tanısı koyabilmek için, çocuk ya da ergen majör depresif atak geçirirse, dikkatli bir öyküyle hipomani dönemleri olup olmadığı saptanmalıdır. Depresif ve hipomanik belirtiler çok hafif olduğu zaman, siklotimi tanısı koymak da zor olmaktadır (19). Bu tartışmaların ışığında, çocuklarda BTA BB'nin en büyük grubu oluşturduğu görülmektedir (40).

Tanı ölçütlerine ilişkin gereksinime yönelik 27.04.2000 tarihinde NIMH'de konunun uzmanları ile bir yuvarlak masa tartışması düzenlenmiştir. Bu toplantıda klinisyenlerin ortak görüşü çocukların DSM IV tanı ölçütlerini tam olarak karşılayanlar ve karşılamayanlar olarak iki bölüme ayrılmasıdır. DSM IV tanı ölçütlerini tam olarak karşılamayanlar BB belirtileri ve belirgin işlevsel bozulma ile giden duygudurum bozukluğu göstermektedir. Bu grup BTA BB kategorisinde incelenmektedir. Tüm bu nedenlerle paneldeki uzmanlar çocukluk manisinin "geniş" ve "dar" fenotipler olarak tanımlanmasının bu çocukların incelenmesi ve izlenmesini kolaylaştıracağı görüşünü öne sürmüşlerdir (41).

Bu sisteme göre 4 fenotip belirlenmiştir. İlk fenotipteki (dar fenotip) çocuklar erişkinlere oldukça benzer tabloda bulunmaktadır. Bunu izleyen iki ara fenotip tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi (hipo)mani BTA olarak tanımlanmaktadır, bu

gruptaki çocuklar dar fenotip özelliklerini karşılamakla beraber döngü süreleri 1 ila 3 gün arasındadır. Diğer ara fenotip ise iritabl (hipo)mani olarak isimlendirilmiştir. Ergenlik öncesi DSM IV tanı ölçütlerindeki artmış duygulanım yerine çabuk öfkelenme veya dolup taşma geçmektedir. Dördüncü fenotip ise geniş fenotip olarak adlandırılmıştır. Bu fenotipdeki hastalar süreğen ve döngüsel olmayan bir gidişe sahip olup (hipo)maninin tanı koyduran çekirdek belirtilerini taşımayabilirler. Geniş fenotipteki çocuklar olumsuz uyarana şiddetli öfke şeklinde aşırı tepkisellik ve aşırı uyarılmışlık belirtilerini (motor aşırı hareketlilik, dikkat dağınıklığı vb gibi) içermektedirler. Ayrıca anormal duygudurum olarak adlandırılan ve öfke ve üzüntü arasında değişen süreğen hal en az iki işlevsellik alanında sorun oluşturmaktadır. Bu fenotipte döngüsel seyreden anormal artmış duyguduruma eşlik eden grandiyozite ve azalmış uyku ihtiyacı gibi ölçütler yoktur. Azalmış uyku ihtiyacı, madde kullanımı, başlangıç insomniası sık görülen özgün olmayan durumlarından dolayı dışlanmıştır. Bu fenotip özellikle ergenlik öncesi manisinde görülen karışık ve döngüsel olmayan belirtilere bir tanımlama getirmeyi amaçlamıştır (31).

2.6. GİDİŞ VE SONLANIM

Çocuk ve ergenlerdeki BB'nin erişkinlikteki gidişi ile ilgili veriler için uzunlamasına yapılan çalışmalar gerekiyorsa da erişkin çalışmalarının bu konu üzerine bazı ilginç bulguları vardır. Buna göre BB'nin 12 aylık izlem ve yaşam boyu izlem oranlarının benzerliği, bu durum bir kez oluşunca, kronik olarak devam ettiğini düşündürebilir. Geller ve arkadaşlarının (2001), prepubertal BB olan çocuklardaki iki yıllık izlem çalışmasının sonuçlarına göre; prepubertal BB olanlarda görülen kronikleşme ve relaps oranlarının yüksekliği, karışık mani, sürekli döngü ve psikoz olan erişkinlerde bildirilen kronik gidiş ve kötü sonuçlar ile uyumludur (42).

Strober ve arkadaşları (1995), BB olan 54 ergen hastayı beş yıl süreyle izlemişlerdir. Bu izlem sonucunda hastaların %4'ünde belirtilerin sürdüğünü, %44'ünde hastalığın major depresyon ya da mani atağı şeklinde yineleme gösterdiğini, %21'inde ise iki ya da daha fazla atak görüldüğünü belirtmişlerdir (42).

Findling ve arkadaşlarının(2003) yaptığı çalışmada ise; hastalığın ilk yıllarında ataklar arasındaki iyilik dönemlerinin daha uzun olduğu, yıllar geçtikçe bu sürenin

kısaltıldığı, atakların birbiri için tetikleyici rol oynadığı ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın şiddetinin artarak devam ettiği bulunmuştur(19).

Lewinsohn ve ark. 2000 yılında yaptığı izlem çalışmasında; randomize seçilmiş 1507 kişilik toplum örnekleme ile ergenlik dönemi boyunca iki kez görüşülmüş, bunların içinden 893 kişi ile de 24 yaşında tekrar görüşülmüştür. Birbiriyle karşılaştırılan beş grup; 17 BB, 48 BB BTA (irritabilite/yükselmiş duygudurum ve diğer mani belirtilerinden biri olan grup), 275 Major Depresif Bozukluk (MDB), 49 yıkıcı davranış bozuklukları, 307 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarında; MDB tanısı alan ergenlerin 24 yaşında %1'den azı BB'ye dönüşmüştür. Ergenlikte BB insidansı 19-23 yaşları arasında artmıştır. BB BTA grubu olanlarda erişkinlikte antisosyal ve borderline belirtiler açısından artış gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BB ve BB BTA grubunda psikososyal fonksiyonlarda bozulma oranı ve tedavi gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır. BB BTA olan ergenlerde genç erişkinlikte MDB ve anksiyete bozukluğu oranlarında artış gözlenmiştir. BB BTA grubunda artmış komorbidite ve işlevsellikte bozulma görülmesine rağmen 4 yıllık izlemde maniyeye dönüşüm gözlenmemiştir (43).

Brotman ve ark. 2006'da yaptığı çalışmada izlem çalışmasında ŞDDDB ölçütlerini ergenlik döneminde karşılayanlarda (yaş ort. 10,6±1,4) ŞDDDB tanısını karşılamayanlara göre, genç erişkinlik döneminde (yaş ort. 18,3±2,1) depresyon tanısı alma oranı anlamlı olarak artmıştır. Yine bu çalışmanın bulgularında 13 yaş altındaki gençlerde mani görülmemiştir ve ŞDDDB çok yüksek oranda(%3,3) saptanmıştır (28).

2.7. AYIRICI TANI VE BİRLİKTELİK DURUMLARI

2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Çocukluk ve ergenlik çağı BB'da ayırıcı tanı ve birliktelik durumları çoğu zaman üst üste binmekte, tabloyu karmaşıktırarak tanı koymayı zorlaştırmaktadır (19). BB en sık birlikte görüldüğü durumlar; DEHB, KOKGB (Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu), DB (Davranım Bozukluğu), Anksiyete Bozuklukları, Madde Kötüye Kullanımıdır.

Ayırıcı tanıda çocuk ve ergen BB ile en sık karışan bozukluk DEHB' dir. Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda, BB olan hastalarda DEHB oranları %60-90 arasında değişmektedir. Çocukluk BB ile DEHB belirtilerinin örtüşmesi tanısal karmaşa kaynağıdır. Örneğin DSM-IV-TR'nin metin düzeltmesindeki manik atak tanısı ile ilgili yedi ölçütten üçü DEHB'nin tanı ölçütleri ile paylaşılır. Bunlar; dikkat dağınıklığı (distraktibilite), motor hiperaktivite ve aşırı konuşkan olmadır. BB belirtilerinden uyku ihtiyacında azalma, hiperseksüalite, yükselmiş duygudurum, DEHB'den ayırt ettirici belirtiler olarak öne sürülmüştür (19).

DEHB ve mani tanısında sayılan belirtilerin iki kez kullanımından kaçınmak için, DEHB ve çocukluk manisi arasındaki birlikteliği değerlendirmede, örtüşen tanı ölçütlerinin düzeltilmesinde iki farklı teknik kullanılır. Çıkarma yöntemine göre, tanı koyarken örtüşen belirtiler, ölçütler arasında sayılmaz. Oransal yöntemine göre, örtüşen belirtiler sayılmaz ancak tanısal eşik orijinal belirtiler için gerekli olan ölçütlerin oranında düşürülür (42).

Biederman ve arkadaşlarının (1996) yaptığı çalışmada: BB olan çocukların çıkarma yöntemi ile %48'i BB tanı ölçütlerini karşılamıştır; oransal yöntemine göre ise bu oran %69'dur. BB olan çocukların % 89'u çıkarma yöntemi ile DEHB tanısını tam olarak karşılamışlardır; bu oran, oransal yöntemine göre %93'tür. Bu bulgular bir araya getirildiğinde, DEHB ve çocukluk manisi arasındaki eş tanı, iki bozukluğun, paylaştığı ölçütler yüzünden oluşan, yöntemsel bir hata değildir (45). Weller ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı çalışmada; birincil bozukluk mani ise %91'inde DEHB, birincil bozukluk DEHB ise %23'ünde BB olduğu gösterilmiştir (42,44)

DEHB tanısının birlikteliği gelişimsel döneme göre de değişmektedir. Rende ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında çocukluk çağı başlangıçlı BB grubu (%73,4) ve erken ergenlik başlangıçlı BB grubunda (%67,6) geç ergenlik başlangıçlı BB grubuna (%26,4) göre DEHB birlikteliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (29). DEHB ve BB arasında karşılıklı genetik ve ailesel bir bağlantı olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır. DEHB olan kişilerin yakınlarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BB riski iki kat fazladır, yine normal kontrol olgularına kıyasla BB anababaların çocuklarında DEHB oranının üç kat fazla olduğu saptanmıştır (45).

BB olan anababaların çocuklarında, duygudurum bozuklukları ve DEHB eşik altı ve üstü belirtilerini değerlendirmeye yönelik bir çalışmada, çocukların sağlıklı

kontrollere kıyasla yüksek oranda DEHB belirtileri gösterdikleri saptanmış ve bu belirtilerin gelişimsel döneme özgü öncüller olabilecekleri üzerinde durulmuştur (46).

2.7.2. DB

Maria Kovacs ve arkadaşları, kliniğe başvuran ve BB olan gençlerin oluşturduğu bir örnekleme, DB oranını %69 olarak bildirmişlerdir ve DB eş tanısının BB'un gidişinin daha kötü olacağını habercisi olduğunu göstermişlerdir (47). İrritabilite, tepkisellik hem DB hem de BB'ta vardır. BB'da bu belirtiler ani başlar, ani iniş çıkışlar gösterir, DB'da ise sürekli ve progresif olarak artar (19). DB'da manide olduğu gibi psikotik belirtiler, fikir uçuşmaları yoktur. DB olan çocuk BB'den farklı olarak başkalarına zarar verme eğilimi göstermektedir ve davranışlarından dolayı pişmanlık duymaz (20).

Rende ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında DB, çocukluk çağı başlangıçlı BB grubuna(%6,8) göre, erken ergenlik (%15,5) ve geç ergenlik başlangıçlı BB grubunda (%19,1) daha sık görülmüştür (29).

2.7.3. Şizofreni

Büyük yaştaki ergenlerde görülen BB'de %50 oranında duygu durumuna uygun olmayan sanrı ve varsanılar görülebilir. Böyle vakaları erken başlangıçlı şizofreniden ayırt etmek gerekir (16). Şizofreni sinsi başlangıçlıdır, prodromal dönem içerir ve çoğunlukla ailede şizofreni öyküsü bulunmaktadır (20).

2.7.4. Madde Kötüye Kullanımı

Madde kötüye kullanımında dizinhibisyon, aşırı davranışlar olabilir, bunları dikkate almak gerekir. BB ve Madde Kötüye Kullanımı birlikteliği ergenlerde daha fazladır (47). Madde kötüye kullanım riski ergenlikte başlayan BB'ta çocuklukta başlayana göre 8.8 kat daha fazladır (47).

2.7.5. Yaygın Gelişimsel Bozukluk

BB, YGB (Yaygın gelişimsel Bozukluk) ile birlikte de sık görülür. Özellikle Asperger Bozukluğu ile birlikte görülme sıklığı %11 olarak bulunmuştur. İrritabilite, duygu durum labilitesi ve agresyon bazı durumlarda YGB'de görülebilir ve maniyle karışabilir (19).

2.7.6. Anksiyete Bozuklukları

Beş ile onsekiz yaşları arasındaki BB'de %19 oranında Panik Bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bu grupta psikotik belirtiler ve intihar düşüncelerinin daha sık olduğu tespit edilmiştir (48). Rende ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında anksiyete bozukluğu (ayrılma anksiyetesi bozukluğu, sosyal fobi, yaygın anksiyete bzk., obsesif kompulsif bzk., panik bzk., travma sonrası stres bzk.) oranı erken ergenlikte başlayan BB grubunda % 46,3, çocukluk çağı başlangıçlı BB grubunda %38,0, geç ergenlik başlangıçlı BB grubunda ise %31,8 olarak saptanmıştır (29).

2.8. ETİYOLOJİ

2.8.1. Genetik Faktörler

BB'nin kalıtsal yönü çeşitli aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında gösterilmiştir (42). Rutter (1974) depresyonlu anne babanın çocuklarında %50 oranında psikiyatrik bozukluk bulmuştur (49). BB olan kişilerin akrabalarında tüm duygu durum bozuklukları normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir (19). BB olan kişilerin birinci derecede akrabalarına kontrol grubuna göre BB tip I 8-18 kat, majör depresif bozukluk 2-10 kat fazla görülmektedir (42).

Prepubertal başlangıçlı BB'lu çocukların aile bireylerinde BB görülme sıklığı, puberte sonrası başlayanlara göre 3 kat daha yüksektir. Strober, 1992'de, BB başlangıç yaşı ile birinci derece akrabalarda duygudurum bozukluğu görülme riskini araştıran çalışmaları özetlemiş, erken başlangıçlı BB olanların akrabalarında aynı bozukluğa daha sık rastlandığını bildirmiştir (19). Schürnhoff ve arkadaşları (2000), BB olan 210 çocuğu incelemiş, erken başlangıçlı grubun akrabalarında daha yüksek oranda hastalık belirtileri olduğunu, ayrıca daha çok psikotik belirti sergilediklerini, karma atakların daha çok görüldüğünü ve lityuma daha az yanıt verdiklerini göstermiştir (19). Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada önceki bulguların aksine bir ve her iki ebeveyni de BB olan ailelerin çocukları karşılaştırılmış, başlangıç yaşıyla anlamlı ilişki bulunmamıştır (19).

Manik çocukların biyolojik ebeveynlerinde %31, evlat edinme durumlarında %2 oranında BB bulunmuştur (19). Ülkemizde Emiroğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(2008) BB olan hastaların çocuklarında psikiyatrik tanı alma riskinin 9,48

kat arttığı bulunmuştur. Ayrıca bu çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek oranda DEHB belirtileri gösterdikleri saptanmış ve bu belirtilerin gelişimsel döneme özgü öncüller olabilecekleri üzerinde durulmuştur (46). Ülkemizde Akdemir ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada(2008) da; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BB olan anne babaların çocuklarında psikopatoloji oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu çocuklarda duygudurum bozuklukları ve yıkıcı davranım bozuklukları anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (50).

BB'de ikiz çalışmaları genetik geçişi desteklemektedir. BB Tip I, monozigotik ikizlerde eş hastalanım oranı % 33-90 arasında iken dizigotik ikizlerde % 5-25'tir. Çeşitli çalışmalarda BB Tip I ile 5, 11, 18 ve X kromozomları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (42). Ülkemizde Gökler ve arkadaşlarının 1985'te yaptığı bir çalışmada, BB ile izlenen ve babasında da BB bulunan bir ergen hastada ve babasında kromozom analizi yapılmış ve 13. kromozomun kısa kolunun normalden uzun olduğu gösterilmiş ve bu kromozom "marker kromozom" olarak kabul edilmiştir (51). Straub ve arkadaşları geniş bir aile analizi ile 21. kromozomun 22.3 bölgesinde şüpheli bir gen göstermişlerdir (52). BB'nin kalıtımında multifaktoriyel nonmendelian modeller kabul görmektedir (53).

Mc Mahon ve arkadaşları anneden ve babadan kalıtılanı karşılaştırdıkları çalışmalarında, anne ve baba akrabalarında sıklığı ve yaşam boyu riski, ayrıca bipolar anne ile bipolar baba çocuklarında hastalık ve yaşam boyu riski karşılaştırmışlardır. Bunun için en az bir kardeşte ya da anne babada duygulanım bozukluğu olan bireyler seçilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hastalığı olan annelerin çocuklarında hastalığı olan babalara oranla 1.3-2.5 kat daha fazla hastalık için artmış risk bulunmuştur. Ayrıca hastalık olan annelerin akrabalarında 2.3-2.8 kez artmış risk saptanmıştır (53).

Yedi geniş ailede ise babaların etkilenmiş fenotipinin, kızlarına ya da oğullarına geçişinin ardısıra azaldığı belirlenmiştir. Bu araştırma sonucunda, anneden kalıtım şüphesi nedeni ile mitokondriyal DNA'nın ve sorumlu tutulan DNA parçalarının moleküler çalışmalarının gerekliliği üzerine vurgu yapılmıştır (53).

Donald ve arkadaşları 18. kromozom üzerinde yaptıkları çok merkezli çalışmada anne baba geçişini araştırmışlardır. Kadınların daha yüksek oranda bu bozukluktan etkilendiği ancak farklı grupların pedigrî çalışmalarında annesel ya da babasal geçişe ait belirgin heterojenitenin bulunmadığını saptamışlardır. Bu çalışma

sonucunda bipolar anne çocukları ile bipolar baba çocukları arasında oransal fark görülmemiş, böylece önceki çalışmadaki annesel geçiş fikri desteklenmemiştir (54).

2.8.2. Kindling (Tutuşma) Teorisi

Tutuşma fenomeni klinik bağlantıları bulunan bir laboratuvar bulgusudur. Bu fenomen, nörolojik hastalıkların (epilepsi) yanısıra, psikiyatrik hastalıkların etiolojisiyle ilgili yeni kuramların doğmasını sağlamıştır. Şizofreni, psikomotor epilepsi, duygudurum bozuklukları, alkolizm tutuşma fenomeni ile bağlantısı bulunan hastalıklardandır (55).

Tutuşma, tek nöron kayıtlarında görülen post-tetanik potansiyasyona benzer bir durumdur ve üç bileşeni vardır: İlk uyarandan sonra belirli bir zaman geçer ve bu uyarana nöronal yanıt yoktur, yineleyen uyanarlardan sonra yanıt verebilirlik artar, sonuçta gözlenebilen ya da gözlenemeyen yanıt meydana gelir (epileptik nöbet, psikiyatrik belirti vb).

Beynin bütün bölgeleri tutuşma fenomenine aynı hızla yanıt vermez, kimi daha hızlı kimi daha yavaş yanıt verirken, bazı bölgeler hiç yanıt vermeyebilir. Limbik bölgeler, özellikle de amigdala, piriform korteks ve olfaktör bulbus tutuşmaya iyi yanıt veren alanlardır. Hipokampusun yanıtı daha fazla olabilir. Tutuşma fenomeninde eşik altı uyanarlar ne kadar fazla tekrarlanırsa, sonraki deşarjların amplitüd ve süresi de o kadar fazla olur. Ancak tutuşma yalnızca dışardan verilen elektriksel uyanarlar ile oluşmaz, kendiliğinden de meydana gelebilir. Tutuşma akut bir stres etkenine maruz kalmakla olduğu kadar, kronik etkilenme sonucunda da oluşur (56).

Psikososyal stres etmenlerinin duygudurum bozukluğunun ilk nöbetinde diğer dönemlere göre daha fazla görülmesi ve sonraki nöbetlerin kendiliğinden oluşabilmesi tutuşma fenomeni ile açıklanabilir (56). Psikososyal stresin tipi, büyüklüğü, oluş sıklığı hastalığın uzun dönemli gidişinde önemli bir yere sahiptir (57). Deneysel olarak sıçanlara kokain verilerek oluşturulan davranışsal duyarlılıkta dozun (uyaran büyüklüğü) yanısıra, maddenin yineleyici biçimde verilmesi (uyaran sıklığı) de önemli rol oynar. Kokainin verilme biçiminin sonraki davranışsal yanıtın büyüklüğünü ve süresini etkilediği gösterilmiştir. Kokainin düşük ve yineleyici dozda verilmesinin, yüksek ve tek dozda verilmesine göre daha fazla davranışsal yanıtı yol

açtığı bulunmuştur (56). Üstelik sonraki dozlarda ortaya çıkan davranışsal yanıt kokainin ilk verildiği dönemdeki öğrenme ve uyum ile ilişkilidir. Bu ilişki, bellek ve öğrenme ile ilgili nörobiyolojik yolların duyarlı hale geldiğini ve sonraki davranışsal yanıtı etkilediğini göstermektedir. Diğer yandan Fontana ve arkadaşları (58) bu duyarlılığın ödüllendirme ile ilgili olduğunu, bunun da nükleus akümbensteki dopamin artışına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Duygudurum bozukluklarında yineleme, belirtilen bu duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Yani bellek ve öğrenme ile ilgili nöronal yollarda bir duyarlılık oluşmakta ve bu duyarlılık bir sonraki nöbet için yatkınlık oluşturmaktadır. Bu duyarlılığın iki tipi olduğu düşünülmektedir: bunlar da stres etmeniyle ilgili ve hastalıkla ilgili duyarlılıktır. Stres etmeniyle ilişkili duyarlılığı oluşturan değişkenler stresin tipi, niteliği, niceliğiyle ilgili değişkenlerdir ve nöronal sistemlerde farklı etkiler yaratmaktadırlar. Duygudurum bozukluğunun kendisi ile ilgili duyarlılık ise şöyle açıklanabilir: Duygudurum nöbetinin başlaması, ilgili nöropeptit, reseptör ve ileti sistemlerini etkileyerek bellek sistemlerinde etki yaratır ve bu etkilenme diğer nöbetler için zemin hazırlar. Böylece nöbet oluşumu kolaylaşır. Bu açıklama tutuşma modeliyle örtüşür. Bir kez nöbet oluştuğunda diğerleri oluşabilmektedir (56).

2.8.3. Nörotransmitter Kuramları

BB'de nörotransmitter etkileri ile ilişkili kuramlar, farmakolojik tedavilerin etkilerinin araştırılması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Deneysel çalışmalarda serotonin öncülü olan L- triptofanın plazma düzeyinin azaltılması ile depresyon belirtilerinin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (42).

Dopamin geri alımını inhibe eden kokain, amfetamin gibi merkezi sinir sistemi uyarıcıları manik belirtileri tetikleyebilmektedir (42). Manik belirtilerin tedavisinde ise dopamin reseptör antagonistleri olan antipsikotik ilaçlar etkili olmaktadır (18). Norepinefrin ile serotonin geri alımını engelleyen trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri manik kaymaya neden olabilmektedir (59). Tedaviye dirençli depresyon hastalarında dopamin ve norepinefrin salımını artıran metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar belirtilerde düzelme sağlayabilmektedir (60).

Özerdem ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir çalışmada Lityumun periferik noradrenerjik aktivite üzerindeki akut ve kronik etkilerine bakılmış ve $\alpha 2$

adrenoreseptör antagonisti idazoxan verilen 10 sağlıklı gönüllüde kronik lityum kullanımının plazma norepinefrin düzeylerini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur (61).

Tüm bu çalışmalar bipolar duygudurum bozukluğunun etiolojisinde nörotransmitter sistemlerinin rolü olduğunu düşündürmekle birlikte bu bozuklukta hangi nörotransmitterin, nasıl sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

2.8.4. Psikososyal Etkenler

Duyularımızın fiziksel, toplumsal ve çevresel etkenlerden ne denli etkilendiği bilinmektedir. Duygudurum bozukluklarında ilk atağı genellikle bir yaşam olayı kamçılar. Fakat bu yaşam olayı özgül değildir, yani her kişide böyle bir atak başlatmaz. Ancak BB nörobiyolojik temelli bir bozukluk olduğu için, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda bu etkenler rahatsızlığın başlamasında önemli etken olurlar.

Denilebilir ki çok değişik ve özgül olmayan psikososyal zedelenmeler arasında depresyona yatkınlık sağlayan en önemli etken erken bebeklik ve ilk çocukluk yıllarında karşılaşılan anne babadan uzun süreli ayrılma durumlarıdır. Bu çağda geliştirilmiş bir 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 (17).

BB'lu anne babaya sahip çocuklarda, davranım bozuklukları, eşduyum güçlüğü, anlayışsızlık ve çatışmayı anormal yollardan çözme yöntemleri okul öncesi dönemde de gözlenmiştir. Psikiyatrik sorunlar, depresif belirtiler ve davranım sorunları 6 yaş sonrası belirginleşir. Çocuğun empati yoksunluğu ve anormal biçimde çatışmayı çözmek gibi belirtilerinin anne babasında mevcut olduğu bilinir. Bipolar hastaların öfkelerinin geç yatıştığı bilinir. Bu, doğal olarak anne baba çocuk ilişkilerine de yansiyacaktır (62)

2.8.5. Psikodinamik Etkenler

Abraham 1912'de melankolik depresyonla yas arasında karşılaştırma yapmış; her iki durumda da kişinin kayıp yaşadığını ancak yas tutan kişinin daha çok kaybettiği kişi ile ilgilenmesine karşın, depresyondaki kişide daha çok suçluluk duygularının egemen olduğunu saptamıştır (63).

Freud, Abraham'ın düşüncelerine katılmış, yas yaşantısında görülen gerçek nesne yitimine karşılık depresyondaki kişide iç dünyadaki bir kayıptan söz etmiştir. Freud'a göre kaybedilen nesneye karşı olan öfke depresyondaki kişilerde, iç dünyasındaki içselleştirilmiş olan sevgi nesnesine çevrilmektedir (64).

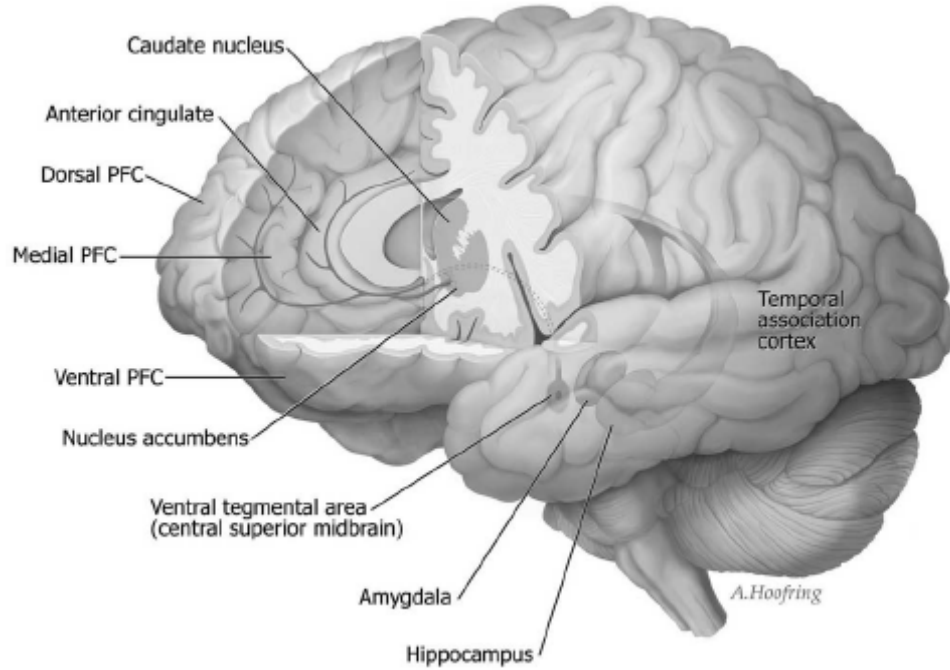
Abraham'a göre mani depresyona karşı bir savunma gibidir. Depresyona neden olan aşırı katı ve baskıcı süper egoya karşı manide bir başkaldırı yaşanmaktadır (65). Freud'a göre ise mani, ego ile süper ego arasında füzyon görevi görür. Bu iki yapı arasındaki çatışmada harcanan enerji manide zevk alma amacına yönelik kullanılır (63).

Melanie Klein, manik depresif durumları, bebeklik döneminde olumlu içsel nesnelere geliştirememiş olmanın bir yansıması olarak kabul eder (64). Bibring'e göre ise depresyon, idealler ve gerçekler arasındaki gerilimden kaynaklanır. Mani ise depresyona karşı ödünleyici ikincil bir tepki, ya da narsisistik beklentilerin düş gücüyle karşılaşma çabalarının bir anlatımıdır (17).

2.8.6. Duygusal Düzenlemeye Katılan Nöral Mekanizmalar Ve BB Patofizyolojisi

BB'nin en temel özelliği belirgin durum dalgalanmalarıdır. Deprese, irritabl ve aşırı pozitif değer durumları arasındaki değişimlerin patofizyolojisi araştırılmıştır. Aşırı pozitif değerler hem erişkin hem de çocuklarda BB'nin patognomonik özelliğidir. Leibenluft (2003) ve arkadaşları gelişimle ilgili verilere odaklanarak, pozitif değer durumları ve duygu durum düzenlenmesinin altında yatan nöral mekanizmalarla ilgili çalışmalarını gözden geçirmişlerdir. Hem primatlar hem de insanlar üzerindeki araştırmalar, ödüle yönelik uyarılara verilen tepkileri belirleyen kortikolimbik striatal devreler üzerine yoğunlaşmışlardır (66). Hayvanlardaki farmakolojik kendini uyarma ya da beslenme paradigmaları, ödüle yönelik süreçlerle ilgili nöral sistemi belirlemişlerdir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan insanlardaki

çalışmalarda da PET ve fMRI çalışmaları benzer gevlerin yerine getirildiği, benzer bir devrenin var olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu ‘‘dl devresi ‘‘ ventral tegmental alanda (VTA), Prefrontal Korteks (PFK) alanlarında (zellikle ventral ve medial PFK, buna VTA, Anterior Singulat Korteks (ACC) arasındaki bağlantılar da dahildir), bazal ganglianın bölümlerinde (zellikle nukleus akkumbens ve ventral striatum) ve medial temporal alanlarda (amigdala ve hipokampus da bunlara dahildir) dopamin içeren nöronlara sahiptir (**şekil 1**) (67). Genel anlamda artan dopamin nöronlarının ödül kazanımında beklentiye göre değişikliklerin sinyallerini verdiği, PFK’nın da beklenen ödülün özelliğini temsil ettiği düşünülür (68). Medial ve ventral PFK’nın yanı sıra bazal ganglia yapıları da hem hayvanlarda hem de insanlarda beklentiye ve ödülün fark edilmesiyle aktive olur (66). Hayvan alışmaları striatumun ve de bazı amigdalar çekirdeklerin ödüle yönelik uyarılara verilen motor tepkilerin hazırlanmasında ve gösterilmesinde görev aldığını göstermiştir (66). Bunların içinde ödüllendirici uyarıların belirlenmesi ve bu uyarılara dikkatin yönlendirilmesi de yer alır (66).



şekil 1. dle Yönelik Davranışları Düzenleyen Nöral Döngü ile İlişkili Beyin Yapıları ve Dopaminerjik İnnervasyon

Araştırmacılar artık manik hastaların ve kontrol hastalarının pozitif duygulanım uyarılarına tepkisini araştırmaya başlamışlardır. Kontrollerde pozitif duygulanım bilişi etkilemektedir. Prefrontal elektroansefalogram asimetrisi tutarlı olarak pozitif duygulanım gösteren kontrol hastaları ile daha çok negatif duygulanım gösteren kontrol hastaları arasında verilerin farklılaştığı görülmektedir. Ancak bu genelleme ergenler için doğru olmayabilir. Pediatrik BB'deki durum değişikliklerinin patofizyolojisi ile ilgili olarak kontrollerin verilerinde dikkat düzenlemesinin ve duygu düzenlemesinin de rol oynadığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra BB olan hastalar ve kontrollerdeki negatif duygusal uyarılara verilen fizyolojik ve psikolojik tepkileri araştıran çalışmalar; BB olan çocuklarda görülen irritabilite ve hızlı döngünün altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Pediatrik BB patofizyolojisi ile ilgili araştırmaların potansiyel odağı standardize pozitif ve negatif duygusal uyarılara verilen tepki ve duygusal düzenleme ile dikkat süreçleri arasındaki etkileşim olabilir (66).

2.8.7. BB'de Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler BB'deki nöroanatomik değişiklikleri inceleme olanağı sağlamaktadır (19). BB "beyin kökenli" bir bozukluk olduğuna ilişkin artık hiç kuşku kalmamış olmasına rağmen, altta yatan nöroanatomik nedenler belirsizliğini korumaktadır. Duygudurumun düzenlenmesinde prefrontal korteks, amigdala-hipokampus kompleksi, talamus, bazal ganglia ve bu bölgeler arasındaki bağlantıları içeren bir nöroanatomik model öne sürülmüştür (69). Hem birincil (herhangi bir beyin hastalığına bağlı olmayan) hem de ikincil (özgül nöroanatomik bölgelerdeki serebrovasküler olay ya da beyin tümörü gibi lezyonlara bağlı) duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen birbiriyle bağlantılı iki beyin devresi vardır, bunlar: 1) amigdala, talamusun mediodorsal çekirdeği ve medial ve ventrolateral prefrontal korteksi içeren limbik-talamik-kortikal devre; 2) striatum, ventral pallidum ve birinci devrenin bazı bölgelerini de içeren limbik-striatal- pallidal talamik devredir (70). Serebellumun da beyin sapı ve limbik yapılarla olan bağlantıları aracılığıyla duygudurumun düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (71).

2.8.7.1. BB'de Yapısal MRG Çalışmaları

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında günümüzde en sık kullanılan teknik MRG'dir. Manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrast çözümü gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir (7). Bu nedenlerle santral sinir sistemini görüntülemeye elverişli bir tekniktir. MRG, iyonize radyasyonun kullanılmaması, önceki beyin görüntüleme yöntemlerine göre çok daha iyi gri beyaz cevher ayrımı yapması, üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi, beynin istenilen herhangi bir bölgesinden tekrar edilen kesitler alınabilmesi gibi avantajları sayesinde psikiyatri ve çocuk psikiyatrisi alanında pek çok klinik ve bilimsel uygulamada yerini almaktadır (72). Beyin yapılarındaki hacimsel farklılıkları ve klinik yönden ilgi odağı olabilecek beyin bölgelerini ölçmeye yardımcı olmaktadır.

Erişkin BB'dekinin aksine çocuk ve ergenlerdeki BB'de görüntüleme çalışmaları azdır (8). Erişkin BB'deki görüntüleme çalışmalarında, dorsolateral ve subgenual prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus gibi medial temporal lob yapıları, talamus, bazal ganglia ve serebellum, bölgesel değişikliklerin en sık bildirilmiş olduğu yapılardır. Yapısal MRG çalışmaları BB'lu çocuklarda prefrontal beyaz cevher yolları yanısıra anterior singulat, ventral prefrontal korteks, süperior temporal girus, amigdala, hipokampus ve putamen anormaliteleri göstermiştir (19).

Aşağıda BB ile ilişkisi olduğu düşünülen özellikle de çocuk ve ergenlerdeki BB'de daha fazla ilgi odağı olmuş bazı özgül beyin bölgeleri ve beyin görüntüleme sonuçları anlatılmıştır.

Artmış Yoğunluklu Alanlar: MRG aracılığıyla beyin su içeriğindeki küçük değişimler T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal yoğunluğu alanları şeklinde gözlemlenebilir. Artmış yoğunluklu alanlar erişkin BB'de en çok çalışılmış ve en sıklıkla gözlenmiş MRG anomalileridir (73).

Erişkin BB'da Moore ve arkadaşları (2001) kötü gidişli bipolar hastaları iyi gidişli bipolar hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştıkları çalışmalarında derin subkortikal beyaz cevher alanlarının kötü gidişle ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu

alanların erişkin BB'de sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda görülmediği çalışmaları da vardır (73)

Çocuk ve ergen BB'da da artmış yoğunluk alanları ile ilgili benzer bulgular gözlenmektedir. Botteron ve arkadaşları, BB olan ergenlerde yaptıkları küçük örneklemler (10 manik olgu, 5 sağlıklı kontrol) yapısal MRG çalışmasında, BB olan ergenlerde serebral hemisferlerde azalmış yapısal asimetri ve beyaz cevherde artmış yoğunluk saptamışlardır (8). Pillai ve arkadaşları BB olan ergenlerde sağlıklı kontrollere ve şizofreni olan ergenlere göre beyaz cevher yoğunluğunda artmış bir oran saptamışlardır (74).

Prefrontal Korteks (PFK): Duygudurum bozukluklarında ortak bir anatomik yapı oluşturdukları düşünülen(75) dorsolateral, ventromedial ve orbitofrontal devreleri içeren prefrontal korteks, duygudurumun düzenlenmesinde anahtar bölgelerden biridir (73). PFK bütün kaynaklardan gelen bilgilerin (iç, dış, bilinçli ve bilinç dışı, bellekte depolanmış olan ve organ merkezlerinden gelen) düzenlendiği ve birleştirilip sergilenen davranışa karar verildiği yerdir (73). Çeşitli yapısal ve işlevsel parçaları olduğu düşünülen bu bölge, PFK hacimlerini ölçen çoğu çalışmada bir bütün olarak ele alınmıştır (70, 73).

Erişkin BB görüntüleme çalışmalarının bazılarında, PFK'de sağlıklı gönüllülere göre azalmış hacim bildirilmiştir (73) Lopez-Larson ve arkadaşları (2002) tarafından manik ya da karma atakta solda özellikle orta ve üst bölgelerde ve sağda alt ve orta bölgelerde azalmış prefrontal gri cevher hacimleri bildirilmiştir (76). Bu bulgular, erişkin bipolar hastalarda subgenual prefrontal kortekste glial hücre azalması (77) ve dorsolateral prefrontal kortekste nöron ve glial hücre yoğunluklarında azalma (78) saptamış olan iki postmortem histolojik çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Bazı erişkin çalışmalarında ise sağlıklı kontrollere göre PFK hacimlerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bunların arasında, PFK'nin alt birimlerini ölçen bir çalışmada (79) bipolar hastalarla sağlıklı kontroller arasında dorsolateral prefrontal korteks gri cevher hacminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çocuk ve ergen BB'de Wilke (2004) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollere göre orbitofrontal gri madde ve subgenual PFK hacimlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (1). Sanches (2005) ve arkadaşları ise pediatrik BB

olanlar ile sağlıklı kontroller arasında subgenuel PFK hacimlerinde herhangi bir farklılık bulamamışlardır (80). Dickstein (2005) ve arkadaşları ise çocuk ve ergen BB'de sağlıklı kontrollere göre sol dorsolateral PFK'de azalmış gri madde hacmi saptamışlardır (81).

Singulat:: Singulat ve parahipokampal giruslar birlikte limbik korteksi oluştururlar. Singulat korteks, iki beyin yarım küresinin iç kısmında, orta hatta, korpuz kallozumla yakın bağlantıda yer almaktadır. Singulat hem amigdala, hipokampus ve hipotalamus gibi limbik yapılarla hem de prefrontal ve postsantral kortikal alanlarla hem de bazal ganglionlarla yoğun nöronal ilişki içindedir. Dolayısıyla transmodal bir bağlantı korteksidir (73).

Erişkin BB'de subgenuel anterior singulat kortekste (ACC) (82) ve pregenual ACC'de (83) hacim azalması bildiren çalışmalar vardır. Kaur ve arkadaşları (2005), Wilke ve arkadaşları (2004) çocuk ve ergenlerdeki BB'de azalmış sol ACC hacimleri bildirmişlerdir (1, 84) Sanches ve arkadaşları (2005) ise subgenuel ACC hacimlerinde BB olan çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere göre bir farklılık bulamamışlardır (80).

Hipokampus: Bellek sisteminin önemli parçalarından biri olan hipokampal oluşum, ön beyin bir parçası olup, medial temporal lobda yerleşmiştir. Hipokampus bir gri cevher tabakası olup filogenetik olarak en eski beyin kısımlarındandır. Hipokampusa tüm duyuyla alakalı, doğrudan ya da dolaylı çok sayıda aferent lif gelir. Hipokampus algı ve bellek sistemleri arasındaki bağlantı bölgesi olarak tanımlanmaktadır (85). Hipokampus, bağlantıda olduğu parahipokampal korteks ve amigdala ile duygudurum düzenlenmesi ve bellek ile ilişkili olan fronto-limbik dizgenin bir parçasıdır (86).

Erişkin BB'deki pek çok yapısal MRG çalışması hipokampus hacimlerinin değişmediğini saptamıştır (73). Blumberg (2003) ve arkadaşları 14 BB olan ergen ve 22 BB olan erişkinin hipokampus hacimlerine baktıkları çalışmalarında, BB olan ergenlerde sağlıklı kontrol grubuna göre hipokampus hacimlerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Erişkin BB grubunda ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bir

farklılık saptanamamıştır (87). Frazier (2005) ve arkadaşları da BB olan ergenlerde azalmış hipokampus hacimleri saptayarak aynı bulguyu desteklemiştir (88).

Striatum: Bazal ganglionlardan kaudat nukleus ve putamene striatum adı verilmektedir. Bazal ganglionların temel işlevleri motor hareketlerin koordinasyonudur, bilişsel ve duygudurum işlevleri üzerine de etkileri vardır (85).

Erişkin BB’de dört çalışmada bipolar hastalarla sağlıklı kontroller arasında bazal ganglia hacimlerinde fark bulunamamıştır (70,73). İki çalışmada ise erkek bipolar hastalarda bilateral kaudat hacimlerinde artma ve antipsikotik ya da duygudurum dengeleyici ilaç kullanımıyla ilişkili olmadığı düşünülen striatum ve globus pallidus büyümesi bildirilmiştir (73).

Sanches (2005) ve arkadaşları BB olan ergenlerde striatum hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre bir farklılık bulunamamıştır (89). DeBello (2004) ve arkadaşları BB olan ergenlerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı artmış putamen hacimleri bulmuşlardır (90).

Talamus: Talamus, kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri arasındaki bağlantıda ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen nöroanatomik devrelerde anahtar yapılardan biridir.

BB’ta talamusun yapısal anormallikleri konusunda yapılan üç erişkin çalışmada (73) bipolar hastaların talamus hacimleri sağlıklı gönüllülerden daha büyük bulunmuş, ama bu bulgular ilk manik nöbet hastalarında (70) ve hafif-orta şiddette hastalıkta (91) yapılan başka iki çalışmada desteklenmemiştir.

Dasari ve arkadaşları (1999) 20 şizofrenik, 15 bipolar ve 16 sağlıklı ergen ile yaptıkları bir çalışmada talamus alanının şizofreni ve BB’ta normallerden daha küçük olduğunu saptamışlardır (92). Çocuk ve ergen bipolar hastalarda yapılan iki çalışmadan birinde talamus hacimleri büyük (93), diğerinde ise sağlıklı kontrollerden farksız bulunmuştur (94). Frazier ve arkadaşları 2005’teki çalışmada ise BB olan ergenlerin talamus hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre bir farklılık saptanamamıştır. (88). Talamus çekirdeklerinin boyutları ve birbirlerinden ayrımlarının yapılabilmesindeki zorluk nedeniyle güvenilir görüntüleme ve ölçümlerinin yapılabilmesi zordur. Talamustaki yapısal anomaliler konusunda çelişkili bulgulara

rağmen, talamusun işlevsel bozukluklarının patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (95).

Yapısal MRG çalışmalarından gelen bulguları özetlemek istersek; erişkin BB ve çocuk ve ergenlerdeki BB'de değişik bölgelerde artmış yoğunluklu alanlar bildirilmiştir.

PFK'de, hem erişkin BB hem de çocuk ve ergen BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre hacimde azalma bulan çalışmalar çoğunluktadır. Bazı çalışmalar ise bir farklılık saptayamamıştır.

Erişkin BB'de subgenual ACC'de hacimde azalma bildiren çalışmalar çoğunluktadır. Çocuk ve ergen BB'de ise azalmış sol ACC hacimleri bildiren ve herhangi bir farklılık olmadığını söyleyen çalışmalar vardır.

Hipokampus hacimlerinde, erişkin BB yapısal MRG çalışmalarında herhangi bir değişiklik olmadığını saptamasında karşın, çocuk ve ergen BB'deki çalışmalarda hipokampus hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma saptanmıştır.

Striatumla ilgili erişkin BB yapısal MRG çalışmalarında değişik bulgular saptanmıştır. Bazı çalışmalar farklılık bulamamış, bazıları ise artmış striatum ve globus pallidus hacimleri bildirmiştir. Çocuk ve ergen BB'deki striatum ile ilgili yapısal MRG sonuçları da erişkin BB'deki sonuçlara benzerdir.

Talamus hacimleri ile ilgili de hem erişkin BB, hem de çocuk ve ergen BB'de artma, azalma ve değişikliğin olmadığını bildiren çalışmalar vardır.

2.8.7.2. BB'de Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Çalışmaları

MRS, lokalize beyin bölgelerinin nörokimyasını incelemede in vivo, girişimsel olmayan ve iyonize radyasyon içermeyen bir yöntemdir. MRS, beyindeki lokalize bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan "frekans-sinyal şiddeti" spektrumu şeklinde bilgiler verir. MRS; ¹H-MRS (proton MRS), ³¹P-MRS ve Li MRS olarak üç şekilde yapılabilir.

¹H-MRS (proton MRS) ile çalışılan nörokimyasalların çoğu ya özellikle güçlü bir manyetik rezonans sinyaline (örn. N-asetilaspartat [NAA], kolin-içeren bileşikler [Cho], kreatin/kreatin fosfat [Cr/PCr], taurin ve myo-inozitol [mI]) ya da özgül bir nörokimyasal işleve sahiptir (örn. glutamat, glutamin, γ -aminobutirik asit [GABA], laktat ve glutation). ³¹P-MRS nöronal hücre zarı işlemlerinin ve nöronal

metabolizmanın bazı özelliklerinin in vivo olarak görüntülenmesini sağlar. Beynin 31P MRS spektrumlarında yedi tepe gözlenir, bunlar fosfomonoester (PME), inorganik fosfat (Pi), fosfodiester (PDE), fosfokreatin (PCr) ve γ -, α - ve β -nükleozid trifosfattır (NTP). Li-MRS beyin lityum konsantrasyonları ile ilgili in vivo bilgi verir (96).

Erişkin bipolar hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) ve hipokampusta azalmış, bilateral talamusta artmış NAA düzeyleri saptanmıştır (96). Ötirik erişkin bipolar hastalarda bazal ganglionları da içeren subkortikal bölgede Cho/Cr oranının depresif dönemde ise Cho konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (96). Moore ve arkadaşları (2000) çalışmalarında, sağ singulat (cingulate) kortekste Cho/Cr-PCr oranının depresif bipolar hastalarda sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu ve Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarının sol anterior singulat Cho/Cr-PCr oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (97).

Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalar, bu değişikliklerin hastalık için bir duyarlılık mı yoksa kronik hastalığın ve ilaç tedavisinin genel etkileri mi olduğu konusunu aydınlayabilecektir. Castillo ve arkadaşları (2000) bipolar çocuklarda bazal ganglionlar ve frontal lobda Glx/Cr oranı artışı bildirmişlerdir (98). Yine bipolar çocuklarda manik dönemde ACC'de artmış mI/Cr düzeyleri gözlenmiştir (99). DLPFK NAA/Cr oranının ötirik bipolar çocuklarda (100) ve daha önce hiç ilaç tedavisi almamış bipolar ergenlerde (101) sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bipolar hastaların çocuklarının normal kontrollerle karşılaştırıldıkları bir çalışmada, BB olan çocukların normal kontrollerden daha düşük DLPFK NAA düzeylerine sahip oldukları, olası prodromal BB belirtileri bulunan çocukların ise sağlıklı kontrol grubuna benzer NAA/Cr oranlarına sahip oldukları gözlenmiştir (100). Bu gözlemler NAA/Cr oranı değişikliklerinin durumsal bir bulgu olduğunu ve DLPFK NAA düşüşünün BB'nin gelişmesinden sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir. Del Bello ve arkadaşları (2004) çocuk ve ergen BB'de yaptıkları bir başka çalışmada, sağlıklı kontrollere göre DLPFK'de azalmış NAA ve anterior singulatta artmış mI konsantrasyonları saptamışlardır (90).

Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, bulgular tanısız olmasa da DLPFK, singulat korteks, bazal ganglionlar, anterior singulat, talamus ve hipokampus değişikliklerinin gözlemlendiği anahtar bölgelerdir. Bulgular bozukluğun

patofizyolojisinde rol oynadığı düşünölen amigdala, talamusun mediodorsal çekirdeği, medial ve ventrolateral prefrontal korteksi içeren limbik-talamik-kortikal devre ve limbik-striatal-pallidaltalamik devreleri içeren anatomik yapılarda anormallik olduğunu göstermekte ve bu patofizyoloji modellerini desteklemektedir (96).

2.8.7.3.BB'de fMRG Çalışmaları

Yapısal MRG, beyin yapılarının hacimlerini ölçmeyi sağlarken, fMRG dikkat ya da duygudurum uyararı işleme gibi özgül beyin işlevlerindeki aktiviteyi değerlendirmeyi sağlar. fMRG özgül psikolojik yapılanmaya dayanan dikkat ve duygusal uyararı gibi beyin işlevlerini inceler. Bu teknik, olgu tek bir beceriye dayanan davranışsal ya da bilişsel taskı gerçekleştirirken beynin görüntülenmesi ilkesine dayanır (12). Son yıllarda beyindeki işlevsel bozulmayı anlama açısından popüler bir yöntem haline gelmiştir.

Erişkin BB'deki fMRI çalışmaları, manik ataktaki hastalarda ötimik olanlara göre ACC'de artmış aktivite saptanmıştır (102). Başka bir fMRI çalışmasında da erişkin BB olanlar korkulu yüzleri gördüklerinde, kontrollere göre sol amigdalada aktivite artışı, sağ DLPFK'da ise aktivitede azalma göstermişlerdir (103). Frangou ve arkadaşları (2005) ise BB olanlarda dorsal PFK ve ACC'de kontrollere göre hafıza ile ilgili tasklarda azalmış aktivasyon bildirmişlerdir (104).

Rich ve arkadaşlarının (2006) yaptığı fMRG çalışmasında BB olan gençler nötral yüzleri hostile olarak algılamışlar ve bu sırada ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK) aktivitesinde artış saptanmıştır (105) Pavuluri ve arkadaşları (2006) BB olan gençlerde kızgın ve mutlu yüzlere yanıtta VLPFK aktivitesinde azalma saptamışlardır. Aynı çalışmada BB olanlarda, ACC'de hiperaktivite saptanmıştır (13).

Chang (2004) ve arkadaşlarının yaptığı fMRI çalışmasında ise görsel-uzamsal işlemsel bellek taskları içeren ve olumlu yüklü resimler gösterilen BB'lu çocuk ve ergenlerde kontrollere göre; bilateral ACC, sol putamen, sol talamus, sol DLPFK ve sağ inferior frontal girus hiperaktivasyonu saptanmıştır (106).

BB olan çocuk ve ergenlerdeki striatum aktivitesini inceleyen fMRG çalışmaları bilişsel tasklar ve duygusal uyararı işleme sırasında daha fazla striatal aktivasyon bulunmuşken (106,87), davranışsal tasklar sırasında daha düşük

aktivasyon saptanmıştır(107). Bu belki de BB olan hastaların dürtüselliğine bağlı bir yanlış işaret verme ile ilişkili olabilir.

Yapılan fMRG çalışmalarından gelen bulgulara göre: Erişkin BB'deki çalışmalarda PFK ve ACC ile ilgili bulgular bazı çalışmalarda artmış aktivite bazılarında ise azalmış aktivite saptamıştır. Çocuk ve ergen BB'deki çalışma sonuçları ise erişkinle benzerlik göstermektedir. PFK'yi sorgulayan yapısal MRG ve fMRG çalışmalarında bu birbirini tutmayan bulgular farklı paradigmlar ya da BB tanı ölçütlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

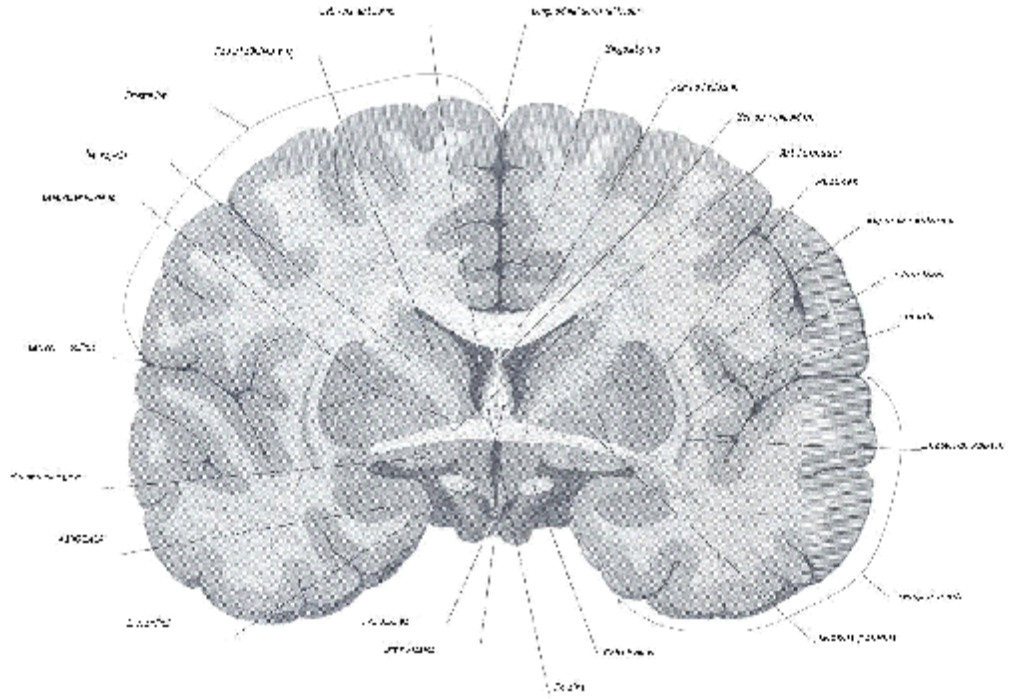
2.8.8. AMİGDALA VE BİPOLAR BOZUKLUKTAKİ ÖNEMİ

2.8.8.1. Amigdala Anatomisi ve Fizyolojisi

Amigdala (Corpus amigdaloidum=amigdaloid nükleer kompleks) temporal lobun dorsomedial kısmında yerleşmiş badem şeklinde gri cevher oluşumudur (Şekil 2). Burdach tarafından, 19. yüzyılın ilk yarısında insan temporal lobuna ait kesitlerde keşfedilerek isimlendirilmiştir (108). Lateral ventrikülün inferior hornu önünde ve üzerinde yer alır. Rudimenter bir kortekse sahiptir ve kaudalde parahipokampal girusun unkus kesimi ile devamlılık gösterir. Çok sayıda çekirdek içeren amigdala genel olarak kortikomedial nükleer grup ve basolateral nükleer grup olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

İnsanda kortikomedial nükleer grup, temporal lobun medial rotasyonu nedeni ile dorsal ya da dorsomedial kısmı oluşturur. Kortikomedial grubun alt grupları: 1) anterior amigdaloid bölge, 2) lateral olfaktör trakt nükleusu, 3) medial amigdaloid nükleus, 4) kortikal amigdaloid nükleus, 5) santral amigdaloid nükleusdur.

Lateral olfaktör trakt nükleusu insanda en az gelişmiş olan nükleusdur (filogenetik olarak daha eski). Anterior amigdaloid bölge kompleksi en rostral kısmını oluşturur ve göreceli olarak daha az gelişmiştir. Kortikomedial grup putamen ve kaudat nükleus kuyruğuna en yakın pozisyonadadır.



Şekil 2. Amigdala ve Komşu Anatomik Yapılar, Koronal Serebral Kesit

İnsanda en büyük ve en iyi diferansiye olmuş amigdaloid kompleks basolateral nükleer gruptur. Bu grubun alt grupları: 1) lateral amigdaloid nükleus, 2) basal amigdaloid nükleus, 3) aksesuar basal amigdaloid nükleusdur. Amigdalanın afferent bağlantılarından sadece olfaktör lifler anatomik olarak iyi tanımlanmıştır. Olfaktör bulbdan orijin alan lifler lateral olfaktör trakt içerisinde ilerleyerek kortikomedial nükleer grupta sonlanırlar. Basolateral amigdaloid nükleuslar prepiriform korteksten indirekt olarak input alır. Sonuç olarak amigdaloid nükleer kompleksin tamamı direkt ya da indirekt olarak olfaktör yollardan input alır. Santral nükleer grup tek istisnadır.

Olfaktör afferentler dışında duyuşal afferentlerin varlığına dair anatomik kanıtlar yetersiz gibi görünmekle birlikte elektrofizyolojik çalışmalarla varlıkları desteklenmektedir. Neredeyse tüm duyuşal reseptör stimülasyonlarına yanıt olarak amigdalada uyarılmış potansiyel ölçülebilmektedir. Bu yanıtlar yoğunlukla basolateral nükleer grupta kaydedilmiştir. Amigdalanın subkortikal diğer afferent bağlantılarından bazıları beyin sapı retiküler sistemi, piriform korteks ve inferior temporal girustur (109).

Amigdaladan kaynaklanan temel efferent yollar stria terminalis ve ventral amigdalofugal demet (VAFP)'dir. Stria terminalis yoğunlukla amigdalanın kaudal kesiminden kaynaklanır ve kaudat nükleusun medial sınırı boyunca ilerleyerek, medial preoptik, anterior hipotalamik nükleus ve nükleus supraoptikus diffusus düzeyinde sonlanır (109). VAFP medialden kaynaklanarak lentiform nükleusun ventralinde yer alır. Bu efferent yollar substansia innominata, lateral preoptik nükleus ve hipotalamik bölgeye, septal bölgeye, diagonal bant nükleusuna ve olfaktör tüberküle ilerler. VAFP ayrıca paraterminal girus ve rostral singulat girusta sonlanan amigdalokortikal komponenti içerir.

Amigdala ve hipokampus duygudurum ve davranışlarımızı düzenlemede anahtar rol oynamaktadırlar. Her ikisi de limbik sistemin bileşenleridir (110). Amigdala ve hipokampus birlikte girdileri duygudurumsal olarak işlemlerler. Amigdalanın özelleşmiş olan bellek işlevinin, nesnelere tanıma ve onlara ait bellek izlerine duygu içerikli etiketler yapıştırmak olduğu kabul edilmektedir. Le Doux (1996), amigdalası alınmış insanların olayların duygusal anlamını değerlendirmekte bir yetersizlik gösterdiği, bir anlamda duygusal körlük yaşadığını ortaya koymuştur. Beynin hatırlama ile ilgili ana merkezlerinden amigdala ve hipokampus arasındaki fark, hipokampusun kuru gerçekleri hatırlaması, amigdalanın ise duygusal bağlantılar kurarak hatırlama yoluna gitmesidir (111).

Amigdala genel bir tanımı ile uygun davranışsal yanıtların programlanmasında rol oynayan bir limbik sistem bölümüdür. Başta koku, işitme, görme ve somatosensorial duyarlar olmak üzere tüm duyarlardan efferentler alan amigdala, kişinin o andaki konumunu gören "limbik sistem penceresi" gibi de işlem görür. Duygudurumların (neşe, heyecan, öfke, üzüntü, öfke v.b.) oluşması-algılanmasının singulat girus ve orbitofrontal korteks tarafından sağlandığı, dışa vurulmasının (gülme, ağlama, hiddet, v.b.) ise hipotalamus ve amigdala tarafından gerçekleştirildiği kabul edilmektedir (112). Hayvan ve insanlarda temporal lob, unkus, hipokampus ve amigdalanın yaygın bilateral lezyonlarında duygudurumsal ve seksüel davranışlarda belirgin değişiklikler ortaya çıkmaktadır (109).

2.8.8.2. Amigdala ile İlgili Yapısal MRG Çalışmaları

En son yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında BB'da prefrontal korteks, striatum, talamus ve amigdalanın birbirleri ile bağlantılı oldukları ön limbik bölgenin disfonksiyonu öne sürülmüştür (15, 88, 113, 114, 115, 116, 117). Amigdala medial temporal lobda duygudurum tonu düzenleyen nöral ağın çok kritik bir parçası olan özgün bir çekirdektir. Amigdala zedelenmeleri genellikle duygu dışı vurumu, öğrenme ve bellek bozuklukları ile sonuçlanmaktadır (10). Sonuç olarak amigdala yapısındaki anormallikler BB'nin patofizyolojisini anlamada yol gösterebilir (111). Son yıllarda amigdalanın morfometrik ölçümüne dayanan çalışmalarda BB'lu çocuklarda çoğunlukla düşük amigdala hacmine (15) rastlanırken erişkinlerde yüksek amigdala hacmi bildirilmiştir (10, 73, 104, 118).

Blumberg ve arkadaşları (2003) erişkin BB'da amigdala ile ilgili yapısal MRG çalışmalarında diğer erişkin çalışmalarının aksine kontrollere göre anlamlı olarak azalmış amigdala hacimleri bildirmişlerdir (87). Pearlson ve arkadaşları (1997) erişkin BB'de kontrollere göre anlamlı olarak azalmış sol amigdala hacimleri bildirmişlerdir (119). Diğer erişkin BB amigdala ile ilgili yapısal MRG çalışmaları ise kontrollere göre artmış amigdala hacimleri bildirmişlerdir (73). Bunun nedenlerinden biri, BB olan erişkinlerde amigdala hacimleri, gençlikte daha küçük amigdala hacmine sahip olmalarına kompanse edilebilir bir tepki olarak, artmış kan akımı ya da hipertrofi gibi mekanizmalar aracılığıyla büyümesi olabilir (13, 120)

Çocukluk ve ergenlik döneminde çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda farklı yapısal amigdala MRG bulguları elde edilmiştir. Bu dönemde majör depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, BB hastalarında yapılan amigdala hacim ölçümü çalışmalarında amigdala volümünde kontrol grubu ile kıyaslandığında, azalma tespit edilmiştir (9, 11). Pediatrik yaş grubunda yapılan bir tez çalışmasında idiopatik parsiyel epilepsili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre amigdala hacimleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (121). Bower ve arkadaşlarının çalışmasında görüntülemenin negatif olduğu erişkin yaş grubu temporal lob epilepsisi (TLE) hastalarından 11 hastanın 7 sinde, kontrol grubu ve hipokampal skleroz hastaları ile karşılaştırıldığında, nöbet odakları ile aynı taraftaki amigdala hacminde, anlamlı artış saptanmıştır (122). Diğer çalışmalarda erişkin yaş grubunun çoğunda TLE hastalarında, nöbet odakları ile aynı tarafta, amigdala hacminde normal popülasyona

göre anlamlı olarak azalma saptanmış, bir kısmında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (121). Temporal alanlar TLE ve maninin tedavisindeki benzerlikler nedeni ile de BB patofizyolojisi için ilgi çeken alanlardır bu nedenlerle amigdala da dikkatleri üzerine çekmektedir (66).

Blumberg ve arkadaşları (2003) amigdala ve hipokampus hacimlerini analiz etmişlerdir. Bu çalışmada yaşları 10-22 arasında 14 BB tip I olan ergen ve yaşları 23-54 arasında 22 BB tip I olan erişkin hastanın amigdala ve hipokampus hacimlerini ölçmüşler, ilk grubu 23, ikinci grubu da 33 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem ergen hem de erişkin grupta anlamlı derecede azalmış amigdala hacimleri saptanmış, hipokampus hacimlerindeki anlamlı derecede azalma ise sadece erişkin BB grubunda saptanmıştır (120).

BB olan ergenlerdeki amigdala anormalliklerinin sadece gelişimsel bir sonucu mu yansıttıkları ya da BB'nin seyri sırasında mı oluşmaya başladıkları şeklindeki soruların yanıtları aranmaktadır (123). Blumberg ve arkadaşlarının (2005) yaptığı başka bir çalışmada süreç incelenmiş, BB ergen ve genç erişkinlerde (10 BB, 8 sağlıklı kontrol, yaş grubu ilk ölçümde 10-21yaş, ikinci ölçümde 12-23yaş) ilk ölçümden 2 yıl sonra yapılan ikinci ölçümde amigdala hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede küçük olduğu ve azalmanın süregelen olduğu bulunmuştur (124).

Çocukluk ve ergenlik döneminde amigdalanın yapısal MRG bulguları çeşitlidir. Delbello ve arkadaşlarının (2004) 23 BB Tip I (12-21 yaş) ve 20 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada azalmış amigdala hacimleri bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca tüm serebral hacimlerde ve putamen hacimlerinde de azalma saptanmıştır (90). Chen ve arkadaşlarının (2004) yaptığı başka bir çalışmada yaşları 10-21 arasında olan 16 BB (12BB I, 3 BB II, 1 BB BTA) 12 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış, BB olan grupta azalmış sol amigdala hacimleri saptanmış, hipokampus hacimlerinde bir değişiklik saptanmamıştır (125). Chang ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada 20 BB ve 20 sağlıklı kontrol (9-18 yaş) karşılaştırılmış, hipokampus, kaudat, talamus volümlerinde sağlıklı kontrol ve BB grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış, sağ ve sol amigdala hacimlerinde ise amigdala gri madde hacmindeki azalmanın da eşlik ettiği anlamlı bir azalma saptanmıştır (9). Frazier ve arkadaşları

(2005), 6-16 yaş arasındaki, 43 BB ve 20 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları yapısal MRG çalışmalarında ise BB grubu ve kontrol grubu arasında amigdala ve talamus hacimleri arasında, anlamlı bir fark bulamamışlardır (88). Dickstein ve arkadaşları (2005), ötimik 20 BB olan çocuk ve ergen ile 20 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmaları, kontrol grubuna göre BB grubunda sol amigdala gri madde hacminde anlamlı azalma saptamışlardır (81).

Geçmişte yapılan araştırmalar incelendiğinde bulgular birbiri ile uyumsuz ve çelişkilidir. Bu nedenlerle BB'da yaşa özgün yapısal MRG anormalitelerinin etiyolojisini daha ileri incelemeye yönelik çocuk, ergen ve erişkin başlangıçlı BB'lu hastalar arasındaki yapısal farkları sınyan daha çok sayıda beyin görüntüleme çalışmasına ihtiyaç vardır (15). Pfeifer ve arkadaşları (2008), çocuk ve ergenlerdeki amigdala hacimleri ile ilgili yapısal MRG çalışmalarının meta analizini yapmışlardır. Bu meta analizde, çocuk ve ergen BB olanlarda sağlıklı kontrollere göre, amigdala hacimlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu, BB olan erişkinlerde ise amigdala hacimlerinde sağlıklı konrtollere göre anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır (10).

2.8.8.3. Çocuk ve Ergen BB'de Amigdala ile İlgili Yapısal MRG

Sonuçlarının Özeti

Araştırma Yılı	Olgu Sayısı Erkek/Kız	Kontrol Sayısı Erkek/Kız	Yaş aralığı	Çekim Sırasında Olguların Duygudurumu	Sonuç
Blumberg ve ark. 2003 (87)	14(6E/8K)	23(13E/10K)	10-22	Bütün olguların manik ya da depresif belirtileri bulunmaktaymış	Amigdala hacimlerinde anlamlı azalma
Chen ve ark. 2004 (125)	16(8E/8K)	21(12E/9K)	10-21	14 ötimik 2 ılımlı depresif	Sol amigdala hacimlerinde anlamlı azalma/Sağ amigdala hacimlerinde değişiklik yok
Del Bello ve ark. 2004 (90)	23(14E/9K)	20(11E/9K)	12-21	Olgular karışık ya da manik epizodda	Amigdala hacimlerinde anlamlı azalma
Blumberg ve ark. 2005 (124)	10(4E/6K)	8(4E/6K)	10-21	Tüm olguların birinci çekim sırasında depresif ya da manik belirtileri varmış. İki yıl sonra yapılan ikinci çekim sırasında sadece 3 olgu ötimikmiş.	Amigdala hacimlerinde anlamlı azalma
Chang ve ark. 2005 (9)	20(16E/4K)	20(16E/4K)	9-18	Hastalar genellikle ötimik, sayı belirtilmemiş	Amigdala hacimlerinde anlamlı azalma
Dickstein ve ark. 2005 (126)	20(13E/7K)	20(13E/7K)	7-17	Olgular ötimik	Sol amigdalada gri madde hacminde anlamlı azalma
Frazier ve ark. 2005 (88)	43(23E/20K)	20(12K/8E)	6-16	%52,3Karışık Epizod %15,9Manik Epizod %11,4Depresif Epizod %20,5 Ötimik (YMRS=24,8)	Amigdala hacimlerinde anlamlı bir fark yok

2.8.8.4. BB’de Amigdala ile İlgili fMRG Çalışmaları

Yapısal MRG çalışmaları beyin yapılarını ölçme tekniklerine dayanırken fonksiyonel teknikler amigdalanın merkezi bir rol oynadığı, duygu dışı vurumu, öğrenme ve bellek gibi psikolojik yapılanmaların işlevlerini çalışmaya olanak sağlar. fMRG çalışmaları olgu davranışsal ya da bilişsel bir task gerçekleştirirken (örneğin yüz uyararı) eş zamanlı beyin çekimi ile gerçekleştirilir (12).

Sağlıklı olgularda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, amigdalanın yüz ifadelerindeki negatif ve pozitif duygulanımı anlamlandırmada kritik bir role sahip olduğunu göstermiştir. BB olanların yüzdeki duygulanımı tanımlarında çelişkiler olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları bunu amigdaladaki aktivasyon anormallikleri ile ilişkilendirmiştir (127). Erişkin BB hastalarında yapılan fMRG çalışmalarında kontrol grubuna göre hasta grubunda amigdalada yüzle ilgili uyaran verildiğinde hiperaktivasyon ya da hipoaktivasyon saptanmıştır (127).

Çocuk ve ergenlerde yapılan fMRG çalışmaları oldukça azdır. Rich ve arkadaşlarının (2006) çocuk ve ergen BB grubunda yaptıkları bir fMRG çalışmasında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda; korkulu algıladıkları nötral yüzleri gördüklerinde, sol amigdala, akkumbens, putamen ve ventral prefrontal kortekste aktivasyon artışı, ayrıca korktuklarını ifade ettikleri yüz resimlerini gördüklerinde de sol amigdala ve her iki akkumbenste aktivasyon artışı olduğunu bildirmişlerdir (128).

Pavuluri ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları fMRI çalışmasında, (16 ötimik ,ilaçsız, pediatrik BB ve 10 kontrol) nötral yüzlere göre, kızgın ve mutlu yüzlerde BB grubunda amigdalada aktivasyon artışı bildirmişlerdir (13).

Pavuluri ve arkadaşlarının (2008) başka bir çalışmasında ise yaşları 12-18 arasında ötimik, ilaç kullanmayan 16 hasta ve onları karşılaştırdıkları 14 sağlıklı kontrolde yaptıkları fMRG çalışmasında; negatif duygulanım durumunda, nötral duygulanıma göre BB olan grupta sol amigdala ve her iki pregenual anterior singulat kortekste artmış aktivasyon, sol rostral ventrolateral prefrontal korteks ve dorsolateral prefrontal kortekste azalmış aktivasyon gözlenmiştir. Pozitif duygulanım durumunda ise BB grubunda, ventrolateral prefrontal kortekste herhangi bir aktivite azalması ya da amigdalada herhangi bir aktivite artışı gözlenmemiştir. BB olan çocukların negatif

uyarana yanıtta verdikleri azalmış ventrolateral prefrontal korteks ve artmış amigdala aktivitesi paterni limbik sistemde duygudurumsal tepkide bir disinhibisyona ve prefrontal korteksin de bu yanıtı düzenleme işlevinde bir bozukluk olduğuna işaret ediyor olabilir (129). Çalışmaların desenlenmesindeki yöntemsel paradigma farklılıkları sonuçların çeşitlenmesine yol açıyor gibi görünmektedir. Farklı yüz duygu dışı vurumlarına yönelik amigdala aktivasyonlarını araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

2.9.TEDAVİ

BB hem çocuklar hem de erişkinlerde psikososyal zorluklara yol açan, morbidite ve mortalitesi olan ciddi bir psikopatolojidir. Bu nedenle hastalığın hem akut ataklarını tedavi etmek hem de atakların şiddet ve sıklığını azaltarak ortadan kaldırmak tedavinin hedefleridir (19).

BB'da tedavi seçimi; bozukluğun şiddeti, alt tipi, atak türü , kronik olup olmaması, başka bir eş tanının varlığı, yaş, aile ve olgunun özellikleri ile beklentileri, ailesel ve çevresel durum, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü gibi etkenlere bağlıdır (130). Çocuk ve ergenlerde BB'da önerilen tedavi akış şemalarında herhangi bir psikotik belirti olmaksızın ilk basamak tedavileri olarak lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler ya da olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi atipik antipsikotiklerin tek başına tedavide kullanılması önerilmektedir. Ancak bozukluğa psikotik belirtilerde eklenmiş ise lityum ya da valproat ya da karbamazepin ve atipik bir antipsikotik eklenerek oluşturulan ikili kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (131).

2.9.1. Duygu Durum Düzenleyiciler

Lityum: En eski ve üzerinde en çok çalışılmış olan duygu durum düzenleyici lityumdur(16). Lityum hızlı ve tam olarak gastrointestinal sistemden emilir. Standart preparatlarda 1-1,5 saatte, yavaş ve kontrollü salınan formlarda 4-4,5 saatte serum konsantrasyonu pik yapar. Lityumun proteine bağlanma özelliği klinik olarak önemli değildir ve metaboliti yoktur. Hemen hemen tamamı böbreklerden atılır, çok az

miktarı ter ve feçesle kaybedilir. Lityumun eliminasyon yarı ömrü 18-24 saattir (132). Çocuk ve ergenlerde yarılanma ömrü 18 saattir.(16) 6-12 yaş arası çocuklarda maksimum 30mg/kg/gün olacak şekilde günde üç defa başlanır. Serum düzeyi 0.6-1.2 meq/lt olacak şekilde doz ayarlaması yapılır (133).

Lityumun etki mekanizması üzerine çeşitli görüşler vardır. İyon taşıma teorileri, lityumun hem tek değerli (sodyum, potasyum) hem de iki değerli (kalsiyum, magnezyum) benzerlerini kullanarak, hücre membranlarındaki iyon pompalarına ve kanallarına etkisine odaklanmaktadır. Lityum hücre zarlarından dört bağımsız mekanizmayla (sodyum pompası, sodyum kanalları, sodyum-lityum karşılıklı geçiş ve lityum bikarbonat değişimi) geçtiği için, membran fonksiyonlarının böyle bir etkileşim aracılığı ile stabilize olması mümkündür. Lityumun nörotransmitterler (serotonin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, ve gama-aminobütirik asit) üzerinde de çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir.

Lenox ve Hahn'a göre, reseptörlerden hücre içine bilgi taşıyan guanin nukleotid- bağlayan proteinler (G proteinleri) ile çalışıldığında; elde edilen kanıtlar, kronik lityum etkisinin, kısmen reseptöre ve veya ikincil ulak sistemine olan bağlantısını etkileyen G proteinlerindeki değişiklikler yoluyla olduğunu göstermektedir. Hem fosfoinozid ve hem de adenil siklaz ikincil ulak sistemleri lityum tarafından pek çok şekilde değişikliğe uğratılırlar. Lityum inositol monofosfatazı güçlü bir şekilde inhibe eder. Nöronlar daha derinden incelendiğinde, lityumun hücre çekirdeği kopyalama faktörlerini değiştirdiği ve gen görünümünü etkilediği görülür (132).

Diğer ilaçlarla olduğu gibi lityumla da tedaviye başlamadan önce, sistemik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Kanda 0.6-1.2 meq/lt düzeyinde tutulmalıdır (133). Yan etki olarak bulantı, kusma, tremor, polidipsi, poliüri görülebilir. Toksikite fatal olabilir, serum düzeyi izlenmelidir(16). Klinik iyileşme sıklıkla tedavinin 1-3 haftasından sonra ortaya çıkar (132).

Delong ve Aldershof (1987) çoğu 14 yaş altı olan 59 BB olan çocuğun 45'inde (%73.7), lityumla erişkinlere benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada 14 yaş altı grupta 14 yaş üstü grup arasında etkinlik açısından oransal bir fark saptanmamıştır (134). Geller ve arkadaşlarının (1998) BB ve madde bağımlılığı olan ergenlerde çift-kör, plasebo kontrollü, randomize lityumun etkinliğini araştıran

çalışmasında lityumun işlevsellik üzerine olumlu etkinliğini bazı sosyal bozulmalar (aile kaybı, toplumsal düzey ve meslek kaybı, hapis cezası vs) başlamadan göstermek amaçlanmıştır. Çalışmayı tamamlayan olgulardan lityum kullananların idrar örneklerinde saptanan madde oranlarının analizi plasebo grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Ayrıca çocuk ve ergenlerde işlevselliği ölçmeye yönelik olarak kullanılan Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeğine (ÇGDÖ) ait lityum ve plasebo gruplarının başlangıç puanları ile sonlanım puanları anlamlı düzeyde farklıdır. Bu çalışma da lityumun BB olan ergenlerde madde kullanım sıklığını akut dönemde azalttığı ve işlevselliği olumlu etkilediği ortaya konmuş, idame dönemini değerlendiren çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (135).

Açık etiketli tedaviyi sonlandırma çalışmaları özellikle idame tedavisi ile ilgili bilgi toplama amacı taşımaktadırlar. Geniş bir akut manik, tip I BB'lu ergen grubunda yapılan açık uçlu lityum çalışmasında (136); başlangıçtaki psikotik özellikler, önde gelen depresif bulgular, eş tanılarının varlığı, erken başlangıçlı duygu durum bozukluğu, başlangıçtaki maninin şiddeti, ve hastaneye yatış yönünden yanıt oranları incelenmeye çalışılmıştır. Geniş bir etki büyüklüğü olduğu ($d=1.48$) saptanan bu çalışmada, hastaların üçte birinden fazlasında Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanlarının % 50'den daha yüksek oranda azaldığı belirlenmiştir. Hastaneye yatış gerektirecek denli ağır manik dönem geçiren hastaların başlangıçta belirgin olarak yüksek mani puanları olduğu saptanmışsa da, tedaviyle bu fark hızla yok olmuştur (136).

Akut manisi olan ergenlerde lityumun etkinliği, kısa bir plasebo kontrollü sonlandırma çalışması ile sınanmıştır. Dört haftalık açık uçlu dönemden sonra yanıt verenlerin plasebo kontrollü döneme geçtiklerinde yineleme oranlarına bakılarak lityumun etkinliği ölçülmüştür. Dört haftalık açık uçlu lityum tedavisinden sonra yanıt verme ölçütlerini karşılayan olgular randomizasyona alınmıştır. Randomizasyon sonrası lityum ya da plasebo grupları 2 haftalık çift-kör evreye geçmişlerdir. Çift-kör evrede plasebo ve lityum grupları arasında yineleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre lityumun BB'lu çocuk ve ergenlerde akut dönemde etkinliği kanıtlanamamıştır (137).

Bir başka açık uçlu çalışmada BB'un depresyon fazındaki ergenlerde lityumun etkinliği araştırılmıştır. Çalışmayı tamamlayabilen 27 olguda, Çocuklar İçin

Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) puanlarına göre depresyonda belirgin bir azalma saptanmıştır. Depresif belirtilere yanıt verme oranı %48'dir. Yanıt verenler ve vermeyenler arasında belirgin bir demografik yada klinik farklılık yoktur. Bu çalışmada lityumun bir hafta gibi kısa bir sürede depresif belirtilere yanıt verdiği bildirilmiştir. Ancak geniş etki hacmi olmasına karşın yanıt verme oranı düşük bulunmuştur. Çocuk ve ergen BB'unun depresif döneminde lityumun etkin olabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir (138).

Valproat: Valproat'ın antikonvulzan ve duygudurumu düzenleyici mekanizmaları ayrı ayrı tanımlanmıştır. Bazı hipotezler arasında; birden fazla sentez ve degradasyon aktivitesi yoluyla beyin gama-amino bütirik asit (GABA) seviyelerinin yükseltilmesi ve diğer nörotransmitterlerin, voltaja duyarlı sodyum kanallarının, ekstrapotalamik nöropeptitlerin, ikincil iletim sistemlerinin ve nörokorumanın düzenlenmesi yer almaktadır (132).

Valproat gastrointestinal sistemden emilir. Oral uygulamadan 3-4 saat sonra plazma düzeyi pik yapar. Proteine yüksek derecede bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Plazma yarı ömrü 10-16 saattir. Çocuk ve ergenlerde ise serum yarılanma ömrü 8-16 saattir. Sitokrom p-450 enzimlerini indükleyen ilaçlarla (örn: karbamazepin) birlikte alındığında yarı ömrü daha kısa olmaktadır. (16, 70) Çocuk ve ergenlerde dozu 15mg/kg/gündür, 2-3 doza bölünerek verilir. Serum düzeyi 60-100 mg/ml olması sağlanır (134).

Valproatın etkinliği erişkinlerde özellikle karma manide kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında çocuklarda da kullanılmaya başlanmış, monoterapi, kombinasyon, güçlendirme tedavilerinde olumlu sonuçlar alınmıştır(16).Valproatın manik, hipomanik ve karma döngüde etkinliğini araştıran çocuk ve ergenlerdeki bir çalışma açık uçlu ve onu izleyen bir çift-kör plasebo kontrollü evreyi içerecek şekilde tasarlanmış, ancak yalnızca 3 olgu çift-kör evreyi tamamlayabildiği için, 8 haftalık açık uçlu evrenin sonuçları bildirilmiştir (139). BB'lu olguların YMDÖ göre %61'i mani puanlarında %50'den fazla iyileşme göstermişlerdir. Bulgular Kowatch'ın valproat, lityum ve karbamazepini karşılaştırdığı açık uçlu çalışması ile benzerlik göstermektedir (140). Uzun dönem idame tedavisi ile ilgili bilgi azlığına karşın çok az çalışma vardır (139). Altı aylık, tek merkezli açık uçlu bir ayaktan hasta izlemi çalışmasında valproatın çocukluk ve ergenlik BB'unun karma dönemlerindeki

etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Valproat 15-20 mg/g, uyum gösterilen doza kadar artırılmış, 50-120 µ/ml serum aralığında kullanılmıştır. Birlikte kullanım olarak en fazla yedi gün risperidon kullanımına, ve eşlik eden DEHB için uyarıcı kullanımına izin verilmiştir. Başlangıla sonuç arasında YMDÖ mani puanı ve ÇDDÖ'ye göre de depresyon puanlarında istatistiksel anlamlı farklar saptanmıştır. Bu çalışmada depresif belirtiler ilk 2 ayda, manik belirtiler ise ilk 3 ayda iyileşmişlerdir. Depresif belirtiler manik belirtilerden önce iyileşmiş, başlangıçtaki bu hızlı iyileşme 6 ay boyunca devam etmiştir. Yanıt verme oranı %73.5 ve iyileşme oranı %52.9 olarak bildirilmiştir. Bu alışma sonucunda 6 ay boyunca valproat kullanımının etkin ve güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır (141).

ocuk ve ergenlerin BB'da idame tedavisinde valproatın lityuma üstün olup olmadığını saptamaya çalışan iki evreli bir diğer çalışmaya (142) ayaktan manik, hipomanik ve depressif bipolar hastalar dahil edilmiştir. Yirmi hafta süren birinci evrede olguların lityum ve valproat kombinasyonu ile dengelenmesi amaçlanmış, olguların bu evreden ikinci evreye geçebilmesi için bu evre boyunca, lityumu serum düzeyi olarak minimum $\geq 0.6\text{mmol/L}$ ve valproatı $\geq 50\text{mg/mL}$ tolere etmeleri, birbirini takip eden dört hafta boyunca tüm duygu durum belirtilerinde belirtiatik iyileşme ölçütlerini başka herhangi bir duygudurum düzenleyici, antipsikotik yada antidepresan almadan karşılamaları istenmiştir. İkinci evrede idame tedavisi başlanmış ve hastalar 8 hafta boyunca lityum ya da valproatla tedavi edilmişlerdir. Bu belirtilerde tekrarlama görüldüğünde hastalar lityum ve valproat birlikte kullanıma geri dönmüşlerdir. Bu alışma da YMDÖ ve ÇDDÖ puanlarındaki değişime göre lityum ve valproat birlikte kullanımı ile dengelenmiş hastaların idame tedavisinde valproat, lityum monoterapisine göre üstün bulunmamıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, erişkin çalışmalarında bildirilen valproatın BB'un karışık ve hızlı dönemlerinde daha etkin olduğuna dair bulguyu ocuk ve ergen hastalarda teyit edememişlerdir. Bununla birlikte, araştırmacılar daha kesin sonuçlar için daha çok idame çalışmasına ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir (142).

Karbamazepin: Karbamazepinin siklik adenzin monofosfat (cAMP) inhibisyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir. Karbamazepin, P450 hepatik

sistemde metabolize olur. Başlandıktan sonraki 3-5 haftada otoindüksiyon ile kendi metabolizmasını artırır. Yarılanma ömrü 25-65 saat iken p450 enzimlerinin otoindüksiyonu ile bu 9-15 saate düşer. 6-12 yaş arası doz 100 mg/gün günde iki kez, 12 yaş üstü 120 mg/gün'dür. Davranım bozuklukları ve dürtü denetim bozukluklarında da önerilmektedir (134). Toksikiteyi önlemek amacıyla, antikonvulsan etki için gereken plazma konsantrasyonu olan 4-14 ngram/ml dozunun BB tedavisinde de aşılması önerilmektedir (19).

Yan etki olarak sedasyonun yanı sıra, aplastik anemi ve agranülositoz yapabilir(19). Erişkin BB'ta karma ve hızlı döngülü manide, özellikle lityumla birlikte kullanılmaktadır (19). Kowatch ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir çalışmada akut dönemdeki tip I ve II BB'lu çocuk ve ergenlerden oluşan bir örneklem grubunda lityum, valproat ve karbamazepinin'in etkinliği karşılaştırılmıştır (131). İki haftalık bir hazırlık döneminde olguların ilaçları azaltılarak denenecek ilaca yavaşça geçilmiş daha sonra çalışma açık uçlu olarak sürdürülmüştür. Bu çalışmada yanıt verme ölçütü olarak, başlangıca göre mani puanlarında en az %50 iyileşme gösterilmiştir. Lityumla tedavi edilen olgular 8.haftaya kadar yanıt vermeye devam etmiş ancak valproat ve karbamazepin gruplarında 6.haftadan sonra yeni yanıt veren olguya rastlanmamıştır (140). Bu çalışmanın verileri erişkin çalışmalarına benzer olarak her üç duygu durum düzenleyicinin de etkin olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Topiramate: Diğer antikonvulsanlarda olduğu gibi Topiramate birden fazla biyokimyasal etkiye sahiptir ve bunlarla klinik etkiler arasındaki ilişkiler henüz tespit edilememiştir. Topiramate duruma bağlı bir sodyum kanal tıkcayıcısıdır. Topiramate GABA Tip A reseptörlerini olumlu olarak düzenlediğinden dolayı GABAerjik etkiye sahiptir ve akut ve kronik uygulamanın insanlarda serebral GABA'yı artırdığı görülmektedir. Ayrıca antiglutamaterjik etkiye de sahiptir.

Topiramate sadece %15 oranında plazma proteinlerine bağlıdır ve hepatik enzim indükleyiciler olmadığında %70 oranında herhangi bir değişikliğe uğramadan renal yolla atılmaktadır. Monoterapide yaklaşık 24 saatlik bir yarı ömre sahiptir, ancak enzim indükleyicilerle birlikte yarı ömrü % 50 oranında azalır (132).

Çocuk (2-16yaş) epilepsi hastalarında, Topiramatin günde (yatmadan önce) 1-3mg/kg ile başlanması ve günde 5-9 mg/kg artırılarak uygulanması tavsiye edilmektedir. En sık yan etkiler kilo kaybı, somnolans, baş dönmesi, ataksi, psikomotor yavaşlama, hafıza güçlükleri, parestezi ve diplopidir (132).

Topiramatta ilgili çocuk ve ergenlerdeki BB'da kullanımla ilgili bilgiler sınırlıdır. DelBello ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir çalışmada akut manisi olan çocuk ve ergenlerde topiramatin plasebo ile karşılaştırılarak etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Ancak çalışmadan ayrılan olgular nedeniyle araştırmacılara göre, erişkinlerdeki topiramatin çalışmalarında ilacın etkin olmadığı bir zamanda çalışmayı erken sonlandırmak zorunda kalmışlardır. Mani puanlandırmalarında plasebo grubuna göre topiramatin grubunda iki kat daha fazla düşüş olmasına karşın, çalışmanın sonunda topiramatin ve plasebo grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırmacılar böyle bir sonuç alınmasında tedavinin erken sonlandırılmasının önemli bir etken olabileceğini belirtmişlerdir (143). Bu nedenlerle yeterince güçlü, randomize ve kontrollü çalışmalarla topiramatin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması gerekmektedir.

Okskarbazepin: Okskarbazepin hızla emilmektedir ve gıdalardan neredeyse hiç etkilenmemektedir. Serum proteinlerine %40 oranında bağlanır. Aktif metabolitine indirgenerek, hızla ve büyük ölçüde metabolize olur ve metabolit daha sonra glukuronidasyon geçirir. Okskarbazepin kendi metabolizmasını indüklemeyi, %95 idrarla, % 4 dışkıyla atılır.

Okskarbazepinin erişkinlerde günlük dozu iki bölünmüş doz halinde 150 ila 2400 mg'dır ve çocuklarda günlük doz 1800mg'a kadar çıkmaktadır. Mevcut klinik çalışmalar temel alındığında mani için günlük standart doz 900 ila 1200 mg'dır (132).

Okskarbazepin'in çocukluk ve ergenlik çağı BB'da etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili çok merkezli, geniş örneklemlili, randomize, plasebo-kontrollü bir klinik çalışma mevcuttur. Olgular manik ya da karma atakta çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışma 3 ile 14 gün arası başlangıç aşamasından ve 7 haftalık çift-kör çalışma döneminden oluşmaktadır. Çalışmanın sonunda her iki grubun ani puanlarında düşüş saptanmış, ancak herhangi bir zaman aralığı için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada çift görme, bulantı ve baş dönmesi okskarbazepinin en

sık görülen yan etkileri olarak kaydedilmiştir. Bu yan etkiler genel olarak epileptik hastalarda görülenlere benzemektedir. Bununla birlikte, psikiyatrik yan etkiler (saldırgan patlayıcı davranış özkıyım girişimi, özkıyım davranışı) bu çalışmaya alınmış olan her iki grupta da epileptik hastalardan fazla bulunmuştur (144).

2.9.2. Atipik Antipsikotikler

Bazı araştırmacı ve klinisyenler bu ilaçları duygu durumu düzenleyici olarak kabul etmektedir. BB güçlendirme tedavisinde olduğu gibi, monoterapide de etkin olduklarına ilişkin araştırma ve yayınlar artmaktadır.

Atipik antipsikotiklerle ilgili etkinlik olarak benzer sonuçlar alınmıştır ancak yan etkiler çeşitlilik göstermektedir. Risperidon monoterapisiyle çocuk ve ergenlik dönemi BB'da belirgin düzelme görülmüş, güçlendirme tedavisiyle %80 oranında iyileşme saptanmıştır (145). Ketiapinin de monoterapi ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanımının etkin ve yan etki profilinin güvenilir olduğunu gösteren araştırmalar vardır (19). Hastaların Olanzapin monoterapisine %61 oranında yanıt verdiği, ancak 8 haftalık çalışma süresi boyunca ciddi boyutta kilo artışlarının olduğu görülmüştür (19). Klozapin dirençli olgularda özellikle karbamazepin ile birlikte kullanılırsa ortaya çıkabilecek fatal yan etkilere dikkat edilerek sınırlı şekilde kullanılabilir (19).

DelBello ve arkadaşları (2002) manik dönemde duygudurum düzenleyici ve atipik antipsikotik birlikte kullanımı ile tek başına duygudurum düzenleyici kullanımının etkinliğini karşılaştırmışlardır. Valproatla birlikte ketiapin kullanan grup valproatla birlikte plasebo kullanan grupla karşılaştırıldığında, YMDÖ ile değerlendirilen mani puanlarında çalışma sonunda istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır. Hastalar ve bakım verenlerden alınan bilgilere ve laboratuvar testlerine göre, metabolik durum ve yan etkilerle ilgili gruplar arasında istatistiksel anlamlılık oluşturacak bir farklılık bulunmamıştır (146). Bu çalışma hem tek başına valproata göre valproat ile ketiapin kombinasyonun daha üstün etkinliğe sahip olduğunu göstermiş, hem de ketiapinin, valproatla birlikte güvenli biçimde kullanılabileceğini ortaya koymuştur. DelBello ve arkadaşlarının (2006) (147) yaptığı ketiapin ve valproatın karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada YMDÖ ile ölçülen mani puanlarında çalışma sonucunda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak ketiapin grubundaki puanlardaki düşüş rakamsal olarak daha fazladır. Yine başka bir

çalışmada ketiapinin etkinliği akut manide plasebo ile karşılaştırıldığında YMDÖ'ye göre çalışma sonucunda mani puanlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışmada güvenilirlik bulgularının önceki çalışmalara benzer olduğu bildirilmiştir (148). Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara göre atipik bir antipsikotik olan ketiapin çocuk ve ergenlik dönemi BB'da hem tek başına hem de duygudurum düzenleyici ile birlikte kullanımda etkin ve güvenilir bir ilaç olarak görünmektedir. Çocukluk ve ergenlik dönemi BB tedavisinde çoğunlukla ikili duygu durum düzenleyici ya da antipsikotik kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Akut dönemde denge sağlanmaya çalışılırken 4 haftalık lityum kullanımı sonrası ek tedavi olarak verilen antipsikotiğin kesilmesinin, hastalığın tekrar etmesine yol açtığına ilişkin bulgular vardır (149). Bu nedenle antipsikotik – duygudurum düzenleyici ilaç kombinasyonunun uzun süre sürdürülmesi önerilmektedir (149). Ancak bu sürenin uzunluğu konusunda kesin bir fikir birliği oluşmuş değildir. Ülkemizden bildirilen bir olgu serisine göre, BB'lu ergenlerde duygudurum düzenleyiciye ek olarak verilen olanzapin tedavisinin etkinliği artırdığı bildirilmiş, ancak olanzapinin kesilmesine karşın bir süre sonra yinelemelerin olduğu gözlenmiştir (150).

Ayaktan 5 - 18 yaş arasındaki manik ya da karma dönemdeki çocuk ve ergenler üstünde yürütülen altı aylık, ileriye dönük açık uçlu bir çalışmada, valproat ve risperidon ile lityum ve risperidon kombinasyonları etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılmıştır (151). Her iki grupta da çalışma sonunda mani puanlarında anlamlı düşme saptanmış, ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda her iki ilacın birlikte kullanımında eşit oranda etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (151). Bu çalışma çok sık kullanılan duygu durum düzenleyici ve atipik antipsikotik kombinasyonlarının idamesini sınıması olmasından dolayı önem taşımaktadır.

2.9.3. Antidepresanlar

Çocuk ve ergenlerdeki BB'da manik dönem kadar depresif dönemlerin de tedavisi tartışmalı ve sorunludur. Ayrıca bu alanda daha az çalışma yapılmıştır. Çocuk ve ergenlerdeki BB'da antidepresan kullanımına yönelik ileriye dönük çalışmalar yoktur. Yalnızca geriye dönük yapılan bir çalışmada seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) bipolar depresyonda iyileşme sağladığı saptanmıştır. Bununla

birlikte SSGI kullanımının duygudurum dengesini bozucu etkileri de olabileceği bildirilmiştir (152). En son yayınlanan uzman görüşlerinin aktarıldığı bir derlemede antidepresanların BB'da gidişi olumsuz etkileyen duygudurum dengesini bozucu etkileri nedeni ile, yalnızca duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanımının uygun olacağı bildirilmiştir (131).

2.9.4. Benzodiazepinler

Yüksek potensli benzodiazepinler akut ajitasyon ve insomniada nöroleptiklere alternatif olarak gösterilmiştir. Lorazepam'ın çocuk ve ergenlerde güvenli olduğu bildirilmiştir (134).

2.9.5. EKT

EKT çocuk ve ergenlerde nadir kullanılmakla birlikte son dönemde yayımlar artmaktadır. Güvenliği ve etkisi sistematik olarak araştırıldıktan sonra şiddetli mani tablosuna sahip çocuk ve ergenlerin akut tedavisinde EKT uygulanabileceği bildirilmiştir (153).

2.9.6. Bipolar Bozuklukta Stimulan Kullanımı

Yaygın DEHB eş tanısının tedavisi için sıkça kullanılan uyarıcı tedavisine bağlı olarak BB'un alevlenebileceğine ilişkin kaygılar son dönemde bazı çalışmalardan elde edilen verilerle biraz olsun yatışmıştır (154, 155, 156). Carlson ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan geriye dönük bir çalışmada, DSM-II' ye göre hiperkinetik sendrom (minimal beyin sendromu) tanısı ile izlenen çocukların izlem ve tedavi bilgileri değerlendirilmiştir. Tekrar değerlendirme sonrası karşıt-olma karşıt-gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, anksiyete ve depresyon, tedirginlik, saldırganlık belirtilerini taşıyan çocuklar daha ağır seyreden grup, daha ılımlı seyir gösterenler ise daha hafif seyreden grup olarak gruplandırılmıştır. Bu çalışmada BB tanısı alma olasılığı daha yüksek olan daha ağır seyreden grupta hastaların %77'i metilfenidat tedavisine yanıt verirken %8'i zayıf yanıt vermişlerdir (154). Uyarıcıların mani benzeri belirtilere sahip çocuklarda etkilerini sınavan bir diğer çalışmada (155), DEHB'li olgular bir takım yapılandırılmış ölçeklerle maniyeye yakın olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmışlardır. Bu çalışmada mani geliştirme olasılığı

yüksek olan çocukların diğer gruptaki çocuklara benzer oranda uyarıcılara yanıt verdiği, özellikle dikkat eksikliği, tedirginlik ve saldırganlık belirtilerinin düzeldiği saptanmıştır (155).

BB ve DEHB eş tanılı olgularla yürütülen bir çalışmada (156) önce 8 haftalık valproat tedavisi uygulanmış, mani belirtilerinde %50 oranında düzelmeye sağlandıktan sonra, plasebo kontrollü çift kör 4 haftalık karşı çapraz evreye geçilmiştir. Bu evrede iki grubun biri valproat ve karışık amfetamin tuzları ile tedavi görürken, diğer gruba valproat ve plasebo verilmiştir. Bu evreden sonra tüm olgular valproat ve karışık amfetamin tuzları kombinasyonu ile 12 haftalık izlem çalışmasına alınmışlardır. Çalışmanın ilk evresinde olguların %80'i valproata yanıt vererek ikinci evreye geçmelerine karşın bu evrede DEHB belirtilerinde minimal iyileşme saptanmıştır. Çift kör evreye geçildiğinde amfetamin tuzlarının plaseboya oranla DEHB belirtilerini düzeltmede anlamlı olarak daha etkin olduğu görülmüştür. Bu hastaların amfetaminle birlikte valproata yanıt verme oranları (%89.6), DEHB olmaksızın saptanan oranlarla benzerdir (156). Valproatın amfetamin tedavisine olumsuz bir etkisine rastlanmamıştır. Son 12 haftalık izlem evresinde 23 hastadan yalnızca birinde manik belirtiler alevlenmiştir. Bu çalışma ile, DEHB ve BB'un birlikte bulunduğu hastaların valproat ile duygudurumları düzeltildikten sonra uyarıcılardan etkin ve güvenilir olarak yararlanabilecekleri gösterilmiştir (156).

Frazier ve arkadaşlarının (2001) yaptığı olanzapin monoterapi çalışmasında tedaviye yanıt verme oranının uyarıcı alanlar ve almayanlar arasında değişmediği bildirilmiştir (157). Findling ve arkadaşlarının (2005) idame tedavisinde valproat ve lityum etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarındaki sonuçlara göre DEHB eş tanısı yada uyarıcı kullanımı, atak sıklığını artırmadığı gösterilmiştir (142). Bütün bu sonuçlar DEHB eş tanısı olan BB olgularında duygudurum dengesi sağlandıktan sonra uyarıcıların manik atak alevlenme riski olmaksızın kullanılabileceğini göstermektedir.

2.9.7. Psikososyal Tedaviler

Miklowitz (2007) BB olan 20 ergende aile odaklı psikoeğitimsel teknikleri yardımcı tedavi olarak uygulayarak bir pilot çalışma yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, aile odaklı psikoeğitimsel tedavi ve duygudurum dengeleyicilerle yapılan

kombine tedavi uygulanarak depresif, manik belirtilerde ve davranış sorunlarında bir yılın üzerinde süreyle iyileşme meydana geldiği saptanmıştır (45).

Pavuluri ve arkadaşları (2004) Çocuk ve aile odaklı bilişsel davranışçı terapiyi 12 hafta uyguladıkları çalışmalarında belirtilerde anlamlı azalma saptamışlardır (158). West ve arkadaşlarının (2007) çocuk ve aile odaklı bilişsel davranışçı terapi izlem çalışmasında da, optimal ilaç dozları ve bilişsel davranışçı terapilerle, üç yıl sonunda tedaviye yanıt oranlarında artış ve belirtilerde azalma saptanmıştır (159).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu araştırmada, DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD'da DSM IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı ile izlenmekte olan ve Mayıs 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD'ye başvurup DSM IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı alan 13-19 yaş arası 17 ergen hasta grubunu oluşturmuştur. 2 olgu klostrofobi nedeniyle MRG çekilemediği için, 1 olgu da MRG'de saptanan temporal atrofi nedeniyle amigdala volümü ölçülemediği için çalışmadan çıkarılmıştır.

Kontrol grubunu, üniversitenin epidemiyolojik kapsama alanından seçilen ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı almayan 13-19 yaş arasındaki 12 ergen oluşturmuştur.

3.2. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SECİMİ

Olguların tanıları DSM-IV'e göre ve Okul Çağı (11-18 yaş) Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime) K-SADS P-L ve WASH-U-K-SADS (Washington University at St.Louis - Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present state and lifetime –for DSM-IV -St.Louis Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği - Şimdiki Zaman ve Yaşam Boyu - 1996 DSM-IV'e göre uyarlanmış) duygulanım modülüne göre konulmuştur (160)

Kontrol grubu, tıbbi ve nörolojik yönden sağlıklı, 13- 19 yaş aralığında 12 ergenden oluşturulmuştur. Bunun için WASH_U-KSADS ve KSADS P/L yarı yapılandırılmış görüşmeleri uygulanmıştır.

3.2.1. Olgu Grubunda İşleme lütleri

- Bipolar Bozukluk Tip I tanısı alması,
- Çalışmaya alındığı sırada ötimik olması içlenmiştir.

Anksiyete ya da Yıkıcı Davranış Bozuklukları eş tanısı ve BB nedeni ile ilaç kullanımını olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.2. Olgu Grubunda Dışlama lütleri

- Nöbet öyküsü,
- On dakikadan fazla bilinç kaybına yol açan şiddetli kafa travması öyküsü,
- Tanı almadan önceki son 3 ay içinde madde ve psikostimulan, antipsikotik ya da antidepresan ilaç kullanım öyküsü,
- Gebelik öyküsü,
- şizofreni,
- Yaygın Gelişimsel Bozukluk,
- Mental retardasyon (≤ 70 IQ) ,
- Tıbbi açıdan kronik bir hastalığın bulunması dışlanmıştır.

3.2.3. Kontrol Grubunda İşleme lütleri:

- DSM IV'e göre herhangi bir psikiyatrik tanısının olmaması,
- Kronik bir tıbbi hastalığın olmaması içlenmiştir.

3.2.4. Kontrol Grubunda Dışlama lütleri:

- Birinci dereceden akrabalarında psikiyatrik bozukluk olması,
- Mental retardasyon olması (≤ 70 IQ),
- Tıbbi açıdan kronik bir hastalığın bulunması,
- Nöbet öyküsü,
- On dakikadan fazla bilinç kaybına yol açan şiddetli kafa travması öyküsü dışlanmıştır.

3.3. YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel ve karşılaştırmalı bir çalışma olarak planlanmıştır. K-SADS P-L ve WASH-U-K-SADS duygulanım modülü ile tüm olguların tanıları DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D. son yıl asistanı ve bir uzman öğretim üyesi tarafından kesinleştirilmiştir. Hastaların ötimik fazda olma ölçütü, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile değerlendirilmiştir. Her iki ölçekte puanların 7'nin altında olması ötimik olarak kabul edilmiştir.

Genel bir tıbbi muayene yapılarak birkaç laboratuvar testi ile tıbbi sağlıklılık ve dışlama ölçütleri sınanmıştır. Bu testler: karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, idrarda madde taraması ve gebelik testidir. Hasta ve kontrol grubundan, tam kan sayımı için 2cc (1 mor tüp), karaciğer fonksiyon testleri için de 5 cc kan alınmıştır. Sosyodemografik veriler görüşmecilerce kaydedilmiştir.

Tüm hastaların beyin MRG incelemeleri 1,5 Tesla (Gyrosan Intero, Philips, Netherland) MRG cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda MRG ile amigdala hacimleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun aynı radyolog tarafından sağ ve sol amigdala hacim ölçümleri yapılmıştır.

Her iki grup yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey açısından eşlenmiştir. Araştırmaya dahil olma ölçütlerine uyan çocukların kendileri ve aileleri ile görüşülerek, araştırma hakkında bilgi verilmiş ve katılmak isteyen ebeveyn ve ergenlerden yazılı onam formu alınmıştır. Bu çalışmanın yapılabilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektörlük Bilimsel Araştırmalar Proje Destek Fonundan kaynak sağlanmış, olguların ve sağlıklı gönüllülerin masrafları bu fondan karşılanmıştır.

3.4. ARASTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.4.1. K-SADS P-L (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime Version)

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu, 6–18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozuklukları DSM-III ve DSM-IV'e göre taramak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1996) tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir. K-SADS-P-L ile çocuk ve ergendeki geçmiş ve şu andaki psikiyatrik bozukluklar anne babadan ve çocuktan alınan bilgiler doğrultusunda sorgulanmakta ve klinik tanı klinisyenin gözlemleriyle de birleştirilerek konulmaktadır. Ölçeğin tarama bölümünde çocukluk ve ergenlik döneminde görülen psikopatolojilerin temel belirtileri sorgulanmakta ve her bir belirti kendisine özgü dereceleme yöntemiyle 0–3 puan arasında değerlendirilmektedir. Herhangi bir belirtiden 3 puan alan kişiye psikopatolojiye ilişkin ayrıntılı ek sorular sorulmakta ve sonuçta DSM-III-R ya da DSM-IV'e göre tanı konulmaktadır (161). Bizim çalışmamızda DSM-IV'e göre tanı konulmuştur.

K-SADS-PL için Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır. Bu ölçek ile yapılan görüşme ile konulan tanıların geçerliğinin dışı atım bozuklukları açısından çok iyi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve tik bozukluğu için iyi, duygulanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve karşı olma karşı gelme bozukluğu için ise orta derecede olduğu gözlenmiştir (161).

3.4.2. WASH-U-KSADS (Washington University at St.Louis- Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present State and Lifetime)

St.Louis Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği - Şimdiki Zaman ve Yaşam Boyu Versiyonu, Geller ve ark. tarafından geliştirilmiş ve 1996'da DSM-IV'e göre uyarlanmıştır. Yarı-yapılandırılmış görüşme şeklinde bir ölçektir. Birbirini takip eden itemler her bir belirtinin şiddetini ve süresini ölçer. Likert tipi 0–8 arasında puanlandırma ile her bir

belirti derecelendirilmektedir. 0–3 arası puanda belirti yok, 3 puan belirti ılımlı düzeyde, 3'ün üzerinde ise şiddetli düzeyde olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçek hem çocuk ve ergenlerle, hemde annesizlerle görüşülerek uygulanmaktadır. En sonda yer alan genel kanı bölümünde tüm bu belirti ve döngü değerlendirmeleri, okul ve öğretmenden alınana bilgiler ve gerekirse görüşme videoları ile tanı konmaktadır (160).

Bu ölçeğe göre Major Depresif Bozukluk ve mani tanısı koyabilmek için item skorları ≥ 4 (orta ya da şiddetli), hipomani ya da distimi tanısı için item skorları ≥ 3 olmalıdır. WASH-U-K-SADS önceki iki öncülünden (K-SADS 1986 Puig- Antich, K-SADS-PL Kaufman ve ark. 1996) bazı farklılıklar içermektedir. Bunlar: DSM-IV'e göre düzenlenmiş olması, itemleri atlama özelliğinin olmaması. Her item değerlendirilir, ayrıca hızlı döngü ve prepubertal mani özellikleri geliştirilmiştir. Bu ölçekte hızlı döngü ölçütleri: hızlı döngü; 4 döngü/yıl, çok hızlı döngü; 5-364/yıl, ultra çok hızlı döngü $\geq 365/1$ yıl olarak tanımlanmıştır. Ultra çok hızlı döngüde mani bulgularının günde 4 saat ya da üzerinde gözlemlenmesi gerekmektedir. Hızlı döngü bölümünün geçerlilik ve güvenilirliği bildirilmiştir (160, 162). Çalışmamızda duygulanım bölümü KSADS P/L'e ek olarak BB tanısını kesinleştirmek amaçlı kullanılmıştır.

3.4.3. HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HDÖ)

Hamilton (1960) tarafından geliştirilen Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) en yaygın kullanılan klinisyenin uyguladığı depresyon değerlendirme ölçeğidir (163). Son bir hafta içerisinde yaşantılan depresyon belirtilerini sorgulayan 17 maddeden oluşur. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastaların geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel belirtileri üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, üreme organları ile ilgili belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (164). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (165).

3.4.4. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)

Young RC (1978) tarafından geliştirilmiştir. Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yöneliktir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipindedir. Bu dört madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için ağırlığı artırılarak hazırlanmıştır (166).

Manik durumun değerlendirilmesi görüşmecinin kendi yargısı ile hastanın bildirdikleri ve görüşmecinin görüşme sırasında hastanın davranışı ile ilgili gözlemlerine dayanır. Ayrıca hasta yakını, tedavi ekibi kaynaklarına da başvurulabilir. Yönergede her ne kadar son 48 saat sorgulanır diye belirtse de birçok çalışmada son bir hafta dikkate alınmaktadır (166). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (167).

3.4.5. SOSYO DEMOGRAFİK VERİ FORMU

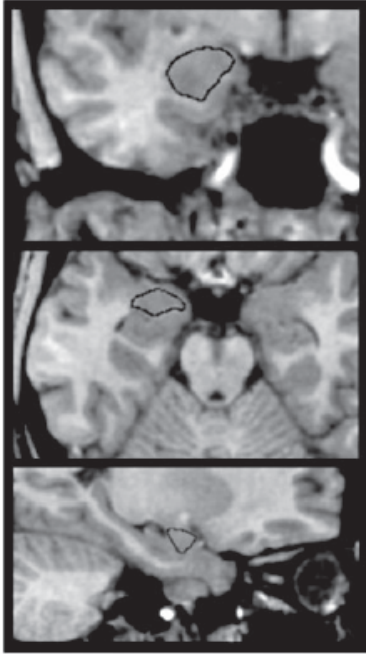
Olguların kimlik, adres, telefon, eğitim durumu, ailenin sosyoekonomik durumu, anne-baba-kardeş ve aile yapısı ile ilgili bilgileri içermektedir. Ailenin sosyoekonomik durumu anne babanın algısına göre kaydedilmiştir. Ayrıca BB ile ilgili özelliklerden başvuru şekli, ilk tanı yaşı, kullanmakta olduğu ilaçlar, hastanede yatış sayısı, birinci ve derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü, laboratuvar değerlendirme sonuçları, MRG ile ölçülen sağ ve sol amigdala hacimleri, K-SADS ve WASH-U-KSADS tanısı, hayat çizelgesi (atak sayısı) gibi bilgileri de içermektedir.

3.5. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

Tüm hastaların beyin MRG incelemeleri 1.5 Tesla (Gyrosan Intera, Philips, Netherland) MRG cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Pediatrik yaş grubu epilepsi hastalarına rutin olarak uygulanan spin eko T1-sagittal, turbospinecho –dual eko T2-aksiyal ve fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) aksiyal, T2 koronal ve üç boyutlu T1-koronal FFE (fast field eko), TR (repetisyon zamanı), TE (eko zamanı), alfa açısı, kesit kalınlığı, matriks, number of signal averaging=75, 16, 60, 2, 256, 2) sekanlar ile görüntüler elde olunmuştur.

3.5.1. Amigdala Hacim Ölçümünde Kullanılan Anatomik Belirleyiciler

Amigdalanın sınırları
Anterior: Lateral sulkus kapanma seviyesinde, temporal sapın ilk görüldüğü koronal kesitte başlar
Lateral: Beyaz cevherle sınırlanmıştır.
Medial: Entorinal korteksle çevrilmiştir.
Superior: Endorinal sulkus ve insulanın sirküler sulkus inferior kesimi fundusu arasındaki bir çizgi ile tanımlanmıştır.
Inferior: Lateral ventrikül inferior hornu ve alveus tarafından oluşturulur.
Posterior: Gri cevherin, alveus süperiorunda ve hipokampus başı lateralinde ilk görüldüğü noktada sonlanır.



Şekil 3. Amigdalanın Koronal, Aksiyal ve Sagittal Planda Görünümü



Şekil 4. Mesial temporal lob; anteriordan posteriora(A- H) koronal MRG kesitleri. P= peririnal korteks, LI =limen insula , E=endorinal korteks, TS=temporal sap, GI=girus intralimbikus, PP= posterior parahipokampal korteks, F= forniks, AM = amigdala, KS = kollateral sulkus, FI = fimbria

Sınırları belirlenen seri kesitlerden elle yapılan çizim sonucunda mevcut programdan hacim verisi milimetreküp olarak kaydedilmiştir. Olguların önce sağ sonra sol amigdala ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler koronal kesitler üzerinden yapılmış, reformat aksiyel ve sagittal kesitlerde amigdala sınırları kontrol edilmiştir (Şekil 3,4).

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmede, SPSS 15,0 paket programından yararlanılmıştır. İstatistiksel analizde Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney U testi, paired t testi, Wilcoxon testi ve Pearson Korelasyon testi yapılmıştır. Anlamlılık d¼zeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Bağımsız ve ölç¼lebilen değişkenlerin analizinde iki grubu karşılaştırmak için Mann Whitney U testi; grup sayısı 2'den fazla olduğunda Kruskal-Wallis testi ile analiz yapılmıştır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR

4.1.OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SOSYO DEMOGRAFİK BULGULARI

Tablo 1. Olgu ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı:

	<u>Erkek</u>	<u>Kız</u>	<u>Toplam</u>
<u>Olgu Grubu</u>	6 (%35,3)	11 (%64,7)	17 (%100)
<u>Kontrol grubu</u>	5 (%58,3)	7 (%41,7)	12 (%100)
<u>Toplam</u>	11 (%37,9)	18 (%62,1)	29 (%100)
<u>P değeri</u> <u>Fisher kesin teste</u> <u>göre</u>			1.00

Çalışmaya katılan 17 olgudan 11 (%64,7) tanesi kız, 6 (%35,3) tanesi erkektir. Kontrol grubunu oluşturan 12 olgudan 7 (%41,7) tanesi kız, 5 (%58,3) tanesi erkektir (Tablo 1). Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Fisher kesin teste göre $p=1,00$).

Tablo 2. Olgu ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları ve Standart Sapmaları:

	Yaş Ortalaması + Standart Sapma
Olgu Grubu	16,4 \pm 1,7
Kontrol Grubu	15,6 \pm 2,1
P Değeri	0,272

Olgu grubunda 17, kontrol grubunda 12 olgu bulunmakta ve her iki grubun yaşları 13-19 arasında değişmektedir. Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,272$)(Tablo 2).

Tablo 3. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyoekonomik Duruma Göre Dağılımı:

	Sosyo Ekonomik Durum			Toplam
	Yüksek	Orta	Düşük	
Olgu	2 (% 11,8)	12 (% 70,6)	3 (% 17,6)	17 (% 100)
Kontrol	2 (% 16,7)	7 (% 58,3)	3 (% 25,0)	12 (% 100)
Toplam	4 (% 13,8)	19 (% 65,5)	6 (% 20,7)	29 (% 100)

Olgu grubunu oluşturanların 2(% 11,8) tanesi yüksek, 12(% 70,6) tanesi orta, 3(% 17,6) tanesi düşük sosyoekonomik düzeye sahiptir(Tablo 3). Kontrol grubunu oluşturanların 2(% 16,7) tanesi yüksek, 7(% 58,3) tanesi orta, 3(% 25,0) tanesi düşük sosyoekonomik düzeye sahiptir (Tablo 3). Olgu ve kontrol grubunda sosyo ekonomik durum ailelerin algısına göre belirlenmiştir.

Tablo 4. Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyoekonomik Durumu

	Sosyo Ekonomik Durum		Toplam
	Yüksek	Orta- Düşük	
Olgu	2 (% 11,8)	15 (% 88,2)	17 (% 100)
Kontrol	2 (% 16,7)	10 (% 83,3)	12 (% 100)
Toplam	4 (% 13,8)	25 (% 86,2)	29 (% 100)
P değeri Fisher kesin teste göre			1,00

Tablo 3 istatistiksel yönteme uygun bir tablo olmadığı için orta ve düşük sosyo ekonomik düzeye sahip olanlar bir grupta toplanıp istatistik olarak fark olup olmadığına bakılmıştır. Olgu ve kontrol grubu arasında sosyo ekonomik durum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Fisher kesin teste göre $p= 1,00$) (Tablo 4). Bu da olgu ve kontrol grubunun sosyoekonomik açıdan uygun eşlendiğini göstermektedir.

Tablo 5. Olgu ve Kontrol Grubunun Eğitim Durumuna Göre Dağılımı:

	Eğitim Durumu		Toplam
	İlköğretim Mezunlu	Lisede Okuyan ya da Lise Mezunlu	
Olgu	3(%17,6)	14(%82,4)	17(%100)
Kontrol	3(%25,0)	9(%75,0)	12(%100)
Toplam	6(%20,7)	23(%79,3)	29(%100)
P değeri Fisher kesin teste göre			0,669

Olgu grubunda 3 (%17,6) ilköğretim mezunu, 14 (%82,4) lisede okuyan ya da lise mezunu, kontrol grubunda ise 3(%25,0), ilköğretim mezunu 9(%75,0) lisede okuyan ya da lise mezunu vardır. Olgu ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından anlamlı bir fark yoktur (Fisher kesin teste göre $p= 0,669$) (Tablo 5). Bu da olgu ve kontrol grubunun eğitim durumu açısından uygun eşlendiğini göstermektedir.

Tablo 6. Olgu ve Kontrol Grubunun Total Zeka Puanları Ortalaması:

	N	Total Zeka Puanı Ortalaması
Olgu Grubu	17	85,8
Kontrol grubu	12	89,6
P Değeri		0,374

Olgu grubunda total zeka puanı ortalaması 85,8; kontrol grubunda total zeka puanı ortalaması 89,6 bulunmuştur. Olgu ve kontrol grubunun total zeka puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (P=0,374) (Tablo 6).

4.2. ANNE BABALARIN SOSYO DEMOGRAFİK BULGULARI

4.2.1. Anne Babaların Yaş, Eğitim Düzeyi ve Mesleklerine Ait Bulgular:

Çalışmada yer alan tüm gençlerin anne ve babalarının yaşları, eğitim düzeyleri ve mesleki durumları sosyo demografik veri formuna kaydedilerek değerlendirilmiştir. Bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan, olgu grubundaki gençlerin annelerinin yaş aralığı 31 ile 61 (46,3±7,7) arasındadır. Kontrol grubundaki gençlerin annelerinin yaş aralığı ise 31 ile 50 (41,0±4,9) arasındadır. Babaların yaş aralığı, olgu grubunda 35-63 (49.5±7,9), kontrol grubunda ise 38-53 (43.7±4,1) arasında yer almaktadır.

Tablo 7. Annelerin Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı:

	Anne Eğitim Durumu				Toplam
	İlkokul	ortaokul	lise	üniversite	
Olgu	8(%47,1)	2(%11,8)	1(%5,9)	6(%35,3)	17(%100)
Kontrol	3(%25,0)	3(%25,0)	3(%25,0)	3(%25,0)	12(%100)
Toplam	11(%37,9)	5(%17,2)	4(%13,8)	9(%31,0)	29(%100)

Olgu grubunda annelerin 8(%47,1) tanesi ilkokul, 2(%11,8) tanesi ortaokul, 1(%5,9) tanesi lise, 6(%35,3) tanesi üniversite mezunudur. Kontrol grubunda annelerin 3(%25,0) tanesi ilkokul, 3(%25,0) tanesi ortaokul, 3(%25,0) tanesi lise, 3(%25,0) tanesi üniversite mezunudur. Tablo 7’de olgu ve kontrollerin annelerinin eğitim düzeyine göre dağılımı görülmektedir. İstatistiksel yöntem uygun bir tablo olmadığı için sadece dağılım verilmiştir.

Tablo 8. Babaların Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı:

	Baba Eğitim Durumu				Toplam
	İlkokul	ortaokul	lise	üniversite	
Olgu	5(%29,4)	2(%11,8)	1(%5,9)	9(%52,9)	17(%100)
Kontrol	2(%16,7)	4(%33,3)	4(%33,3)	2(%16,7)	12(%100)
Toplam	7(%24,1)	6(%20,7)	5(%17,2)	11(%37,9)	29(%100)

Olgu grubunda babaların 5(%29,4) tanesi ilkokul, 2(%11,8) tanesi ortaokul, 1(%5,9) tanesi lise, 9(%52,9) tanesi üniversite mezunudur. Kontrol grubunda babaların 2(%16,7) tanesi ilkokul, 4(%33,3) tanesi ortaokul, 4(%33,3) tanesi lise, 2(%16,7) tanesi üniversite mezunudur. Tablo 8’de olgu ve kontrollerin babalarının eğitim düzeyine göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 9. Annelerin Mesleklere Göre Dağılımı

	Anne Mesleği			Toplam
	Ev Hanımı	Memur	Diğer	
Olgu	10 (%58,8)	7 (%41,2)	0(%0)	17 (%100)
Kontrol	2 (%16,7)	1(%8,3)	9 (%75,0)	12 (%100)
Toplam	12(%41,4)	8(%27,6)	9(%31,0)	29 (%100)

Olgu grubunda annelerin 10(%58,8) tanesi ev hanımı, 7(%41,2) tanesi memurdur. Kontrol grubunda annelerin 2(%16,7) tanesi ev hanımı, 1(%8,3) tanesi memur, 9 (%75,0) tanesi diğer meslek gruplarındandır (özel sektör v.b.). Tablo 9’da olgu ve kontrollerin annelerinin mesleklere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 10. Babaların Mesleklere Göre Dağılımı:

	Baba Mesleği			Toplam
	Memur	Serbest Meslek	Diğer	
Olgu	8(%47,1)	1(%5,9)	8(%47,1)	17 (% 100)
Kontrol	1(%8,3)	0(%0)	11(%91,7)	12 (% 100)
Toplam	9(%31,0)	1(%3,4)	19(%65,5)	29 (% 100)

Olgu grubunda babaların 8(%47,1) tanesi memur, 1(%5,9) tanesi serbest meslek, 8(%47,1) tanesi de diğer(özel sektör v.b.) meslek gruplarındandır. Kontrol grubunda babaların 1(%8,3) tanesi memur, 11(%91,7) tanesi diğer meslek gruplarındandır. Tablo 10’da olgu ve kontrollerin babalarının mesleklere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 7-8-9-10, istatistiksel yonteme uygun tablolar olmadığı için sadece dağılım verilmiştir.

4.3. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA AİLEDE RUHSAL HASTALIK ÖYKÜSÜ

Tablo 11. Birinci Derecede Akrabalarda Ruhsal Hastalık Öyküsü:

	Birinci Derecede Akrabalarda Hastalık		Toplam
	Var	Yok	
Olgu	8(%47,1)	9(%52,9)	17(%100)
Kontrol	0(%0)	12(%100)	12(%100)
Toplam	8(%27,6)	21(%72,4)	29(%100)
P Değeri Fisher kesin teste göre	0,009	0,006	

Tablo 12. İkinci Derecede Akrabalarda Ruhsal Hastalık Öyküsü:

	İkinci Derecede Akrabalarda Hastalık		Toplam
	Var	Yok	
Olgu	7(%41,2)	10(%58,8)	17(%100)
Kontrol	0(%0)	12(%100)	12(%100)
Toplam	7(%24,1)	22(%75,9)	29(%100)
P Değeri Fisher kesin teste göre	0,023	0,012	

Olgu grubunda 8(%47,1) olgunun birinci derecede akrabalarında, 7(%41,2) olgunun ikinci derecede akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubu birinci ve ikinci derecede akrabalarında ruhsal hastalık olanlar çalışmanın başında dışlanmıştır. Olgu ve kontrol grubu birinci ve ikinci derecede akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$) (Tablo 11-12).

4.4. OLGU GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Tablo 13. Olgu Grubunun Özellikleri:

	Ortalama+Standart Sapma	Aralık
İlk Atak Yaşı	14,6 ± 2,4	9-18
Toplam Atak Sayısı	2,8 ± 1,8	1-7
Hastanede Yatış Sayısı	1,8 ± 0,4	1-2
Hamilton Depresyon Ölçeği Puanı	2,5 ± 1,2	1-5
Young Mani Ölçeği Puanı	2, 8 ± 1,6	1-6
Toplam Zeka Puanı	85,8 ± 11,6	70-114

BB olgu grubunda ilk atak yaş aralığı 9-18(14,6 ± 2,4), atak sayısı aralığı 1-7(2,8 ± 1,8), hastanede yatış sayısı aralığı 1-2(1,8 ± 0,4), Hamilton Depresyon Ölçeği Puanı aralığı 1-5(2,5 ± 1,2), Young Mani Ölçeği Puanı aralığı 1-6(2, 8 ± 1,6), Total Zeka Puanı aralığı 70-114(85,8 ± 11,6) arasındadır. Tablo 13’de bu özelliklerin ortalama değerleri ve standart sapmaları görülmektedir.

Tablo 14. Bir Duygudurum Düzenleyici + Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı:

İlaç Adı	Olgu Sayısı
VPA + Ketiapin	4 (%23,5)
VPA + Risperidon	2 (% 11,8)
Li + Risperidon	1 (%5,9)
Li + Ketiapin	2 (%11,8)
Karbamazepin + Olanzapin	1 (%5,9)

Olgu grubunda %23,5(n=4) oranında VPA+Ketiapin, %11,8(n=2) oranında VPA+Risperidon, %5,9(n=2) oranında Li+Risperidon, %11,8(n=2) oranında Li+Ketiapin, %5,9 (n=1) oranında Karbamazepin+Olanzapin kullanımı bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 15. İki Duygudurum Düzenleyici + Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı:

Adı	Hasta Sayısı
VPA + Li + Aripiprazol	1 (%5,9)
VPA + Lamotrijin + Olanzapin	1 (%5,9)
VPA + Lamotrijin + Ketiapin	1 (%5,9)

Olgu grubunda, VPA + Li + Aripiprazol kullanan 1(% 5,9) olgu, VPA + Lamotrijin + Olanzapin kullanan 1(% 5,9) olgu, VPA + Lamotrijin + Ketiapin kullanan 1(% 5,9) olgu bulunmuştur (Tablo 15).

Olgu grubunda hiç ilaç kullanmayan 3(% 17,6) olgu, sadece bir ilaç (Li) kullanan 1(% 5,9) olgu bulunmaktadır.

4.5. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA AMİGDALA HACİMLERİ VE AMİGDALA HACİMLERİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK ETKENLER

Tablo 16. Olgu ve Kontrol Grubunun Sağ ve Sol Amigdala Hacimlerinin Karşılaştırılması:

	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
Olgu Grubu	984,6 ± 228,4	1016,6 ± 225,6
Kontrol Grubu	1027,6 ± 124,5	1020,2 ± 145,8
p değeri	0,790	0,626

Olgu grubu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol amigdala hacimlerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,790, sol amigdala için P=0,626) (Tablo 16).

Tablo 17. Olgu ve Kontrol Grubunda Kız Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi:

Olgu Tipi	Sağ Amigdala Hacmi(mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
Olgu Grubu (N=11)	926,9±226,8	959,0±225,6
Kontrol Grubu (N=11)	1006,7±129,2	1006,7±106,0
P Değeri	0,342	0,821

Olgu ve kontrol grubunda kız cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,342, sol amigdala için P=0,821) (Tablo 17).

Tablo 18. Olgu ve Kontrol Grubunda Erkek Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi:

Olgu Tipi	Sağ Amigdala Hacmi(mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
Olgu Grubu (N=6)	1090,4±208,1	1122,1±201,0
Kontrol grubu (N= 5)	1056,9±125,7	1039,2±202,0
P Değeri	0,361	0,584

Olgu ve kontrol grubunda erkek cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,361, sol amigdala için P=0,584) (Tablo 18).

Tablo 19. Olgu Grubunda Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi:

Cinsiyet	Sağ Amigdala Hacmi (mm ³)	Sol Amigdala Hacmi (mm ³)
Kız (N=11)	926,9±226,8	959,0±225,7
Erkek (N=6)	1090,4±208,1	959,0±225,7
P Değeri	0,159	0,108

Olgu grubunda cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,159, sol amigdala için P=0,108) (Tablo 19).

Tablo 20. Kontrol Grubunda Cinsiyetin Amigdala Hacimlerine Etkisi:

Cinsiyet	Sağ Amigdala Hacmi(mm ³)	Sol Amigdala Hacmi(mm ³)
Kız (N=7)	1006,7±129,3	1006,7±106,0
Erkek (N=5)	1056,9±125,4	1039,7±202,0
P Değeri	0,570	0,416

Kontrol grubunda cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,570, sol amigdala için P=0,416) (Tablo 20).

Tablo 21. Olgu Grubunda Yaş Grupları ve Amigdala Arasındaki İlişki:

Yaş Grubu	Sağ Amigdala Hacmi(mm ³)	Sol Amigdala Hacmi(mm ³)
On Beş Yaş ve Altı (N= 4)	1019,4±269,0	1083,3±217,0
On Beş Yaş Üzeri (N=13)	973,9±225,7	996,0±232,7
P Değeri	0,734	0,428

Olgularda gelişimsel farklılıkları yordamak amaçlı erken ergenlik ve geç ergenlik olarak ayırarak bakılmak istenmiş ve on beş yaş sınır kabul edilmiştir. On beş yaş ve altı ile on beş yaş üstü hastaların sağ ve sol amigdala hacimlerinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,734 sol amigdala için P=0,428) (Tablo 21).

Tablo 22. Olgu ve Kontrol Grubunda On Beş Yaş ve Altı Olanlarda Amigdala Hacimleri:

	Sağ Amigdala Hacmi(mm ³)	Sol Amigdala Hacmi(mm ³)
Olgu Grubu(N= 4)	1019,4±269,0	1083,3±216,9
Kontrol Grubu (N=6)	983,8±119,7	1010,6±192,2
p değeri	0,394	0,522

Olgu ve kontrol grubunda on beş yaş ve altı olanlarda sağ ve sol amigdala hacimleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,394 sol amigdala için P=0,522) (Tablo 22).

Tablo 23. Olgu ve Kontrol Grubunda On Beş Yaş Üzeri Olanlarda Amigdala Hacimleri:

	Sağ Amigdala Hacmi(mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
Olgu Grubu (N= 13)	973,9±225,7	996,1±232,7
Kontrol Grubu (N=6)	1071,4±123,1	1029,9±97,8
p değeri	0,483	0,930

Olgu ve kontrol grubunda on beş yaş üzeri olanlarda sağ ve sol amigdala hacimleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,483 sol amigdala için P=0,930) (Tablo 23).

Tablo 24. Olgu Grubunda İlk Duygudurum Epizodu On Beş Yaş Altı Olanlar ile On Beş Yaş ve Üzeri Olanların Amigdala Hacimlerinin Karşılaştırılması:

	Sağ Amigdala Hacmi(mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
On Beş Yaş Altı (N=9)	997,4±251,9	1023,7±236,1
On Beş Yaş ve Üzeri (N=8)	970,2±215,1	1008,6±229,1
p değeri	0,630	0,923

Olgu grubunda ilk duygudurum epizodu on beş yaş altı olanlar ile on beş yaş ve üzeri olanların sağ ve sol amigdala hacimleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için $P=0,630$ sol amigdala için $P=0,923$) (Tablo 24).

Tablo 25. Olgu Grubunda Birinci Derece Akrabalarda Hastalık Olmasının Amigdala Hacimlerine Etkisi:

Birinci Derecede Akrabalarda Hastalık	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
Var (N=8)	1050,2 ±237,8	1100,0 ±165,1
Yok (N=9)	926,2 ±216,2	942,4±254,6
Total (N=17)	984,6±228,4	1016,6±225,6
P Değeri	0,290	0,149

Olgu grubunda birinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık olmasının amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Sağ amigdala için $P=0,290$ sol amigdala için $P=0,149$) (Tablo 25).

Tablo 26. Olgu Grubunda İkinci Derecede Akrabalarda Hastalık Olmasının Amigdala Hacimlerine Etkisi:

İkinci Derecede Akrabalarda Hastalık	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi (mm³)
Var (N=7)	1046,7 ±181,5	1021,0±210,9
Yok (N=10)	941,1 ±256,3	1013,5±246,6
Total (N=17)	984,6±228,4	1016,6 ±225,6
P Değeri	0,380	0,770

Olgu grubunda ikinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık olmasının amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,380 sol amigdala için P=0,770) (Tablo 26).

Tablo 27. Atak Sayısı ve Amigdala Hacimleri Arasındaki İlişki:

Atak Sayısı	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
İkiden Az (N=5)	1073,6±184,5	1098,0±154,3
İki ve İkiden Fazla (N=12)	947,5±241,7	982,7 ±247,2
P değeri	0,343	0,399

Hastalığıdaki atak sayısının amigdala hacimlerine etkisi araştırılmıştır. Atak sayısı ikiden az olan 5(%29), iki ve ikiden fazla olan 12(%71) hasta saptanmıştır. Atak sayısı ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,343 sol amigdala için P=0,399) (Tablo 27).

Tablo 28. Hastalık Süresi ve Amigdala Hacimleri Arasındaki İlişki:

Hastalık Süresi	Sağ Amigdala Hacmi (mm ³)	Sol Amigdala Hacmi (mm ³)
Bir ve Bir Yıldan Az (N=7)	1012,6±144,0	1076,8±111,0
Bir Yıldan Uzun (N=10)	965,0 ±279,0	974,5±278,4
P değeri	0,845	0,626

Hastalık süresinin amigdala hacimlerine etkisi araştırılmıştır. Hastalık sürelerine bakıldığında, süresi bir ve bir yıldan az olan 7(%41), bir yıldan uzun olan 10(%59) hasta saptanmıştır. Hastalık süresi ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,845 sol amigdala için P=0,626) (Tablo 28).

Amigdala hacimleri ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiye bakılmamıştır çünkü tüm olgulara ötimik fazda MRG çekimi yapılmıştır.

Tablo 29. Hastalık Süresi ile Amigdala Hacimleri Arasındaki Korelasyon:

		Sağ Amigdala Hacmi	Sol Amigdala Hacmi
Hastalık süresi (yıl olarak)	<i>Pearson Korelasyon (P.K.) Değeri</i>	-0,538	-0,524
	<i>P Değeri</i>	0,026*	0,031*
İlk Atak Yaşı	<i>P.K. Değeri</i>	0,220	0,194
	<i>P Değeri</i>	0,396	0,456
Toplam Atak Sayısı	<i>P.K. Değeri</i>	-0,239	-0,203
	<i>P Değeri</i>	0,356	0,434

* $P < 0,05$

Hastalık süresi ile amigdala hacimleri arasındaki korelasyona bakıldığında, hastalık süresi arttıkça sağ ve sol amigdala hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde küçüldüğü bulunmuştur (Sağ amigdala için $P=0,026$ p.k. değeri= -0,538; sol amigdala için $P=0,031$ p.k. değeri= -0,524) (Tablo 29).

İlk atak yaşı ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Sağ amigdala için $P= 0,396$ p.k. değeri=0,220; sol amigdala için $P=0,456$ p.k. değeri=0,194) (Tablo 29).

Toplam atak sayısı ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Sağ amigdala için $P=0,356$ p.k. değeri= -0,239; sol amigdala için $P=0,434$ p.k. değeri= -0,203) (Tablo 29).

Tablo 30. İlaç Kullanım Süresi ve Amigdala Hacmi İlişkisi:

İlaç Kullanım Süresi	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi(mm³)
Bir Yıldan Uzun (N=12)	959,1±252,8	993,6±256,7
Bir ve Bir Yıldan Az (N=5)	1045,7 ±162,3	1071,9 ±130,6
P değeri	0,598	0,752

Bir yıldan uzun süredir ilaç kullanan 12(%71) olgu, bir ve bir yıldan az süredir ilaç kullanan 5(%29) olgu saptanmıştır. İlaç kullanım süresi ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,598 sol amigdala için P=0,752) (Tablo 30).

4.6. İLAÇ KULLANIMI İLE AMİGDALA HACİMLERİNİN İLİŞKİSİ:

BB mutlak düzeyde ilaç tedavisine gereksinim duyulan bir bozukluk olduğu için farklı ilaç kullanımlarının amigdala hacimlerine etkisi ayrıntılı araştırılmaya çalışılmıştır.

Tablo 31. Olgu Grubunda Valproik Asit (VPA) Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm ³)	Sol Amigdala Hacmi (mm ³)
VPA Kullanan (N=9)	995,4 ±223,6	1031,2±212,3
VPA Kullanmayan (N=8)	972,4± 248,5	1000,1± 253,5
P değeri	0,847	0,847

Olgu grubunda VPA kullanan 9(%53) kullanmayan 8(%47) olgu saptanmıştır. VPA kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,847 sol amigdala için P=0,847) (Tablo 31).

Tablo 32. VPA Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm ³)	Sol Amigdala Hacmi (mm ³)
VPA Kullanan Olgu Grubu (N=9)	995,4 ±223,6	1031,2±212,3
Kontrol Grubu (N=12)	1027,6±124,5	1020,3±145,8
P değeri	0,570	0,722

Olgu grubunda VPA kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,570 sol amigdala için P=0,722) (Tablo 32).

Tablo 33. Olgu Grubunda Lityum (Li) Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm ³)	Sol Amigdala Hacmi (mm ³)
Li Kullanan (N=5)	966,3±271,3	888,2±316,5
Li Kullanmayan (N=12)	992,2± 228,4	1070,1± 164,4
P değeri	0,833	0,292

Olgu grubunda Li kullanan 5(%29), kullanmayan 12(%71) olgu saptanmıştır. Li kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,833 sol amigdala için P=0,292) (Tablo 33).

Tablo 34. Li Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm ³)	Sol Amigdala Hacmi (mm ³)
Li Kullanan Olgu Grubu (N=5)	966,3 ±271,3	888,2±316,5
Kontrol Grubu (N=12)	1027,6±124,5	1020,3±145,8
P değeri	1,000	0,461

Olgu grubunda Li kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=1,00 sol amigdala için P=0,461) (Tablo 34).

Tablo 35. Olgu Grubunda Risperidon Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi (mm³)
Risperidon Kullanan (N=3)	1180,6±78,2	1188,3±124,2
Risperidon Kullanmayan (N=14)	942,6±229,1	979,8±228,1
P değeri	0,166	0,059*

Olgu grubunda risperidon kullanan 3(%18), kullanmayan 14(%82) olgu saptanmıştır. Risperidon kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında sol amigdala hacmi risperidon kullananlarda kullanmayanlara göre daha büyük olduğu görülmüştür. P değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırında bulunmuştur (P>0,059) (Tablo 35). Sağ amigdala hacminde risperidon kullanan ve kullanmayan grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (P=0,166) (Tablo 35)

Tablo 36. Risperidon Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi (mm³)
Risperidon Kullanan Olgular Grubu (N=3)	1180,6±78,2	1188,3±124,2
Kontrol Grubu (N=12)	1027,6±124,5	1020,3±145,8
P değeri	0,112	0,060

Olgu grubunda Risperidon kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında sol amigdala hacmi Risperidon kullananlarda kontrol grubuna göre daha büyük olduğu görülmüştür. P değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırında bulunmuştur (P=0,060) (Tablo 36) . Sağ amigdala hacminde Risperidon kullanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (P=0,112) (Tablo 36).

Tablo 37. Olgu Grubunda Bir Duygdurum Dzenleyici (DDD) ve Bir Antipsikotik (AP) Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi (mm³)
Bir DDD+Bir AP Kullanan (N=9)	1080,5±175,9	1122,3±134,1
Kullanmayan (N=8)	876,6±242,3	897,7±255,4
P değeri	0,083	0,054

Olgu grubunda bir DDD ve bir AP kullanan 9(%53), kullanmayan 8(%47) olgu saptanmıştır. Bir DDD ve bir AP kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında sol amigdala hacminin bir DDD ve bir AP kullananlarda kullanmayanlara göre daha büyük olduğu görülmüştür. P değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırında bulunmuştur ($P>0,054$) (Tablo 37). Sağ amigdala hacminde ise her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($P=0,083$) (Tablo 37)

Tablo 38. Bir DDD ve Bir AP Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi (mm³)
Bir DDD+Bir AP Kullanan Olgu Grubu (N=9)	1080,5±175,9	1122,3±134,1
Kontrol Grubu (N=12)	1027,6±124,5	1020,3±145,8
P değeri	0,434	0,102

Olgu grubunda bir DDD ve bir AP kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,434 sol amigdala için P=0,102) (Tablo 38).

Tablo 39. Olgu Grubunda İki DDD ve Bir AP Kullanımı ile Amigdala Hacimlerinin İlişkisi:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm³)	Sol Amigdala Hacmi (mm³)
İki DDD+Bir AP Kullanan (N=3)	896,5±225,1	878,8±202,2
Kullanmayan (N=14)	1011,7±231,3	1059,0±222,2
P değeri	0,365	0,113

Olgu grubunda iki DDD ve bir AP kullanan 3(%18), kullanmayan 14(%82) olgu saptanmıştır. İki DDD ve bir AP kullanımın sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,365 sol amigdala için P=0,113) (Tablo 39).

Tablo 40. İki DDD ve Bir AP Kullanımının Amigdala Hacimlerine Etkisinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması:

İlaç Adı	Sağ Amigdala Hacmi (mm ³)	Sol Amigdala Hacmi (mm ³)
İki DDD+Bir AP Kullanan Olgu Grubu (N=3)	896,5±225,1	878,8±202,2
Kontrol Grubu (N=12)	1027,6±124,5	1020,3±145,8
P değeri	0,182	0,225

Olgu grubunda iki DDD ve bir AP kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Sağ amigdala için P=0,182 sol amigdala için P=0,225) (Tablo 40).

Diğer ilaçların amigdala hacimlerine etkisine tek tek bakıldığında; Olanzapin, Ketiapin, Karbamazepin, Aripiprazol kullanımı ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05). Aynı ilaçların olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

V.BÖLÜM

5.TARTIŞMA:

Bu uzmanlık tez araştırmasında, BB tanılı ergenlerde yapısal beyin görüntüleme tekniklerinden MRG kullanarak amigdala hacim farklılıkları sağlıklı ergenlerle karşılaştırılmış ve olgu grubunda amigdala hacimlerine etkisi olabileceği düşünülen çeşitli değişkenler, kesitsel olarak incelenmiştir. Araştırmanın sonucunda olgu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol amigdala hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (sağ amigdala için $p=0,790$, sol amigdala için $p=0,626$). Ancak olgu grubunda hastalık süresi ile amigdala hacimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastalık süresi arttıkça sağ ve sol amigdala hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı yani amigdala büyüklüğünün hastalığın süresi ile negatif korele olduğu bulunmuştur (sağ amigdala için $p=0,026$ p.k. değeri= $-0,538$; sol amigdala için $p=0,031$ p.k. değeri= $-0,524$).

Son zamanlarda yayınlanan ve BB'lu çocuk ve gençlerde yapılan yapısal MRG çalışmalarına göre, amigdala hacim farklılıklarını değerlendiren bir meta-analizin sonuçlarında; BB'lu çocuk ve gençler sağlıklı kontrollere göre daha küçük amigdala hacimlerine sahiptir (10). Ancak meta analize ölçütleri karşıladığı için alınan beş çocuk ve ergen çalışmasından ikisinde (%40) BB grubu ile kontrol grubu arasında amigdala hacimlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmalardan Frazier ve arkadaşlarının (2005) çalışması en geniş örnekleme sahiptir ve amigdala hacimlerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmesi nedeniyle önceki çalışmalarla çelişen bulgulara sahiptir (88). Meta-analiz çalışmasının yazarları sadece anlamlı sonuç bulunan makalelerin yayımlandığını gösteren bir yan tutmanın olabileceğine dikkat çekmişlerdir (10). Bilimsel yazında, meta-analizde de yer alan iki çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak, BB'lu çocuk ve gençlerle sağlıklı gençlerin amigdala hacimleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Frazier ve arkadaşlarının (2005) yapısal MRG çalışmasında, yaşları 6-16 arasında değişen DSM-IV'e göre BB tanısını (tipleri belirtilmemiş) karşılayan 43 (23E/20K) BB olan olgu ile 20 (12E/8K) kontrol karşılaştırılmış, amigdala ve talamus hacimleri arasında, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada her iki grup

arasında toplam hipokampus hacmi ve toplam serebral hacim arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu çalışmadaki olgulara, bizim çalışmamızdan farklı olarak farklı hastalık dönemlerinde (%52,3 karışık Atak, %15,9 manik Atak, %11,4 depresif Atak, %20,5 çtimik) MRG çekimi yapılmıştır (88). Bizim çalışmamızda bütün olgular ötimik iken MRG çekimi yapılmıştır. Frazier ve arkadaşlarının(2005) çalışmasında bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, aksiyal ve sagittal kesitlerde amigdala sınırları ve amigdala-hipokampus bileşkesini ayırmada kolaylık sağlayan ve daha doğru bir ölçüm sağlayan, T1 ağırlıklı görüntüler kullanılmıştır. Bu çalışmada olgular bizim olgularımıza benzer şekilde çekim sırasında çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (%26 li, %42 antikonvulsan,%30 antidepresan, %21 stimulan, %76 atipik antipsikotik, %19 antikolinergik) ancak ilaçların amigdala hacimlerine etkisi bildirilmemiştir (88).

Bir diğer çalışma ise Chen ve arkadaşlarının (2004) yaptığı, yaşları 10-21 arasında olan 16 BB (12BB I, 3 BB II, 1 BB BTA) ile 12 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı ve BB olan grupta azalmış sol amigdala hacimleri saptanan çalışmadır. Sağ amigdala, temporal lob ve hipokampus hacimlerinde ise bir değişiklik saptanmamıştır (125). Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında yaş aralığı (10-21) açısından farklılık vardır. Bizim çalışmamız 13-19 yaş gibi daha ergen ve erken erişkinlik dönemini kapsamaktadır. Chen ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında MRG çekimi sırasında olguların 14 tanesi ötimik, 2 tanesi de ılımlı depresifdir. Çekim sırasında 14 olgu ilaç tedavisi (6 hasta Li, 4 vpa, 4 li+vpa) almakta iken, 2 olgu ise çekim sırasında ilaçsızdır. Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde Chen ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında da Li kullanımı ile amigdala hacimleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. MRG yöntemi olarak bizim çalışmamız ve Frazier ve arkadaşlarının (2005) çalışmasına benzer yöntem kullanılmıştır (88, 125).

Bilimsel yazındaki çalışmaların sadece bir tanesinin boylamsal deseni vardır. Bu çalışma da Blumberg ve arkadaşlarının (2005) yaptığı, ilk çekimde saptanan BB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük amigdala hacimleri görülmesi bulgusunun, ilk çekimden iki yıl sonraki çekimde de sabit kaldığını gösteren çalışmadır (124). Bu bizim çalışmamızda saptanan hastalık süresi uzadıkça amigdala hacimlerindeki küçülme bulgusu ile uyumlu bir bulgudur.

DelBello ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer bir şekilde amigdala büyüklüğünün hastalığın süresi ile negatif korele olduğu bulunmuştur (90). Strakowski ve ark.(1999) erişkin BB grubunda, Blumberg ve arkadaşlarının (2003) çocuk ve ergen BB grubundaki, çalışmalarında hastalık süresi ile amigdala hacmi arasında bir ilişki bulamamışlardır (87, 168).

Pfeifer ve arkadaşlarının (2008) çocuk ve ergen BB'de amigdala hacimlerini değerlendiren on bir yapısal MRG çalışmasının meta analiz sonuçları yukarıda Blumberg ve arkadaşlarının (2005) iki yıllık boylamsal çalışması ile çelişiyor gibi görünse de çocuk, ergen ve yetişkin çalışmalarındaki ortalama yaşın farklı olduğu söylenmelidir (10, 124). İlginç biçimde yaş ortalamaları 23 ve 21 olan iki yapısal MRG çalışması amigdala hacimleri açısından karışık sonuçlar göstermiştir (118, 126). Bu çalışmalarda yaş grupları erken erişkinlik gibi düşünülürse; erken erişkinliğin düşük amigdala hacmi olan BB olan kişilerde fizyolojik kompensasyonların meydana geldiği kritik bir dönem olduğu söylenebilir.

Bizim çalışmamızdaki yaş aralığının da 13-19 olması, yaş arttıkça amigdala hacimlerinde bazı kompanzasyonların (compensation) meydana geldiğini, ölçümlerde de bu faktörün rol oynayıp çocuk ve ergenlerdeki daha önceki çalışmalara benzer olarak daha düşük amigdala hacimleri gözlenmemiş olmasını açıklayabilir. Ancak hastalık süresinin amigdala hacmi ile ters orantılı olduğunun saptanması hastalığın kronisitesinin de erken dönemde kayıplara yol açabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Yapısal MRG çalışmaları BB'lu çocuk, ergen ve sağlıklı kontroller arasındaki sadece hacimle ilgili farkları değerlendirebilir. Bu farklar her zaman işlevsellikle uyumlu olmayabilir. Ancak yapısal MRG BB'un patofizyolojisi ile ilgili bölgeleri tanımlayabilir. Amigdala gelişimsel psikopatoloji için ilginç bir yapıdır. Temporal lobda limbik sistemin bir parçası olarak konumlanmaktadır. Amigdala coşkusal uyarıların işlenip bunlara verilecek duygusal ve davranışsal yanıtların düzenlendiği bölgedir (169). Amigdala her biri özel işlevlere sahip kortikal ve subkortikal alanlarla yoğun ilişkileri olan bir çekirdekler topluluğudur. Bu çekirdekler gen düzenlemesi, hücresel işlevler ve protein ekspresyonu yolları ile çevresel streslere duyarlı yapılardır. Prenatal strese maruz kalan ratlarda lateral amigdaloid çekirdekte kontrollere göre hacim artışı saptanmıştır (170). Amigdala

fizyolojisindeki genetik predispozisyona bağılı bu değişiklikler BB da gözlenen duygudurum ve davranışsal düzenleme bozukluğu ile ilgili belirtilere yol açabilir (10). Fonksiyonel MRG çalışmaları, BB'nin nörofizyolojisinde amigdalanın rolünü desteklemektedir. Bu çalışmalarda BB tip I olan çocukların ürkütücü ve saldırgan yüzlere yanıt olarak daha fazla amigdala aktivasyonu gösterdikleri saptanmıştır (12). Bir başka fonksiyonel MRG çalışmasında da mutlu ve kızgın yüzlerde daha fazla amigdala aktivasyonuna rastlanmıştır (13). Yapılan çalışmaların sonuçları çeşitlilik göstermektedir.

Yapısal MRG tekniği kullanılarak yapılan çalışmaların çoğunda düşük amigdala hacimleri saptanmıştır(9, 87, 90,124, 126). Blumberg ve arkadaşları (2003) amigdala ve hipokampus hacimlerini analiz etmişlerdir. Bu çalışmada yaşları 10-22 arasında 14 BB tip I olan ergen ve yaşları 23-54 arasında 22 BB tip I olan erişkin hastanın amigdala ve hipokampus hacimlerini ölçmüşler, ilk grubu 23, ikinci grubu da 33 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem ergen hem de erişkin grupta anlamlı derecede azalmış amigdala hacimleri saptanmış, hipokampus hacimlerindeki anlamlı derecede azalma ise sadece erişkin BB grubunda saptanmıştır (87). Delbello ve arkadaşlarının (2004) 23 BB Tip I (12-21 yaş) ve 20 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada da azalmış amigdala hacimleri bulunmuştur. Bu çalışmada total serebral hacimlerde ve putamen hacimlerinde de azalma saptanmıştır (90). Chang ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada 20 BB ve 20 sağlıklı kontrol (9-18 yaş) karşılaştırılmış, hipokampus, kaudat, talamus hacimlerinde sağlıklı kontrol ve BB grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış, sağ ve sol amigdala hacimlerinde ise amigdala gri madde hacmindeki azalmanın da eşlik ettiği anlamlı bir azalma saptanmıştır (9).

BB olan ergenlerdeki amigdala anormalliklerinin sadece gelişimsel bir sonucu mu yansıttıkları ya da BB'nin seyri sırasında mı oluşmaya başladıkları şeklindeki soruların yanıtları aranmaktadır (125). Erişkin BB'lu hastaların amigdala hacimleri ile ilgili bulgular daha çok değişmeyen ya da artan amigdala hacimleri ile ilgilidir (10,171). Erişkin BB'lu hastalarda yapılan amigdala hacimleri ile ilgili meta-analiz sonucuna göre amigdala hacimlerinde azalma yoktur (10). Çocukluk ve ergenlik döneminde saptanan azalmış amigdala hacimlerinin erişkin dönemde saptanamayışı zaman içinde kan akımı ve hipertrofi ile oluşan kompanzatuvar mekanizmalara

bağlanmıştır (10). Bizim çalışmamızda beyin gelişimi açısından daha homojen bir grup oluşturabilmek amacı ile 13-19 yaş arası ergen ve genç erişkinliğe adım atmış ergenler çalışmaya alınmıştır. Bulgularımızın erişkin bulgularına benzer olarak amigdala hacimlerinde değişiklik olmaması şeklinde saptanması bu gelişimsel döneme özgü olabilir. Önceki çalışmalarda farklı gelişimsel dönemlerde farklı amigdala hacimlerine rastlanmıştır (90). Aynı meta-analizin sonuçlarına göre en değişken sonuçlar hem erişkin hem de ergenlerin olduğu ara yaş grubundaki hastalardan gelmiştir. Bu durum genç erişkinlik döneminin fizyolojik kompanzatuvar mekanizmalar için kritik bir dönem olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (10). Bizim çalışmamızda 18 yaşın üstünde 3 (%17) olgu vardı. Fizyolojik kompanzatuvar mekanizmalar açısından olgu sayısının az olması nedeniyle net bir yorumda bulunmak zordur. BB'lu çocuk ve gençlerde amigdala hacimleri ile ilgili belki de çocukluk dönemi BB ile amigdala hacimlerini karşılaştıran yapısal MRG çalışmaları gelişimsel döneme yönelik farklılıklara daha iyi ışık tutabilecektir.

BB'da hastalığın ilerlemesinde diğer etmenler: uzun süreli ilaç kullanımı ve madde kullanım bozuklukları olabilir. Bu etmenler beyinde nöroplastisiteyi etkileyerek farklı yaş gruplarında farklı amigdala hacimlerine yol açıyor olabilirler. Chang ve arkadaşlarına(2005) göre Li ve VPA kullanan hastalarda hiç ilaçla tanışmamış BB'lu çocuklara göre daha fazla amigdala gri cevherine rastlanmıştır (9). Erişkinlerdeki amigdala hacimlerindeki daha artmış ya da küçülmemiş hacim bulguları belki de uzun süre ilaç kullanımına bağlı olabilir. Ratlarda Li ya da VPA'ya kronik maruziyet amigdalaya tirotropin salgılatıcı hormon bağlanmasını artırmıştır. Bu da amigdalanın, belki de hastalığa bağlı hasarı tamir eden duygudurum düzenleyicilerin etkisine maruziyetini gösteriyor olabilir (172, 173).

Bizim çalışmamızda olgu grubunda %23,5(n=4) oranında VPA ve Ketiapin, %11,8(n=2) oranında VPA ve Risperidon, %5,9(n=2) oranında Li ve Risperidon, %11,8(n=2) oranında Li ve Ketiapin, %5,9 (n=1) oranında Karbamazepin ve Olanzapin kullanımı bulunmuştur. Olgu grubunda hiç ilaç kullanmayan 3(% 17,6) olgu, sadece bir ilaç (Li) kullanan 1(% 5,9) olgu, VPA +Li + Aripiprazol kullanan 1(% 5,9) olgu, VPA + Lamotrijin + Olanzapin kullanan 1(% 5,9) olgu, VPA + Lamotrijin + Ketiapin kullanan 1(% 5,9) olgu bulunmuştur. Olgu grubunda Li kullanan (kombine ya da monoterapi olarak) toplam 5(%29) olgu saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda Li'un amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu bulgumuz Brambilla ve arkadaşlarının (2003), Chen ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları, Li kullanan ve kullanmayan hastalardaki amigdala ve hipokampus hacimlerinde bir farklılık bulamadıkları her iki çalışma (125, 174) sonuçları ile benzerdir. Diğer çalışmalar ise BB olan ve Li kullanan hastalarda gri madde hacminde artış bildirmişlerdir (175,176). Foland ve ark (2008) Li tedavisi almış BB hastalarının yapısal MRG'lerinde Li tedavisi almayan BB hastalarına göre daha büyük amigdala hacimleri olduğunu göstermişlerdir (177). Ancak patoloji tekniklerini kullanan bir araştırma bu bulgularla çelişir gibi görünmektedir, çünkü Li kullanmanın, BB olan kişilerin postmortem dokularında amigdalanın bazal lateral ve kortikal çekirdeklerindeki hücre büyüklükleri ile ters yönde uyumlu olduğunu göstermiştir (178). Hayvan çalışmaları; hücresel yapılanmada, fosfoinositidlerin metabolizmasında ve sinaps oluşumunda rol oynayan genlerin amigdaladaki ekspresyonunun lityuma tepki olarak değişebileceğini göstermiştir (179). VPA'nın in vitro ortamda; bcl-2 gibi transkripsiyon nörotrofik proteinlerini artırdığı, nöron ölümüne neden olan nörotoksik proteinleri (GSK-3B) inhibe ettiği, nöral dendrit gelişimini sağlayan protein kinazı aktive ettiği gösterilmiştir (180). Bilimsel yazında VPA kullanımı ve amigdala hacimleri arasındaki ilişki ile ilgili bir çalışmaya raslanmamıştır. Olgu grubunda VPA kullanan 9(%52) kullanmayan 8(%47) olgu saptanmıştır. VPA kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda bir yıldan uzun süredir ilaç kullanan 12(%71) olgu, bir ve bir yıldan az süredir ilaç kullanan 5(%29) olgu saptanmıştır. Hastalık süresinin amigdala hacimlerine etkisi araştırılmıştır. Hastalık sürelerine bakıldığında, süresi bir ve bir yıldan az olan 7(%41), bir yıldan uzun olan 10(%59) olgu saptanmıştır. Uzun süreli ilaç kullanımı diğer çalışmaların aksine amigdala hacimlerinde küçülmeyi engelleme olasılığı gündeme gelse, çalışmamızda hastalık süresi ile amigdala hacimlerinin ters orantılı olması uzun süre ilaç kullanımının tam tersi bir sonuca yol açabileceğini de akla getirebilmektedir.

Risperidon kullanımının amigdala hacimlerine etkisine baktığımızda, risperidon kullanan grupta sol amigdala hacimlerinde risperidon kullanmayan gruba göre

istatistiksel olarak anlamlılık sınırında ($P=0,059$) hacim artışı olduğunu saptadık. Sağ amigdala hacimlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Olgu sayısının daha fazla olması durumunda bu sonuç belki de istatistiksel olarak anlamlı bulunabilirdi. Otistik bozukluk olan olgularda yapılan bir çalışmada risperidonun C6 astroglial hücrelerde anlamlı olarak glutamat geri alımını, glutamat sentetaz aktivitesini ve glutasyon seviyesini artırdığı bulunmuştur. Bu da risperidonun beyin hastalıklarında özellikle astrosit fonksiyonlarını etkileyerek nöroprotektif etkisi olabileceğini düşündürmektedir (181). Sol amigdala haciminde risperidon kullanan gruptaki artış, risperidonun nöroprotektif etkisine işaret ediyor olabilir. Birçok klinik ve hayvan çalışması ikinci kuşak antipsikotiklerin, birinci kuşak antipsikotiklere göre (özellikle haloperidole göre) nöroplastisiteyi tetikleyerek nöroprotektif olabileceğini göstermektedir (182, 183, 184). Olanzapin, ketiapin ve aripiprazolün amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Pillai ve arkadaşlarının(2006) ratların striatum ve hipokampusunda birinci kuşak (haloperidol ve klozapin) ve ikinci kuşak (risperidon ve olanzapin) antipsikotiklerin NGF (sinir büyüme faktörü) ve BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) düzeylerine uzun dönemdeki (180 gün) etkilerine bakmışlar ve ikinci kuşak antipsikotiklerin birinci kuşak antipsikotiklere göre NGF ve BDNF düzeyleri üzerine daha az zararlı etkileri olduğunu göstermişlerdir (185).

Çalışmamızdaki bir çok hastanın kombine ilaç tedavisi aldığı göz önünde bulundurularak, bir DDD ve bir AP kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında sol amigdala hacminin bir DDD ve bir AP kullananlarda kullanmayanlara göre daha büyük olduğu görülmüştür. P değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırında bulunmuştur ($P>0,054$). Sağ amigdala hacminde ise her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($P=0,083$). Bilimsel yazında kombine ilaç tedavisi kullanımı ile amigdala hacimleri arasındaki ilişki ile ilgili bir çalışmaya raslanmamıştır.

Çalışmalarda amigdala hacimlerindeki farklı bulgular metodolojik nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Çünkü MRG'de hipokampus ve özellikle de amigdala hacimlerini ölçmek oldukça zordur. Bizim araştırmamızda da kullandığımız T1 ağırlıklı görüntüler, aksiyal ve sagittal kesitlerde amigdala sınırları ve amigdala-hipokampus bileşkesini ayırmada kolaylık sağlamaktadır. Frazier ve arkadaşları

(2005) da aynı yöntemi kullanmışlar ve bizim araştırma sonuçlarına benzer bir şekilde amigdala hacimleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (88).

Normal gelişimdeki değişkenler de sonuçları etkileyen faktörlerden biri olabilir. Çocukluk çağı normal gelişiminde, amigdala ve hipokampus total hacimlerinin hem kızlarda hem de erkeklerde artış gösterdiğini, amigdala hacimlerinde normal gelişimdeki artışın erkeklerde anlamlı olarak daha fazla, hipokampus hacimlerindeki artışın ise kızlarda anlamlı olarak daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (186, 187). Biz de bilimsel yazındaki bu bulgulara paralel olarak, hasta ve kontrol grubunun toplamında cinsiyetin amigdala hacimlerine etkisine baktığımızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklerde amigdala hacimlerinin kızlara göre daha fazla olduğunu bulduk. Olgu sayısının daha fazla olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulma ihtimalinin artacağı söylenebilir.

Araştırmalar, beyin normal gelişiminde amigdala hacimlerindeki artışın genellikle erken ergenlikte sona erdiğini söylemektedir (186, 188). Bizim çalışmamızda olguları on beş yaş ve altı ile on beş yaş üstü olarak iki gruba ayırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da on beş yaş altı grupta amigdala hacimleri on beş yaş üstü gruba göre daha yüksek bulundu. Yine olgu sayısının azlığına bağlı olarak sonuç anlamlı çıkmamış olabilir.

Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların diğer bir nedeni de hasta grubunun homojen olmaması olabilir. Birçok çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda hasta grubunda BB Tip I, BB Tip II, BB BTA tanıları içlenmiştir. Örneğin Chang ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada hasta grubuna BB Tip I ve BB Tip II olan olgular dahil edilmiştir ve hastalar ötimik değildir (9). Chen ve arkadaşlarının(2004) çalışmasında 12 BB Tip I, 3 BB Tip II, 1 BB BTA hasta dahil edilmiştir ve 14 tanesi ötimik, 2 tanesi de ılımlı depresif dönemde çalışmaya alınmıştır (125). Del Bello ve arkadaşları(2004) BB Tip I olan olguları almışlardır ancak onların çalışmasında da olgular manik ya da karma döngüde çalışmaya dahil edilmiştir (90). Frazier ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında da BB tipleri belirtilmemiş ve 43 hastanın % 52,3'ü karma epizodda, %15,9'u manik epizodda, %11,4'ü depresif epizoda, % 20, 5'i de ötimikdir (88). Blumberg ve arkadaşlarının (2003, 2005) her iki çalışmasında da olgular BB Tip I olmasına karşın, farklı (karma, depresif ya da manik) hastalık dönemlerinde çalışmaya alınmıştır (87, 124). Bütün bu çalışmalarda olgular farklı

(manik, depresif, ötimik) hastalık dönemlerinde olsalar da çalışmaya dahil edilmişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta grubu ötimik olgulardan ve yalnızca BB Tip I tanı ölçütlerini karşılayan olgulardan oluşmaktaydı. Bu özelliği ile çalışmamızın daha önceki çalışmalara göre daha iyi tanımlanmış bir grupta yapıldığı kanısındayız. Olgularımızın tanıları deneyimli klinisyenlerce ve yarı-yapılandırılmış ölçeklerle konulmuş, hastaların çoğu uzun süre izlenerek tanı doğrulanmıştır. Çalışmalarda sonuçların çeşitliliği aynı zamanda tanı koymadaki ve tanı ölçütlerindeki çeşitliliğe de bağlanmıştır (12). Bu nedenlerle biz çalışmamıza DSM-IV'e göre BB tip I ölçütlerini tartışmasız karşılayan olguları aldık. Bu yönü ile de çalışmamızın güçlü olduğu düşünülebilir.

Meta analiz çalışmasında çocuk ve ergen BB ile erişkin BB amigdala hacimlerinde farklı bulgular olması, BB olan erişkin ve gençlerin altta yatan özgün nörofizyolojileri olabileceğini gösteriyor olabilir (10). Şu da belirtilmelidir ki erişkin çalışmalarının etki büyüklükleri çocuk ve ergen çalışmalarından daha heterojendir. Bu heterojenliğin olası bir açıklaması şudur; erişkin çalışmaları hem erken başlangıçlı BB hem de erişkin başlangıçlı BB hastalarını dahil etmiştir. Oysaki çocuk ve ergen gruplarında yalnızca erken başlangıçlı olguların sonuçlarını görmek mümkündür. Bu nedenle erişkin ve çocuk BB örneklemelerindeki amigdala hacim farkları; erken başlangıçlı BB ile geç başlangıçlı BB arasındaki altta yatan patofizyoloji farklarını gösteriyor olabilir (87).

VI. BÖLÜM

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SOSYO DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

*Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

*Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

*Olgu ve kontrol grubu arasında sosyo ekonomik durum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

*Olgu ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından anlamlı bir fark yoktur.

*Olgu ve kontrol grubunun total zeka puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

6.2. OLGU GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

*Olgu grubunda ilk atak yaş aralığı 9-18($14,6 \pm 2,4$), atak sayısı aralığı 1-7($2,8 \pm 1,8$), hastanede yatış sayısı aralığı 1-2($1,8 \pm 0,4$) olarak bulunmuştur.

*Olgu grubunda, Hamilton Depresyon Ölçeği Puanı aralığı 1-5($2,5 \pm 1,2$), Young Mani Ölçeği Puanı aralığı 1-6($2,8 \pm 1,6$) olarak bulunmuştur.

*Olgu grubunda, Total Zeka Puanı aralığı 70-114($85,8 \pm 11,6$) arasında bulunmuştur.

* Olgu grubunda %23,5(n=4) oranında VPA+Ketiapin, %11,8(n=2) oranında VPA+Risperidon, %5,9(n=2) oranında Li+Risperidon, %11,8(n=2) oranında Li+Ketiapin, %5,9 (n=1) oranında Karbamazepin+Olanzapin kullanımı bulunmuştur.

*Olgu grubunda, VPA + Li + Aripiprazol kullanan 1(% 5,9) olgu, VPA + Lamotrijin + Olanzapin kullanan 1(% 5,9) olgu, VPA + Lamotrijin + Ketiapin kullanan 1(% 5,9) olgu bulunmuştur.

*Olgu grubunda hiç ilaç kullanmayan 3(% 17,6) olgu bulunmaktadır.

*Sadece bir ilaç (Li) kullanan 1(% 5,9) olgu bulunmaktadır.

6.3. OLGU GRUBUNDA AİLEDE RUHSAL HASTALIK ÖYKÜSÜ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

*Olgu ve kontrol grubu birinci ve ikinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

6.4. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA AMİGDALA HACİMLERİ VE AMİGDALA HACİMLERİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK ETKENLERE İLGİLİ SONUÇLAR

* Olgu grubu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol amigdala hacimlerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu grubunda sosyoekonomik durumun amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Kontrol grubunun sosyoekonomik durumlarının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu ve kontrol grubunda kız cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu ve kontrol grubunda erkek cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu grubunda cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Kontrol grubunda cinsiyetin sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu grubunda on beş yaş ve altı ile on beş yaş üstü hastaların sağ ve sol amigdala hacimlerinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu ve kontrol grubunda on beş yaş ve altı olanlarda sağ ve sol amigdala hacimleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu ve kontrol grubunda on beş yaş üzeri olanlarda sağ ve sol amigdala hacimleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu grubunda ilk duygudurum atağı on beş yaş altı olanlar ile on beş yaş ve üzeri olanların sağ ve sol amigdala hacimleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu grubunda birinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık olmasının amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu grubunda ikinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık olmasının amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Atak sayısı ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* İlaç kullanım süresi ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Hastalık süresi ile amigdala hacimleri arasındaki korelasyona bakıldığında, hastalık süresi arttıkça sağ ve sol amigdala hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde küçüldüğü yani negatif korele olduğu bulunmuştur.

*İlk atak yaşı ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

*Toplam atak sayısı ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

*Olgu grubunda VPA kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Olgu grubunda Lityum kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Olgu grubunda Risperidon kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında sol amigdala hacmi Risperidon kullananlarda kontrol grubuna göre daha büyük olduğu görülmüştür. P değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırında bulunmuştur. Sağ amigdala hacminde Risperidon kullanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Olgu grubunda bir DDD ve bir AP kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında sol amigdala hacminin bir DDD ve bir AP kullananlarda kullanmayanlara göre daha büyük olduğu görülmüştür. P değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırında bulunmuştur. Sağ amigdala hacminde ise her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Olgu grubunda bir DDD ve bir AP kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Olgu grubunda iki DDD ve bir AP kullanımının sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Olgu grubunda iki DDD ve bir AP kullanımının olgu ve kontrol grubunda sağ ve sol amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Amigdala medial temporal lobda duygudurum tonu düzenleyen nöral ağın çok kritik bir parçası olan özgün bir çekirdektir. Amigdala zedelenmeleri genellikle duygu dışı vurumu, öğrenme ve bellek bozuklukları ile sonuçlanmaktadır (10). Sonuç olarak amigdala yapısındaki anormallikler BB'nin patofizyolojisini anlamada yol gösterebilir (111). En son yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında BB'da prefrontal korteks, striatum, talamus ve amigdalanın birbirleri ile bağlantılı oldukları ön limbik bölgenin disfonksiyonu öne sürülmüştür (15, 88, 113, 114, 115, 116, 117). Bizim araştırmamızın sonucunda olgu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol amigdala hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak amigdala büyüklüğünün hastalığın süresi ile negatif korele olduğu bulunmuştur. Hastalık süresi arttıkça amigdala hacmi azalmaktadır. Çocuk ve ergen BB ile erişkin BB amigdala hacimlerinde farklı bulgular olması, BB olan erişkin ve gençlerin altta yatan özgün nörofizyolojileri olabileceğini gösteriyor olabilir (10). BB olan ergenlerdeki amigdala anormalliklerinin sadece gelişimsel bir sonucu mu yansıttıkları ya da BB'nin seyri sırasında mı oluşmaya başladıkları şeklindeki soruların yanıtları aranmaktadır (125). Daha homojen gruplarda ve ilaçsız olgularda yapılacak yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları bu sorulara yanıt bulmada yardımcı olacaktır.

Bizim araştırmamızdaki kısıtlılıklardan biri olgu sayısının az olmasıdır.

İkinci kısıtlılığımız ise MRG çekimi sırasında olguların çoğunun ilaç alıyor olmasıdır. Tanı açısından DSM-IV'e göre Bipolar Tip I tanısını karşılayan olguları aldığımız için ise homojen bir gruptur. Daha homojen gruplarda ve ilaçsız olgularda yapılacak yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları çelişkili sonuçlarla ilgili sorulara yanıt bulmada yardımcı olacaktır.

VII. BÖLÜM

7. KAYNAKLAR

1. Wilke M, Kowatch R.A, Del Bello MP et al, Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results, Psychiatry research: Neuroimaging 2004,131:57-69

2.Geller B , Lub j. Child and adolescent bipolar disorder : a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry . 1997; 37: 1168-1176

3.Mc Elroy SL, Stakowski SM, West SA, Keck PE Jr, Mc Conville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder Am J Psychiatry 1997; 254 44-49

4. Bromet E, Stephn F, Gabriel C et al. Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol (2005) 40 : 106–113

5. Mick E, Biederman J, Faraone SV et al., Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age onset. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003, 13 (4): 453-462

6.Faesda, G.L., Baldessarini, R. J., Buppes, T. , Tondo, L. et al. Pediatric-onset bipolar disorder; a neglected clinical and public health problem. Harvard Review of psychiatry 1995.3, 171-195

7.Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003: 281-366

8.Blumberg HP, Charney DS, Krystal Jh 2002, Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. Semin Clin Neuropsychiatry 7: 243- 254

9.Chang K, Karchemskiy A, Barnea- Goraly N. Et al. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005 Jun; 44 (6): 565-73

10.Pfeifer J., Welge J, Strakowski S. et al, Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008,47 (11): 1289-1298

11.Isabelle RM. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression Biol Psychiatry. 2005 Jan 1; 57 (1): 21-6

12. Liebenluft E, Rich B, Pediatric bipolar disorder, *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008. 4:163–87

13. Pavuluri MN, O’Conner MM, Haral E, et al. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder *Biol Psychiatry.* 2007;62: 158-167

14. Botteron, K. N., Vannier, M. W., Geller, B., Todd, R. D., Lee, B.C., Preliminary study of magnetic resonance imaging characteristics in 8- to 16 – years olds with mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1995. 34, 742- 749

15. DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. The Neurophysiology of pediatric bipolar disorder. *CNS spectr.* 2006; 11:298-311

16. Yazıcı O., İkiüçlü Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları, Köroğlu E., Güleş C.(Ed). *Psikiyatri Temel Kitabı.* Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 1997. Cilt 1, 429-449

17. Öztürk O., Duygulanım Bozuklukları, Duygulanım Bozuklukları, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara. 2002, 9. Basım, 291-343

18. Dubovsky SL, Davies R ve Dubovsky AN., *Mood Disorders.* “Textbook of Clinical Psychiatry ” (Ed. R.E Hales ve S.C. Yudofsky) , IV. Baskı, American Psychiatric Publishing, Washington DC(2003), 439-542

19. Soykan Aysev A, Işık Taner Y., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkiüçlü Bozukluk, 2007., 373-381

20. Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Bipolar disorder in children: Misdiagnosis, under diagnosis, and future Directions. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1995 34:6, 709-714

21. Anthony J , Scott P, manic-depressive psychosis in childhood. *Child Psychol. Psychiatry.* 1960. 4: 53-72

22. Feigner JP, Robins E Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz r, Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry.*1972. 26: 57-63

23. Weinberg WA, Brumback RP, Mania in childhood: case studies and literature review. *Am. J. Dis. Child.* 1976. 130: 380-385

24. Lowe TL, Cohen DJ, Biological research on depression in childhood. Cantwell DP, Carlson G (eds). Affective Disorders in childhood and Adolescence. New york, Spectrum Publications. 1983
25. DSM- IV Mental Bozuklukarın Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) , Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC.2000, Köroğlu E. (çev. ed.). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007
26. Kessler E, Demler O, Frank R et al, Prevalence and treatment of mental disorders 1990 to 2003, N Engl J Med 2005;352:2515-23
27. Lewinsohn P, Klein D, Seeley J, et al, Bipolar disorder in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course, J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry, 1995,34,4: 454-463
28. Brotman M.A, Schmajuk M, Rich B et al, Prevalance, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children, Biol Psych 2006, 60;991-997
29. Rende R, Birmaher B, Axelson D et al, Child onset bipolar disorder: evidence of increased familial loading of psychiatric illness, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,2007, 46 (2): 197-204
30. Biederman J, Klein RG, Pine DS ve ark. (1998) Resolved: Mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 37:1091-1096.
31. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE ve ark. (2003) Defining clinical phenotypes of juvenile mania. Am J Psychiatry 160:430-437.
32. Geller B, Tillman R. Prepubertal and early adolescent bipolar I disorder: Reviews of diagnostic validation by Robins and Guze criteria. J Clin Psychiatry,2005. 66 (suppl 7): 21-28
33. Geller B, Sun K, Zimmerman B ve ark. Complex and rapid cycling in bipolar children and adolescent: A preliminary study. J Affect Disord. 1995. 34: 259-268
34. Geller B, Zimmerman B, Williams M ve ark. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood,

grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychiatry*, 2002.12: 3-9

35. Mc Clellan J, Werry SJ, Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997. 36: 10 (supp.) 157-176

36. Carlson GA, Annotation: Child and adolescent mania- diagnostic consideration. *J Child Psychol Psychiatry*. 1990. 31: 331-341

37. Geller B, Fox LW, Clark KA, Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow up of 6-to-12 year old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994. 33: 461-468.

38. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. New York. Oxford university Press. 1990

39. Akiskal HS, Downs J, Jordan P et al. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry*. 1985. 42: 996-1003

40. Kowatch R, Fristad M, Birmaher B. Treatment Guidelines for Children and Adolescents with Bipolar Disorder: Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005.44: 213-235

41. NIMH research round table on prepubertal bipolar disorder *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, (2001) 40: 871-878

42. Sadock B, Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8. baskı. Aydın H., Bozkurt A. (çev.ed.) *Erken Başlangıçlı İki Uçlu (Bipolar) Bozukluk*. 3274-3279

43. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR., Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord*. 2000 Sep;2(3 Pt 2):281-93

44. Biederman J, Faraone SV, Mick E et al, Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: An overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1996; 35:997

45. Athoff RR, Faraone SV, Rettew DC et al, Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:598-609)

46. Inal-Emiroglu FN, Özerdem A, Miklowitz DJ, Baykara A, Akay A. Mood and Disruptive Behavior Disorders and Symptoms in The Offspring of Turkish Parents with Bipolar I Disorder. *World Journal of Psychiatry* (2008); 7:110-112
47. Pavuluri M, Birmaher B, Naylor M Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 yaers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, (2005), 44: 846-871
48. Birmaher B, Kennah A, Brend D ve ark. Is Bipolar Disorder spesifically associated with panic disorder in youths? *J Clin Pschiatry*, (2002) 63: 414-419
49. Weller E. Depressive disorders in children and adolescents: Psychiatric Disorders in children and adolescents. Garfinkel BD, Carlson GA, Weller EB (ed.) W.B. Saunders.1990.
50. Akdemir D, Gökler B, Bipolar Duygudurum Bozukluğu Olan Anne Babaların Çocuklarında Psikopatoloji, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2008; 19(2): 133-140
51. Gökler B., Yörükoğlu A., Tunçbilek E., Ergen çağda başlayan ve ailesel özellik gösteren bir manik-depresif psikoz vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, (1985), 28: 217-222
52. Straub RE, Lehner T, Luo Y, Loth JE, Shao W, Sharpe L, Alexander JR, A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q 22.3. *Nature Genet.* 1994. 8: 291-296
53. Mc Mahon F, Stine OC, Meyers A, Simpson SG, Depaulo JR, Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder with markers on chromosome 21. *Journal of Affective Disorders.* 1996. 41: 217-221
54. Donald JA, Salmon JA, Adams LJ, Parental sex effects in bipolar affective disorder pedigrees. *Genetic Epidemiology.*1997.14: 611-616.
55. Fink M ,Convulsive therapy and kindling. *The Clinical Relevance of Kindling.* T Bolwig, MR Trimble (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons, (1989) s: 195-208
56. Dumlu K, Cimilli C,Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2003;14(4): 301-310
- 57.Post RM, Weiss SR, Gabriele S) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 149: 999-1010

58. Fontana DJ, Post RM, Pert A. Conditioned increases in mesolimbic dopamine overflow by stimuli associated with cocaine. Abstracts of the 17th Meeting of the Society of Neuroscience. Washington DC, Society for Neuroscience(1991)

59. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A ve ark. Mood- stabilizers reduce the risk of antidepressant- induce maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patient. J Affect Disorder, (2001), 63: 79-83

60. Ackenheil M, Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. J Affect Disorder. (2001), 62: 101-111.

61. Özerdem A, Schimdt ME, Husseini KM et al, Chronic Lithium Administration Enhances Noradrenergic Responses to Intravenous Administration of the α_2 Antagonist Idazoxan in Healthy Volunteers, J Clin Psychopharmacol 2004;24:150–154

62. Waxler-Zahn C., Mayfield A, Radke-Yarrow M, A follow up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1988. 145:4: 506-509

63. Geçtan E. Duygulanımif Bozukluklar. Psikodinamik Psikiyatri ve “Normal Dışı Davranışlar” içinde. Metis Yayınları, XVI. Baskı, İstanbul, (2003) s. 141-158

64. Gabbard GO Affective disorders. “ Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice” içinde, III. baskı, American Psychiatric Pres, Washington DC, (2000). s. 203-231

65. Işık E. Bipolar bozukluklar. “Depresyon ve Bipolar Bozukluklar” içinde, Görsel Sanatlar Matbaacılık, Ankara, (2003) s. 463-510

66. Liebenluft E, Charney DS, Pine DS: Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder, Biol Psychiatry, 2003; 53: 1009-1020

67. Breiter HC, Rosen BR, Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. Ann N Y Acad Sci 1999, 877: 523-547

68. Rolls ET,: The orbitofrontal cortex and reward. Cereb Cortex 2000, 10: 284-294

69. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. J Psychiatric Res, (1997) 31:393-432

70. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M et al. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*, (1993) 33:602-609
71. Berton GG, Torello MW, The paleocerebellum and the integration of behavioral function. *Physiol Psychol*, (1982) 10:1-12
72. Krishnan KRR ve MacFall JR Basic principles of magnetic resonance imaging. *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. Krishnan KRR, Doraiswamy PM (Eds), New York. Marcell-Dekker, Inc., (1997) s. 1-12
73. Monkul ES, Özerdem A ,Bipolar Bozuklukta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları. *Türk Psikiyatri Derg*, (2003) 14: 225-232
74. Pillai JJ, Friedman L, Struve TA et al. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2002; 15: 51-56
75. Cummings JL, Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, (1993) 50:873-880
76. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME et al Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, (2002) 52:93-100
77. Öngür D, Drevets WC, Price JL, Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, (1998) 95:13290-13295
78. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD, Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, (2001) ,49:741-752
79. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY et al Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, (1994) 151:842-848
80. 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: 43-9
81. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC et al, Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder, *Arc Gen Psychiatry*, 2005; 62: 734-741

82. Sharma V, Menon R, Carr TJ, Densmore M, Mazmanian D, Williamson PC. An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2003;77:167-171
83. Doris A, Belton E, Ebmeier KP, Glabus MF, Marshall I. Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Res.* 2004;130:153-159
84. Kaur S, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, et al. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2005. 162(9):1637–43
85. Pierri JN, Lewis DA, , Fonksiyonel nöroanatomi. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Sekizinci Baskı içinde, BJ. Sadock, Sadock VAeds. H. Aydın, A. Bozkurt çeviri ed, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007 s. 3-32
86. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P The limbic system:an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (1997). 9:315–330
87. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*(2003). 60:1201–1208
88. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, et al. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* (2005). 162:1256–1265
89. Sanches M, Roberts RL, Sassi RB et al, Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study, *Bipolar Disorders* 2005: 7: 153–158
90. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills Np, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:43-52
91. Caetano SC, Sassi R, Brambilla P ve ark. MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *Psychiatry Res.* (2001) 108:161-168

92. Dasari M, Friedman L, Jesberger J et al. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatry Res*, (1999) 91:155-162
93. Frazier JA, Chiu S, Kennedy D et al Anatomic brain magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, (2002) 51:37S
94. Monkul ES, Nikoletti MA, Spence D et al. MRI study of thalamus volumes in juvenile patients with bipolar disorder, *Depress Anxiety*. 2006;23(6):347-52
95. Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R et al Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, (2001) 106:35-45
96. Monkul ES, Yıldız A, Soraes JC, Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi uygulamaları, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15(2): 138-147
97. 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: 1-8
98. Castillo M, Kwok L, Courvoisier H et al Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *Am J Neuroradiol*, (2000) 21: 832-8
99. Davanzo P, Thomas MA, Yue K et al Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, (2001) 24: 359-369
100. Chang KD, Adleman N, Dienes K et al Decreased N-acetyl aspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, (2003) 53: 1059-1065.
101. Kusumakar V, MacMaster FP, Sparkes S, Dorsolateral prefrontal cortex N-acetyl-aspartate in treatment of naïve adolescent mood disorders. *Biol Psychiatry*, (2002) 51:12S
102. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry*. 2000;48:1045-1052

103. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2(suppl 3, pt 2):237-248

103. Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord.* 2004;82:191-201

104. Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project. *Epilepsia.* 2005;46(suppl 4):19-25

105. Rich BA, Grimley ME, Schmajuk M, Blair K, Blair RJR, Leibenluft E. 2007. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Dev. Psychopathol.* In pres

106. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004. 61(8):781-92

107. Leibenluft E, Rich BA, Vinton DT, Nelson EE, Fromm SJ, et al. Neural circuitry engaged during unsuccessful motor inhibition in pediatric bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2007 164(1):52-60

108. Larry W Swanson and Gorica D Petrovich What is the amygdala? *Trends Neurosci.* 1998;21, 323-331 Raymond C. Truex, Malcolm B. Carpenter *Human Neuroanatomy.* 1969;498-501

109. Raymond C. Truex, Malcolm B. Carpenter *Human Neuroanatomy.* 1969;498-501

110. Nagode JC, Pardo JV: Human hippocampal activation during transitive inference. *Neuroreport* 2002,13: 939-944

111. Le Doux J, 1996: *The Emotional Brain.* New York: Simon&Schuster

112. M Yıldırım *Temel Nöroanatomi* 1987; 75

113. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The neuropathology of bipolar disease. *Bipolar Disord.* 2000;2: 148-165

114. Adler CM, Delbello MP, Strakowski SM. Brain network dysfunction in pediatric bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2006; 11:312-320

115. Hajeck T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7:393-403
116. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soraes JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2005; 28:443-467.
117. Caetano SC, Olvera RL, Glahn D et al. Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. *Biol. Psychiatry.* 2005; 58: 525-531.
118. Velakoulis D, Wood SJ, Hong MTH, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance study of chronic schizophrenia, first episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 139-149.
119. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE (1997) Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry,* 41:1-4.
120. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, et al. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry* 2003;160:1345-7
121. Demet G. 2006, Uzmanlık Tezi, Pediatrik Yaş Grubu Primer İdiyopatik Parsiyel Epilepsilerinde Kantitatif Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Amigdala Hacimlerinin Değerlendirilmesi, DEUTF Radyodiagnostik A.D. , İzmir
122. Bower SP, Vogrin SJ, Morris K, et al. Amygdala hacimetry in "imaging-negative" temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Sep;74(9):1245-9.
123. Barbara K.C., Roberto S., David A. et al: Cross-Sectional Study of Abnormal Amygdala Development in Adolescents and Young Adults with Bipolar Disorder, *Biol Psych.* 2004; 56: 399-405
124. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, et al. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 570-576.
125. Chen BK, Sassi R, Axelson D, et al. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescent and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:399-405

126. Isabelle RM., William D.S.K., Christina M.C et al: Reduced amygdala volumes in first episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter, *Biol. Psych.* 2007;61: 743-749
127. Yurgelun Todd DA, Ross AJ, Functional magnetic imaging studies in bipolar disorder, *CNS Spectr.* 2006; 11(4) 287-297
128. Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, Hommer RE, Berghorst LH, et al. 2006. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103(23):8900–5
129. Pavuluri M, O’Conner M., Harral E. et al, An fMRG study of the interface between affective and cognitive neural circuitry in pediatric bipolar disorder, *Psych Research: Neuroimaging* 162 (2008) 244-255
130. Birmaher B, Axelson D, Pavuluri M. Bipolar Disorders. In Lewis’s Child and Adolescent Psychiatry, Martin A, Volkmar FR(editors) Fourth edition Lippincott Williams&Wilkins, 2007:53-529
131. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, and The Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment Guidelines for Children and Adolescents with Bipolar Disorder . *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2005; 44:3:231-235
132. Sadock B, Sadock V. Comprehensive textbook of psychiatry. 8. baskı. Aydın H., Bozkurt A. (çev.ed.) Biyolojik tedaviler s. 2676-3015
133. Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Lithium dosage guide for prepubertal children: A preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* .1986. 25: 92-95
134. Kowatch AR, Bucci JP, Mood stabilisers and anticonvulsants, Findling R, Blumer J (ed.) *The pediatric clinics of North america, child and adolescent psychopharmacology.* W. B. Saunders. 1998. 1173-1187
135. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J Doubleblind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:2:171-178.

136. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:1038-1045
137. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JMJ, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:984-993
138. Patel N, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, Strakowski SM. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:289-297
139. Wagner KD, Weller E, Carlson GA, Sachs G, Biederman J, Frazier JA, Wozniak P, Tracy K, Weller RA, Bowden C. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1224-1230
140. Kowatch RA, Suppes T, Carmody T, Bucci JP, Hume J, Kromelis M, Emslie G, Weinberg WA, Rush AJ. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:713-720.
141. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord* 2005; 7: 266-273
142. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:409-417.
143. DelBello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, Fazzino L, Rosenthal NR. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:539-547.
144. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, D'Souza J, Wamil A, Lehman RB, Berv D, Linden DA. Double-blind randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1179-1186

145. Biederman J, Mick E, (2005) An open label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharm*, 15: 311-317

146. Del Bello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM, A double-blind randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-1223.

147. Del Bello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E, Strakowski SM) A double-blind, randomised pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305-313

148. DelBello MP, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Strakowski SM. Efficacy of Quetiapine in children and adolescents with bipolar mania: A 3 week, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Boston, Massachusetts, USA October 24–29, 2007:176

149. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G Kane JM. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1448-1456).

150. Emiroglu FN, Gencer O, Özbek A .Adjunctive olanzapine treatment in bipolar adolescents responding insufficiently to mood stabilizers. Four case reports. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 15500-503.

151. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord* 2004; 82S:103-111.

152. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:185-192.

153. Kafantaris V, Treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995. 34:6, 732-741

154. Carlson GA Loney J, Salisbury H, Kramer JR , Arthur C Stimulant Treatment in Young Boys with Symptoms Suggesting Childhood Mania: A Report from a Longitudinal Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:175-184.

155. Galanter CA, Carlson GA, Jensen PS, Greenhill LL, Davies M, Li W, Chuang SZ, Elliott GR, Arnold LE, March JS, Hechtman L, Pelham WE, Swanson JM. Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:123-136.

156. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush JA . Randomized, Placebo-Controlled Trial of Mixed Amphetamine Salts for Symptoms of Comorbid ADHD in Pediatric Bipolar Disorder After Mood Stabilization With Divalproex Sodium. *Am J Psychiatry* 2005; 162:58–64.

157. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V ve ark. Aprospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:239-250

158. Pavuluri MN, Graczyk PA, Henry DB, Carbray JA, Heidenreich J, Miklowitz DJ. 2004. Child and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43(5):528–37

159. West AE, Henry DB, Pavuluri MN. 2007. Maintenance model of integrated psychosocial treatment in pediatric bipolar disorder: a pilot feasibility study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 46(2):205–12

160. Geller B, Williams M, Zimmerman B ve ark (1996) Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS). St. Louis Washington University, Mania and Rapid Cycling Sections. *J Am Acad Child Adolesc psychiatry* 2001.40: 450-455.

161. Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark., Kiddie- SADS- Present and Lifetime Version: initial reliability and validity data, *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*, 1996 36: 980-988. Çevirenler: Gökler B, Ünal F, Kültür Çengel SE, Pehlivan Türk B, Akdemir D, Taner Y, Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu-şekli, Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2004:11 (3).

162. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Mania like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1995;34: 867-876)
- 163.Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:5662.
164. Williams BW. A Structered interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978;45:742-7.
165. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9
166. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. Rating scale for mania: reliability and sensitivity. *Br J Psychiatry*.1978; 133:429-435.
167. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E: Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.)
168. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW et al, Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder, *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Mar;56(3):254-60
- 169.LeDoux JE. 2000. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23:155–84
170. Salm AK, Pavelko M, Krouse EM, et al. 2004, Lateral amigdaloïd nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stres. *Brain Res Dev Brain Res.* 148:159-167
171. Nugent AC, Milham MP, Bain EE, Mah L, Cannon DM, et al. 2006. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry.*NeuroImage* 30(2):485–97
172. Pekary AE, Sattin A, Meyerhoff JL, et al. 2004, Valproate modulates TRH receptor, TRH and TRH-like peptide levels in rat brain. *Peptides* 25: 647-658.
173. , Sattin A, Senanayake SS, Pekary AE 2002, Lithium modulates expression of TRH receptors and TRH-related peptides in rat brain .*Neuroscience* 115: 263-273.

174. Bambilla P, Harenski K, Nicoletti M, et al. 2003: MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 37: 287-295.
175. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, et al. 2000: Lithium induced increase in human brain gray matter. *Lancet* 356:1241-1242
176. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, et al. 2002: Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 329: 243-245.)
177. Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, et al. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport*. 2008; 19: 221-224.
178. Berretta S, Pantazopoulos H, Lenig N. Neuron numbers and volume of the amygdala in subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007; 62: 884-893
179. Youngs RM, Chu MS, Meloni EG, et al. Lithium administration to preadolescent rats causes longlasting increases in anxiety-like behavior and has molecular consequences. *J Neurosci*. 2006; 26: 6031-6039
180. Manji HK, Lenox RH, 2000, signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 48: 518-530
181. Santos A.Q., Bobermin L.D., Rocha J.K et al, Atypical neuroleptic risperidone modulates glial functions in c6 astroglial cells, *neuropsychopharmacology & biological psychiatry* 2008 S0278-5846(08)00277-7
182. Wakade, C.G., Mahadik, S.P., Waller, J.L., Chiu, F.C., 2002. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J. Neurosci. Res.* 69, 72– 79
183. Halim, N.D., Weickert, C.S., McClintock, B.W., Weinberger, D.R., Lipska, B.K., 2004. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 29, 1063–1069)
184. Wang, H.D., Dunnavant, F.D., Jarman, T., Deutch, A.Y., 2004. Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology* 29, 1230– 1238
185. Pillai A, Terry A.V, Mahadik S, Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus, *Schizophrenia Research* 82 (2006) 95–106

186. Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, et al. 2001: Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:1012-1020

187. Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, et al.1997, Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21:1185-1201.

188. Yurgelun- Todd DA, Killgore WD, Cintron CB, 2003, Cognitive correlates of medial temporal lobe development across adolescence: a magnetic resonance imaging study. *Percept Mot Skills*.96:3 -17.

SEKİZİNCİ BÖLÜM

8. EKLER

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU:

Olgunun Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Cinsiyeti:

Adres:

Telefon:

Başvuru Şekli: 1. Poliklinik
2. Acil Servis

Okul durumu: 1. Okula gitmiyor: nedeni:.....
2. Kaçınıcı sınıfta:

İlk Tanı Yaşı :

Kullanmakta Olduğu İlaçlar:

Hastanede Yatış Sayısı:

Aile Yapısı: 1. Çekirdek aile
2. Geniş aile
3. Boşanmış aile
4. Anne baba ayrı yaşıyor

Anne Yaşı, Mesleği, Eğitim Durumu:

Baba Yaşı, Mesleği, Eğitim Durumu:

Kardeş Sayısı:

Kaçınıcı Çocuk:

Nerede Yaşıyor: 1. Aile ile 2. Kurum bakımında 3. Akrabalar yanında 4. Diğer:

Bir ya da İki Ebeveynin Yokluğu: 1. Hayır 2. Anne yok 3. Baba yok 4. Her ikisi de yok

Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü:

Ailenin Sosyoekonomik Düzeyi:

1. Çok yüksek 2. Yüksek 3. Orta 4. Düşük 5. Çok düşük

Ailenin Sosyal Çevre Desteği: 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

K-SADS ve WASH-U-KSADS Tanısı:

Olgunun Çalışmaya Alındığı Dönemi:

Hayat Çizelgesi:

MRG ve Laboratuar Sonuçları: