



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
BULBUS OLFACTORİUS VE AMİGDALA HACİM VE
FONKSİYONEL AKTİVİTESİNİN 18-FDG PET/BT
İLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Muhammet SANCAKTAR
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Şengül Şahin

ARALIK 2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA BULBUS
OLFACTORİUS VE AMİGDALA HACİM VE FONKSİYONEL
AKTİVİTESİNİN 18 FDG PET/BT İLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Muhammet SANCAKTAR
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Şengül Şahin

ARALIK 2020

TEZ ONAY SAYFASI

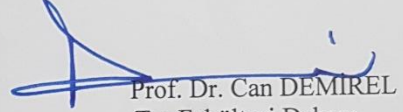
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA BULBUS OLFACTORİUS VE AMİGDALA
HACİM VE FONKSİYONEL AKTİVİTESİNİN 18-FDG PET/BT İLE İNCELENMESİ

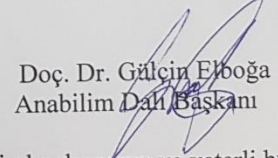
Dr. Muhammet Sancaktar

28/12/2020

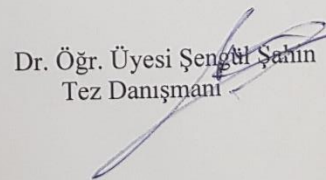
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

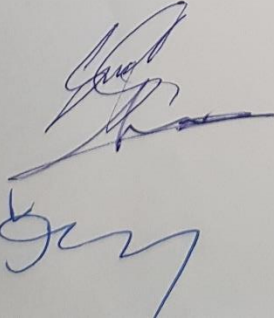

Doç. Dr. Gülçin Elboğa
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


Dr. Öğr. Üyesi Şengül Şahin
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Gülçin Elboğa
2. Dr. Öğr. Üyesi Şengül Şahin
3. Prof. Dr. Fatma Özlem Orhan



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, her zaman yardımcı ve destek olan Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA, Dr. Öğr. Üyesi Şengül ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üyesi Bahadır DEMİR'e,

Tez dönemim boyunca yaptığı olumlu katkı ve desteklerinden dolayı danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Şengül ŞAHİN'e, tez sürecimde bana destek olan başta Doç. Dr. Umut Elboğa olmak üzere tüm Nükleer Tıp Anabilim dalı çalışanlarına,

Çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum, asistanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde çok yardımlarını gördüğüm Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm hemşirelerine, personeline ve sekreterlerine,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, beni yetiştiren emeklerini saymakla bitiremeyeceğim değerli anneme, babama ve canım kardeşlerime,

Sevgisini, sabrını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Manolya'ya teşekkür ederim.

Dr. Muhammet SANCAKTAR

Gaziantep-2020

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	V
II. İÇİNDEKİLER	VI
III. ÖZET	IX
IV. ABSTRACT	X
V. KISALTMALAR	XI
VI. TABLO LİSTESİ	XIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XV
VIII. RESİM LİSTESİ	XVI
IX. EK LİSTESİ	XVII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Bipolar Bozukluk	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Sınıflandırma	4
2.1.4 DSM -5 Tanı Ölçütleri	4
2.1.5 Epidemiyoloji.....	10
2.1.6 Etyoloji.....	11
2.1.7 Klinik Gidiş Ve Prognoz.....	16
2.2 Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme.....	17
2.2.1 Manyetik rezonans Görüntüleme ve İşlevsel MRG(fMRG) Çalışmaları	17
2.2.2 Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) Çalışmaları.....	19

2.2.3 Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Çalışmaları.....	19
2.2.4 Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) Çalışmaları.....	20
2.2.5 Bilgisayarlı Tomografi.....	21
2.3 18-FDG PET(18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi)	21
2.3.1 Kantifikasyon.....	24
2.3.2 Z puanı	25
2.4. LİMBİK SİSTEM	25
2.5. AMİGDALA VE BİPOLAR BOZUKLUKTAKİ ÖNEMİ.....	27
2.5.1 Amigdala Anatomisi ve Fizyolojisi	27
2.5.2 Bipolar Bozuklukta Amigdala ile İlgili Görüntüleme Çalışmaları	30
2.6. BULBUS OLFACTORİUS VE BİPOLAR BOZUKLUKTAKİ ÖNEMİ.....	32
2.6.1 Bulbus Olfactorius Anatomisi ve Fizyolojisi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1 Araştırmanın Tipi.....	36
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	36
3.3 Araştırmanın Evreni.....	36
3.4 Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	36
3.4.1 Araştırmanın dahil edilme ölçütleri	36
3.4.2 Araştırmaya Almama Kriterleri	37
3.5 Araştırmanın Yürütülmesi	37
3.6 Veri Toplama Araçları:.....	38
3.6.1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:	38
3.6.2 Hamilton Anksiyete Ölçeği	38
3.6.2 Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri	39
3.7 18-FDG-PET/BT ile Beyin Glukoz Metabolizması Ölçümü	39
3.8 İstatistiksel Yöntem	40

4. BULGULAR.....	41
4.1 Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	41
5. TARTIŞMA	57
5.1 Bipolar Bozukluk ve Bulbus Olfactorius.....	57
5.2 Bipolar Bozukluk ve Amigdala	60
6. SONUÇ.....	66
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER.....	84



III. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA BULBUS OLFACTORİUS VE AMİGDALA HACİM VE FONKSİYONEL AKTİVİTESİNİN 18-FDG PET/BT İLE İNCELENMESİ

Dr. Muhammet Sancaktar

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Şengül Şahin

Aralık 2020, 83 sayfa

Amaç: Bipolar bozukluk toplumda sık görülen ve yetiyoitimine neden olan psikiyatrik hastalıklardandır. Bipolar bozuklukta yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında çeşitli beyin bölgelerinde yapısal ve metabolik farklılıklar olduğu görülmüştür. Bizde bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda bulbus olfactorius ve amigdala hacim ve metabolizmasını 18 FDG PET/BT ile değerlendirdik.

Yöntem: Araştırmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı alan 26 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara HAM-A ve Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeği uygulanmıştır. Katılımcılara 18 FDG PET/BT çekilmiştir. Bulbus olfactorius ve amigdala glikoz metabolizmaları, z skorlarıyla karşılaştırılmıştır. Bulbus olfactorius ve amigdala hacimleri ise, geriye yönelik taranan ve dışlama kriterlerini karşılayan 26 hastanın 18 FDG PET/BT görüntüleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Bipolar bozukluk tanılı olgu grubumuzda kontrol grubuna oranla bulbus olfactorius hacmi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış(p:0,001), bulbus olfactorius metabolizması ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(p:0,001). Amigdala hacmi ve metabolizması olgu grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(p:0,001). Amigdala ve bulbus olfactorius hacimleri arasında doğru korelasyon vardı. Sağ ve sol amigdala metabolizması ile sağ bulbus olfactorius metabolizması arasında pozitif korelasyon vardı.

Sonuçlar: Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla bipolar bozuklukta bulbus olfactorius hacim ve metabolizmasını inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın verileri bipolar bozuklukta bulbus olfactoriusun hacim ve metabolizmasının etkilendiğini göstermiştir. Ayrıca bulbus olfactoriusun bipolar bozukluk etyopatogenezinden sorumlu olabileceğini göstermiştir. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için ileride yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Bulbus olfactorius, Amigdala, 18 FDG PET/BT,

IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF BULBUS OLFactorIUS AND AMIGDALA VOLUME AND FUNCTIONAL ACTIVITY WITH 18-FDG PET / CT IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF BIPOLAR DISORDER

Dr. Muhammet Sancaktar

Master Thesis, Department of Psychiatry

Thesis Supervisor: Associate Professor Dr. Şengül Şahin

December-2020, 83 pages

Objective: Bipolar disorder is a psychiatric disorder that is common in the society and causes disability. In neuroimaging studies in bipolar disorder, structural and metabolic differences were observed in various brain regions. In this study, we investigated the bulbus olfactorius and amygdala volume and metabolism with 18 FDG PET / CT in patients with bipolar disorder.

Method: Twenty-six patients diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 diagnostic criteria were included in the study. HAM-A and Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction were applied to the participants. Participants 18 FDG were scanned with PET / CT. Bulbus olfactorius and amygdala glucose metabolisms were compared with z scores. Bulbus olfactorius and amygdala volumes were compared with 18 FDG PET / CT images of 26 patients who were retrospectively scanned and met the exclusion criteria.

Results: In our case group with a diagnosis of bipolar disorder, the volume of bulbus olfactorius was statistically significantly decreased (p: 0.001), and bulbus olfactorius metabolism was found to be statistically significantly higher compared to the control group (p: 0.001). Amygdala volume and metabolism were found to be statistically significantly higher in our case group (p: 0.001). There was a correct correlation between amygdala and bulbus olfactorius volumes. There was a positive correlation between right and left amygdala metabolism and right bulbus olfactorius metabolism.

Conclusions: This study is the first to our knowledge to examine the bulbus olfactorius volume and metabolism in bipolar disorder. The data of our study showed that the volume and metabolism of the bulbus olfactorius are affected in bipolar disorder. It has also shown that the bulbus olfactorius may be responsible for the etiopathogenesis of bipolar disorder. Further studies are needed in the future to understand this issue better.

Keywords: Bipolar disorder, Bulbus olfactorius, Amygdala, 18 FDG PET/CT

V. KISALTMALAR

ASK	:Anterior singulat korteks
BaF 2	:Baryum Florid
BGO	:Bizmut Germanyum Oksit
BAK	:Beyin Kan Akımı
BOLD	:Blood Oxygen Level Dependent
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CeA	:Amigdala santral nükleusu
DDD	:Duygudurum düzenleyici
DLPFK	:Dorsolateral prefrontal kortekse
DSM	:Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DTG	:Difüzyon Tensor Görüntüleme
EKT	:Elektro konvulsif tedavisi
FA	:Fraksiyonel Anizotropi
fMRG	:Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GSO	:Gadolinyum Silikat Oksit
HAM-A	:Hamilton Rating Scala For Anxiety
HAM-D	:Hamilton Depresyon Ölçeği
HAÖ	:Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HHB	:Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksen
LSO	:Lutesyum Silikat Oksit
LYSO	:Lutesyum Yitrium Silikat Oksit
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
mPFC	:Medial prefrontal kortekste
MRS	:Manyetik Rezonans Spektroskopi
OFC	:Orbitofrontal korteks
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
rsFC	:Düşük dinlenme durumu fonksiyonel bağlantı
SPECT	:Tek Foton Emisyon Tomografisi
SSK	:Subgenuel Singulat Korteks

SUV	:Standart uptake değeri
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
vmPFC	:Ventromedial prefrontal korteks
YSO	:Yitrium Okzosilikat
18-FDG PET	:18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Olguların cinsiyet, medeni durum, çocuk sayısı, eğitim durumu ve aktif kullandıkları el bakımından incelenmesi.	41
Tablo 2: Olgularımızın klinik özelliklerinin incelenmesi.....	42
Tablo 3: Olgularımızın özgeçmiş verilerinin incelenmesi.....	43
Tablo 4: Olgularımızın bulbus olfactorius ve amigdala hacim ve metabolizma(uptake) değerlerinin incelenmesi.....	44
Tablo 5: Olgu grupları ve kontrol gruplarında bulbus olfactorius sağ ve sol hacimlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 6: Olgu grupları ve kontrol gruplarında amigdala sağ ve sol hacimlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 7: Olgularımızın bulbus olfactorius ve amigdala glikoz metabolizma değerlerinin Z skorlarıyla karşılaştırılması.	46
Tablo 8: Bulbus olfactorius ve amigdala metabolizma ve hacim değerlerinin karşılaştırılması ve yaşa bağlı değişiklikleri.....	47
Tablo 9: Eğitim durumuna göre amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmasının incelenmesi.....	48
Tablo 10: Olguların geçmiş toplam hastalık yılları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.	49
Tablo 11: Olguların geçmiş toplam manik atak sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.	50
Tablo 12: Olguların geçmiş toplam depresif atak sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.	51
Tablo 13: Olguların geçmişte psikotik varlığıyla ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.	52
Tablo 14: Olguların geçmişte hastanede yatarak tedavi görme sayılarıyla amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.....	53
Tablo 15: Olguların geçmişte suikid girişimi sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.	54

Tablo 16: Golombok ölçek skorlarının incelenmesi.....	55
Tablo 17: Olguların hamilton anksiyete ölçeği puanlarıyla amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.	56



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Glukoz ve FDG metabolizması	23
Şekil 2: Annihilasyon Olayı.....	24
Şekil 3: İnsan duygusal kontrolünün altında yatan önerilen ventrolateral ve ventromedial prefrontal ağların şeması	28



VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Limbik sistem ve ilişkili yapılar	26
Resim 2: Amigdala anatomisi	27
Resim 3: Bulbus Olfactorius anatomisi	33
Resim 4: Bulbus Olfactorius yerleşimi	33



IX. EK LİSTESİ

EK 1: Sosyodemografik Veri Formu	84
EK 2: Etik Kurul Onayı	85
EK 3: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....	87
EK 4: Golombok Cinsel Doyum Ölçeği	90
EK 5: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	95



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk, tekrarlayan ataklarla seyreden, önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan, kişinin ve çevresindeki insanların yaşamında zorlanmalara sebep olan bir duygudurum bozukluğudur. Kişinin duygudurumunda, enerjisinde uykusunda, cinsel isteği ve bilişsel işlevlerinde bozulmalarla giden bir hastalıktır. Bipolar bozukluk sıklıkla yanlış ve geç teşhis edilir. Bu durum yetersiz tedavi ve yıkıcı sonuçlara sebep olabilir. Bipolar bozuklukta yapısal ve fonksiyonel beyin anormallikleri gibi nesnel nörobelirteçlerin belirlenmesi hastalığın erken teşhisi ve patofizyolojisini daha iyi anlamamızı sağlayabilir.

Nörobiyolojik temelleri olduğu bilinen bipolar bozuklukla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda genetik ve çevresel faktörlerin rol alabileceği gösterilmiştir. Bu faktörlerin yanı sıra beynin yapısı, gelişimi, işlevleri ve beyin hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan nörotransmitterlerin de bipolar bozukluk hastalığına neden olduğu düşünülmektedir.

Nörogörüntüleme tekniklerinin son yıllarda gelişmesinin etkisiyle de bipolar bozuklukla ilgili pek çok nörogörüntüleme çalışmaları yapılmış ve bu çalışmaların çoğunun ortak özelliği bipolar bozukluğun, duygusal davranışları modüle eden beyin sistemlerindeki anormalliklerden kaynaklandığını göstermesidir (1). Fonksiyonel ve yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından gelen veriler, sinirsel bağlantıdaki bozuklukların bu bilişsel ve duygusal semptomların mekanik açıklamasında kilit bir rol oynayabileceğini öne sürüyor. Yani, duygusal davranışları düzenleyen beyin ağlarındaki erken gelişimde bozulma (örneğin, beyaz cevher ve prefrontal korteksteeki gelişim bozukluğu) ventral prefrontal ağlar ve limbik beyin bölgeleri, özellikle de amigdala arasındaki bağlantının azalmasına neden olur. Sağlıklı ventral prefrontal-limbik (amigdala, hipokampus, orbitofrontal korteks, subgenual singulat korteks) modülasyonun kurulmasındaki bu gelişimsel başarısızlık, maninin başlangıcını ve

nihayetinde, affektif ataklarla giden bipolar hastalığı ortaya çıkarmaktadır (1). Yaygın bir teoriye göre bu hastaların kortiko-bilişsel yol ile ilgili alanlarda (ventrolateral prefrontal korteks gibi) hipoaktivasyon ve duygusal belirginlikle ilgili alanlarda (amigdala gibi) hiperaktivasyon olduğu belirtilmektedir (2). İki sistem arasındaki bu dengesizlik, mani ve depresyon dönemlerine neden olduğu düşünülmektedir (3). Özellikle, bipolar bozukluk, amigdala aktivitesindeki ve çeşitli beyin bölgelerindeki küresel ağ iletişimindeki eksiklikle ilişkilendirilir (4).

Amigdala beynin medial temporal lobunun derinlerinde yerleşen nöronların oluşturduğu, duygusal hafıza ve duygusal tepkilerin oluşmasında primer role sahip badem şeklindeki beyin bölümüdür. Limbik sistemin bir parçasıdır. Amigdala emosyonel sistemdeki merkezi rolünden dolayı sürekli ilgi çekmiştir (5). Amigdala açlık tokluk, cinsel istek, üreme içgüdüsü, savaş veya kaç gibi duygularımızı kontrol eder. Aynı zamanda korku, zevk, duygulanım, duysal uyarının duygusal değerlendirilmesi, duygusal öğrenme, hafıza ve affektif hastalıklar (anksiyete, depresyon)'da kilit rol oynar (6). Depresyon, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkların amigdala hasarı ile ilişkili bilimsel kanıtlar mevcuttur.

Bulbus olfactorius özellikle amigdaloid çekirdek olmak üzere, hipokampus, ön cingulate korteks, insular bölge, talamus, hipotalamus ve orbitofrontal korteksle duygusal işlemeye ilgili olduğu bilinen güçlü bağlantıları vardır. Bu bağlantı ağı birlikte, davranış, beslenme, duygu, otonomik durumlar ve hafızanın koku etkisinde düzenlenmesinde görevlidirler (7). Bu yapılar aynı zamanda bulbus olfactoriusa yoğun geri bildirim gönderir (8). Bulbus olfactoriusun işlevsel ve yapısal defektleri ise bipolar bozukluk etyopatogeneziinde sorumlu tutulan bu bölgeleri doğrudan etkilemektedir. Ancak halen bipolar bozukluk ile bulbus olfactorius arasındaki ilişkiyi ortaya koyan herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamız bipolar bozukluk tanılı hastalarda bulbus olfactorius ve amigdala ölçüm değişikliklerinin belirlenmesi tanıda ayırt edici bir bulgu olma potansiyelini taşıyıp taşımayacağını öğrenmeyi ve bipolar bozukluk etyopatogeneziinde eşlik eden bulbus olfactorius ve amigdala kökenli patolojilerin belirlenmesini amaçlamaktadır. Elde edilecek bulgular bipolar bozukluk etyopatogenezi ve klinik yansımaları konusunda literatüre ışık tutacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluk

2.1.1 Tanım

Bipolar bozukluk ataklarla (manik, depresif, hipomanik, karma) seyreden, tekrarlayıcı, yaşam boyu süren, kişinin işlevselliğini bozan duygudurum bozukluğudur (9). Yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. WHO'ya göre dünyada yetiyitimine en çok neden olan on hastalıktan biridir (10).

Manik atak sırasında öforik duygudurum, konuşma miktarında artma, uyku ihtiyacında azalma, enerjik olma, sinirlilik artışı ve cinsel istekte artış gözlenirken, depresif atak sırasında çökkün duygudurum, konuşma miktarında ve hızında azalma, enerji düşüklüğü, psikomotor retardasyon ve cinsel istekte azalma görülür. Hipomani ise manik atak sırasındaki semptomların şiddet ve süre olarak daha hafif olduğunu gösterir. Hasta bu ataklar dışında normal sağlıklı hale dönebilir (11).

2.1.2 Tarihçe

Duygudurum bozukluklarının tarihi çok eski çağlara kadar dayanmakta olup tarih öncesi din kitaplarında ve Yunan yapıtlarında depresyon nöbeti geçiren insanlardan bahsedilmiştir. Humeros İlyada destanında mani kelimesini kullanmıştır. Melankoli tanımı ilk kez Hipokrat tarafından kullanılmıştır(M.Ö. 5.yüzyıl) (12). Melankoli siyah safra anlamına gelmekte ve umutsuzluk, çökkünlük ve enerjisizlik anlamında kullanılmıştır. M.S. 150'li yıllarda Arateus maninin melankolinin bir parçası olduğunu keşfetmiştir (13). 1850'li yıllarda Falret hastalığın kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini ve tekrarlayan döngü içinde olduğunu belirterek “folie circulaire” tanımını ortaya atmış. Psikiyatride sınıflamanın atası olarak nitelendirilen Emil Kraepelin manik depresif delilik tanımını kullanmış, 1913'te bütün melankolilerin aynı hastalık olduğunu hastalığın

epizodik olduğunu söylemiştir. Günümüzdeki şizofreni anlamına gelen dementia precoxla birlikte iki ayrı sınıfa ayırmıştır (12). 1959 yılında Leonhard manik depresif hastalık tanısını, ‘bipolar bozukluk’(mani ve depresyon beraber) ve ‘monopolar bozukluk’ (depresyon veya mani) diye iki sınıfa ayırmıştır (14). Bipolar bozukluk 1980 yılında yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı’nda (DSM- III) affektif bozuklular içinde yer alırken major depresyondan ayrı sınıfta yer almış. Bipolar bozukluk 1987 yılında yayınlanan DSM- III-R de duygudurum bozukluğu içerisinde yer almıştır (15). Daha sonra 1994 yılında yayınlanan DSM IV’te de, duygudurum bozukluğu kavramı kullanılmış olup bipolar bozukluk tip I ve bipolar bozukluk tip II siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluk diye 4 sınıfa ayrılmıştır (15). 2013 yılında yayınlanan DSM V’te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak yer almıştır (16).

2.1.3 Sınıflandırma

Bipolar bozukluk daha önceleri duygudurum bozukluğu altında sınıflandırılırken DSM 5 ile beraber ‘İki Uçlu ve İlişkili Bozukluklar’ başlığı altında şu sınıflandırılmıştır (16). DSM 5 te şu sınıflandırılmaya yer verilmiştir:

1. İki Uçlu I Bozukluğu
2. İki Uçlu II Bozukluğu
3. Siklotimi Bozukluğu
4. Maddenin/ İlacın Yol Açtığı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk
5. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk
6. Tanımlanmış Diğer Bir İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk
7. Tanımlanmamış Diğer Bir İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk

2.1.4 DSM -5 Tanı Ölçütleri

2.1.4.1. DSM-5 Manik Epizot Kriterleri

A) Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı veya sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılması gerekmişse herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi.

B) Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden (üçü ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli derecede değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma veya konuşmaya tutma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C) Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır

D) Bu dönem bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvulzif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla ikiüçlü 1 bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. İkiüçlü 1 bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

2.1.4.2. DSM-5 Hipomanik Epizot Tanı Kriterleri

A) Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı veya sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört gün, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi.

B) Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden (üçü ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli derecede değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma veya konuşmaya tutma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C) Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D) Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir

E) Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu dönem , tanım olarak, mani dönemidir.

F) Bu dönem bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvulzif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom

düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış , sinirlilik, ya da kıskırma belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de iki uçlu bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemini oluşturur. İkiuçlu 1 bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür ancak ikiuçlu 1 bozukluğu tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

2.1.4.3. DSM-5 Yeğın (Major) Depresif Epizot Tanı Kriterleri

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

Not: Açıkça başka bir sağık durumuna bağılı belirtileri almayınız.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamakalı görünür) (**Not:** Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (özel anlatıma göre ya da gözlemlle belirlenir)

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değışiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalmaya da artma (**Not:** Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kıskırma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca özel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil)

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü)

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrisal olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Nerdeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir)

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

B) Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C) Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir yeğin depresyon dönemini oluşturur. İkiuçlu 1 bozukluğunda yeğin depresyon dönemleri sık görülür ancak ikiuçlu 1 bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, batıklık (parasal çöküntü), doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir yeğin depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesi gerekir.

İki Uçlu I Bozukluğu

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda “Mani Dönemi” başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri).

B. Mani ve major depresyon dönem (ler) inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Belirtiniz:

Bunaltılı sıkıntı

Karma özellikler gösteren

Hızlı döngülü

Melankoli özellikleri gösteren
 Değişik tür (atipik) özellikleri gösteren
 Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
 Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren
 Katatoni ile giden
 Doğum zamanı (peripartum) başlayan
 Mevsimsel örüntü gösteren

İki Uçlu (Bipolar) II Bozukluğu

İki uçlu II bozukluğu tanısı koyabilmek için, o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan yeğin (majör) depresyon dönemi için yukarıda tanımlanan tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir.

İki Uçlu II Bozukluğu

A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda “Hipomani Dönemi” başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir yeğin (majör) depresyon dönemi için (yukarıda “Yeğin Depresyon Dönemi” başlığının altında yer alan

A-C tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve yeğin depresyon dönem (ler) inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

Belirtiniz:

Bunaltılı sıkıntılı
 Karma özellikler gösteren
 Hızlı döngülü
 Melankoli özellikleri gösteren
 Değişik tür (atipik) özellikleri gösteren
 Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
 Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren

Katatoni ile giden

Doğum zamanı (peripartum) başlayan

Mevsimsel örüntü gösteren

Siklotimik Bozukluk: En az iki yıl süreyle bir yeğin (majör) depresyon dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan, depresyon belirtilerinin olduğu birçok dönem ve hipomani dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan, hipomani belirtilerinin olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir.

Maddenin/İlacın Yol Açtığı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğu madde yoksunluğu ya da intoksikasyonu sırasında veya sonrasında ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.

Başka Bir Sağlık Duruma Bağlı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğunun başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyolojisi ile ilgili bir sonucu olduğuna dair kanıtlar vardır.

Tanımlanmış Diğer İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Kısa süren hipomani ve yeğin (majör) depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemleri ve yeğin (majör) depresyon dönemleri, yeğin (majör) depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

Tanımlanmamış İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: İki uçlu ve ilişkili bozukluklardan herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce belirlenmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilgi olmadığı durumlarda kullanılır (16).

2.1.5 Epidemiyoloji

Bipolar tip 1 bozukluğunun bir yıllık dönemde görülme sıklığı % 0,6 olarak bulunmuş, kadın erkek oranının yaşam boyu görülme sıklığı aynıdır. Bipolar tip 2 bozukluğun ise oranının %0,3-0,8 oranında bulunmuştur. Çoğunlukla hipomani dönemlerinin gözden kaçtığı için oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre oranı daha yüksek bulunmuştur (17). Bipolar spektrum bozukluğu olarak bakıldığında ise oran olarak %5'i geçmektedir (18). Başka bir meta analizde iki uçlu tip I bozukluğun yaşam boyu prevalansı %1,06 olarak bulunurken iki uçlu tip II bozukluk için bu değer %1,57 olarak bulunmuştur (19). Başka bir çalışmaya göre de kadınlarda iki uçlu tip I bozukluk için yaşam boyu yaygınlık oranı %0,9,

erkeklerde iki uçlu I bozukluk için yaşam boyu yaygınlık oranı %0.7, olarak bildirilmiştir (11). İki uçlu bozukluk tip II için erkeklerde %0.9 ve kadınlarda %1.3, eşikaltı bipolar bozukluk için sırasıyla %2.6 ve %2.1 olarak bildirilmiştir (20). Ülkemizde bu konuyla ilgili çok çalışma yapılmamasına rağmen Binbay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iki uçlu tip 1 bozukluğun oranı %0,92 olarak bildirilmiştir (21).

İlk mani bulgularının erkeklerde ortalama 24.4 yaş civarında, kadınlarda 24.8 yaş civarında görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan bir anket çalışmasında hastaların %33 oranında bulgularının 15 yaşından önce, %27 oranında 15-19 yaş arasında ve %39 oranında 20 yaşından sonra başladığı belirtilmiştir (22). 5-12 yaşlarında erişkin semptomlarına benzer bipolar bozukluk bulguların görüldüğü bildirilmiştir (11).

Sosyoekonomik olarak daha yüksek toplumlarda daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur ve ırklar arasında fark bulunamamıştır (9,11). Bunun aksini söyleyen çalışmalarda mevcuttur. Düşük sosyoekonomik düzeyin iki uçlu bozukluk için risk faktörü olduğu da bildirilmiştir (23). Bekar olmanın da iki uçlu bozukluk açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (24). Antidepresan kullanımına bağlı manik kaymanın, karma dönemlerin ve hızlı döngülülüğün kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü bulunmuştur (25).

2.1.6 Etyoloji

DSÖ tarafından en fazla yetiyitimine neden olan hastalıklardan biri olarak gösterilen bipolar bozukluğun etyolojisi için henüz kesinleşen bigilere sahip değiliz. 1980’li yıllarda daha çok biyolojik aınrlere yönlenmişken son yıllarda beynin yapısını ve işlevini değerlendiren çalışmaların önemi daha çok artmıştır (12). Bu farklı çalışma alanlarında gelişmelerin nedeni bipolar bozukluğun çok etmenli bir bozukluk olduğunu düşünülmesidir.

2.1.6.1 Genetik

Son yıllarda iki uçlu bozukluğun genetiği üzerinde sayısız çalışma yapılmıştır. Aile ve ikiz çalışmaları genetik faktörlerin bipolar bozukluğun etyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu göstermiştir. Bipolar bozukluk gelişiminde genetiğin etkisinin yaklaşık %60-80 dolaylarında olduğu gösterilmiştir (26).

Bipolar bozukluğu olan bireyin ailesinde bipolar bozukluk görülme riski normal topluma göre 8-18 kat artmıştır ve birinci derence yakınlarında bipolar görülme riski

%8,7 iken, unipolar bozukluk riski %14,1'dir (11) (27). Hem annesi hem babası bipolar bozukluk tanısı almış kişilerin hastalanma riskinin % 50–70 oranında olacağı bulunmuştur (28). Ailesel öyküsünün öneminin nedeni daha çok benzer genler taşınması ve çevre maruziyetinin benzer olması ile ilişkili olabilir. Yapılan farklı ikiz ve evlat edinme çalışmalarında ikizlerdeki eş hastalanım oranları monozigotlarda %45-75 iken dizigotlarda %14'tür. Bu oranlardaki farklılıklar hastalığın mendelyen kalıtıma uymadığını ve çevresel etkenlerin de genler üzerinde hastalığa yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir (12). Bipolar bozukluk tanısı alan hastaların akrabalarında, şizoaffektif bozukluk ve şizofreni gibi psikotik bozuluklar da daha sık görülmektedir (29).

Kromozom yerleşimine bağlantı gösteren çalışmalarda, hastalığın genetiğinde önemi olabilecek herhangi bir kromozom yerleşiminden şu anda bahsetmek mümkün değildir. Son yıllarda yapılan tek nükleotid polimorfizm çalışmalarında CACNA1C, CACNA1D, CACNB2, ANK3 NCAN gibi pek çok gende yaygın poliformizm bildirilmiştir (11) (30). Yapılan araştırmalar bipolar bozukluğun poligenik, multifaktöryel, heterojen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (31).

2.1.6.2 Biyokimyasal Faktörler

Bipolar bozuklukluğun patofizyolojisinde daha çok noradrenalin (NA), serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) üzerinde durulmaktadır. Farklı nörotransmitterler farklı manik bulgulara neden olmaktadır. Dopamin hareket artışından sorumluyken, nöroadrenalin öforiden sorumlu tutulmuştur. Serotonin düzeylerinde ise depresyon etyolojisi olduğu gibi bipolar bozuklukta da azalma bildirilmiştir (12).

Norepinefrin(NE): Locus cereleustan salınır. Ödül, duygusal bellek, amaca yönelik hareketlerden sorumludur. Manide NE aktivitesinde artış bildirilmiştir (32).

Serotonin: Beyinde dorsal raphe çekirdeğinde bulunur ve cinsel istek, uyku-uyanıklık, yemek yeme ve metabolizmanın düzenlenmesinden sorumludur. Yüksek dozlarda verilen serotonin öncülü L-triptofan mani benzeri tablo oluşturduğu saptanmıştır (32).

Dopamin: Beyinde tubero-infundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yoldan salgılanmaktadır. Motivasyon, konsantrasyon ve amaca yönelik davranışların düzenlenmesinden sorumludur. Manide dopamin seviyelerinde artış, depresyonda azalış bildirilmiştir (12) (33).

Adrenerjik sistem aktivasyonunun mani ile bağlantılı olduğu düşünülmüşken, kolinerjik dengenin bozulmasının da depresyon etiyolojisiyle bağlantılı olduğu düşünülmüştür (34). Kolinerjik ve adrenerjik sistemlerin arasındaki dengenin bozulmasını mani atak etyolojileri arasında gösteren başka çalışmalar mevcuttur (32).

2.1.6.3 Endokrin Dizge

Bipolar bozukluk etyolojisinde organizmanın strese verdiği yanıtı düzenleyen hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HHB) ekseninde de durulmuştur. Mani dönemindeki hastalarda ACTH'nin CRH'ya yanıtı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (11). Deksametazon supresyon testi bipolar bozukluğun depresif döneminde, unipolar depresyona göre daha sık bozulmaktadır. HHB eksen bozuklukları hastalıkların belirli dönemleriyle ilişki göstermemekte ve mani de çökkünlüğe benzer sonuçlar vermektedir (35). Bipolar bozuklukta normal popülasyona oranla strese maruz kalma daha sık olduğundan buna bağlı olarak ileriki yaşlarda hipokortizolizm gelişebildiği görülmüştür (36).

İki uçlu olgularda TRH'a TSH cevabı artarken, depresyonda bu yanıt azalır ve serum T4 düzeyi yükselir. Hipertiroidide yükselmiş duyulanım, hipotiroidide çökkün duyulanım sık görülür. Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'a karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir (37).

2.1.6.4 İmmunolojik Faktörler

Bipolar bozuklukta her iki atak döneminde de hücrel immünitede artış bildirilmiştir (38) (39) IL-1, 6, 10 ve TNF- α değerlerinin arttığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (40).

Bipolar bozuklukta yapılan postmortem çalışmalarda antiinflamatuvar belirteçlerde azalma gösterilmişken, proinflamatuvar belirteçlerde artış bulunmuştur (41). Bipolar

bozukluk hastalarında, kemokinlerin plazma seviyelerinde hem artış hem de azalış bildirilmiştir (42). Bipolar mani döneminde, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , çözünür IL-2 reseptörü), TNF-a, sTNFR1, sIL-6R, IL-4 ve IL-1 reseptör antagonisti seviyelerinin sağlık kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (43–45).

2.1.6.5 Oksidatif Stres

Parkinson, amiotrofik lateral skleroz gibi hastalıkların etyolojisinde yer alan oksidatif stress son yıllarda psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde de yer aldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden antioksidanların eksikliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Bu dengenin bozulması sonucu protein ve DNA gibi hücre içi moleküller etkilenmesi nedeniyle hücre zedelenir veya ölür (46). Bipolar bozuklukta oksidatif stres belirteçlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (47).

2.1.6.6 Psikososyal ve Psikodinamik Etkenler

Bipolar bozukluğun genetik temelli bir hastalık olduğu düşünülürken son yıllarda aynı zamanda psikososyal çevrenin de bu hastalığın gelişiminde önemli derecede etkili olduğu düşünülmeye başlanmıştır. Duygudurum bozukluklarında ilk atağı tetikleyen olayların özgül olmadığı, genetik ve ruhsal yatkınlığı olan bireylerde hastalığın başlamasında etkili olduğu düşünülmektedir (48).

Sosyal destek mani de olumlu prognostik faktörlerinden biridir. Sosyal desteği iyi olan bipolar bozukluk hastalarının daha az atak geçirdiği belirtilmiştir (49).

Psikodinamik kuramlar daha çok depresyonu açıklamıştır. Mani dönemini depresyona karşı bir savunma olarak açıklamışlardır (14).

2.1.6.7 Nöroanatomik Değişiklikler

Son yıllarda görüntüleme tekniklerindeki teknolojinin gelişmesinin etkisiyle de bipolar bozuklukta, pek çok beyin görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların bipolar bozukluk etyolojisinde yer alıp almayacağı halen merak konusudur.

Birçok çalışmada bipolar bozukluk hastalarında beyin total hacminde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığı bulunmuş. Ancak çoklu ataklar sonrasında total

beyin hacminin azaldığı söyleyen çalışmalar da vardır (50). Beyaz cevherde, ventriküllerin çevresinde ve subkortikal bölgede hiperintens alanlar saptansa da bu bulgular hastalığa özgü olmaktan çok yaşlanmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda bu bulgular başka tıbbi bozukluklarda da görülmektedir (11).

Duyguların düzenlenmesinde rol alan prefrontal korteks bipolar bozuklukta pek çok araştırmaya konu olmuştur. Prefrontal korteksin içinde en çok ön singulat kortekse ve dorsolateral prefrontal kortekse(DLPFK) dikkat çekilmiştir. Ön singulatın, duyguların işlenmesinde görev alan amigdala, insula, talamus ve orbitofrontal korteksle bağlantıları vardır. DLPFK'nın da yürütücü işlevlerde ve işlem belleğinde önemli görevleri vardır (51) (11).

Bipolar bozuklukta manyetik rezonans(MR) ile yapılan pek çok çalışmada amigdala, hipokampus, temporal loblar, talamus, serebellum, vermis, beyin sapı, ventriküller ve beyin sapı değerlendirilmiştir. En dikkat çekicisi amigdala bölgesinde kan akımında artış ve glukoz metabolizmasına ait bulgulardır. Ayrıca bipolar bozuklukta erken yaşlardaki anormal budanma düzensizlikleri, erişkin yaşta amigdala hacminde de genişlemeye neden olduğu ve bunu kompanse edici düzeneklerin devreye girmesiyle zamanla görülen anatomik değişikliklere yol açtığı tahmin edilmektedir (12). Artmış anterior singulat korteks ve amigdala aktivasyonunun manik dönemle, azalmış anterior singulat kortekste aktivasyonun depresif dönemle, bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (52).

Bipolar bozuklukta şizofreni de olduğu kadar şiddetli olmasa da sağlıklı kontrollere göre lateral ventrikül hacimlerinde genişleme bildirilmiştir. Daha çok sık ve manik epizodlarla ilgili olduğu saptanmıştır (53).

Hipokampus hacminin değişip değişmediğiyle ilgili tutarsız çalışmalar mevcuttur. Bipolar bozukluğun erken evresinde genişleme, geç dönemlerinde azalma olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur (50). Aynı zamanda sağlıklı kontrollere göre fark olmadığı belirten çalışmalara mevcuttur (54).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile yapılan çalışmalar da, duygusal regülasyonla ilişkili beyin bölgelerinde aktivasyon artışı saptanmıştır. Bu aktivasyon artışı bipolar bozuklukta ki affektif semptomlarla ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür. Beyin aktivasyonunda artışta ki en tutarlı bulgular, amigdala, striatum ve talamustadır (55). Bipolar bozuklukta fMRG ile yapılan araştırmalarda kortiko-limbik

hipotez desteklenmiş ve bağlantının daha kompleks olabileceği ve bölgeler arası bozuklukların da araştırılması gerektiği belirtilmiştir (56).

Pozitron emisyon tomografisi(PET) ile yapılan bir çalışmada glikoz metabolizmasının mani döneminde arttığı depresyon döneminde ise azaldığı belirtilmiştir (57).

2.1.7 Klinik Gidiş Ve Prognoz

Bipolar bozukluk ömür boyu devam eden tekrarlayıcı bir hastalıktır. Bipolar bozukluk tanısının erken ve doğru koyulmasının hastalığın tedavisinde ve gidişatında çok önemi bir yeri vardır. Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarının %69'unun ilk tanısını yanlış aldığı belirtilmiştir (58). Yanlış tedaviler ve olası komplikasyonlar düşünülecek olursa bu oranın hayli yüksek olduğu anlaşıyor. Yapılan başka bir çalışmada yanlış tanı koyulan bu hastaların 5 yıl içinde tedavi arayışına girmediği bildirilmiştir (59).

Bipolar bozukluk tanısı alan hastalar, ilk tanı aldıktan itibaren hastalığın gidişatının nasıl olacağı, ömür boyu mu süreceği, hangi durumlarda ataklarının daha az olacağı, hastalığın tedaviye yanıt oranları gibi pek çok konu da bilgi sahibi olmak istemektedir. Yapılan çalışmalarla olumlu ve olumsuz prognostik kriterler belirlenmiştir. Hastalığın erken yaşta başlaması, aile öyküsünün olması, manik atak sayısının fazla olması, depresif dönemlerin uzun sürmesi, hızlı döngülü olması, ek psikiyatrik komorbiditesinin olması(madde ve alkol bağımlılığı vs) kötü prognostik kriterlerdendir (60). Tedaviye uyumun iyi olması, mani dönemlerinin daha baskın olması, aile desteğinin olması, mesleki uğraş ve ailede duygudurumun dışı vurumunun az olması iyi prognostik kriterlerdendir (61).

Bipolar bozukluk hastalarının yaklaşık %90'ında hastalık tekrarlamaktadır (62). İlk iki yıl içinde manik ya da depresif atak geçirenlerin oranı yaklaşık %60'tır (20). Daha önce geçirilen atakların sıklığı, şiddeti ve tedaviye cevabı bu tekrarlamalarda etkili olmaktadır (63). Bipolar bozuklukta hastalığın gidişatının belirlenmesinde ilk atağın şeklinin de önemli olduğu belirtilmiştir. İlk atak depresifse depresif atakların, ilk atak maniye mani ataklarının daha sık olacağı anlamına geleceği belirtilmiştir (64).

Bipolar bozukluk hastalarının %40'nın tedavi olmadığı ve dörtte birinin de intihar girişiminde olduğu bildirilmiştir (14). İntihar girişimleri daha çok depresif dönemde

bildirilmiş olup, hastalığın erken evrelerinde daha sık, ileriki dönemlerinde daha ciddidir (65). Madde kullanımının da daha çok mani döneminde olduğu bildirilmiştir (66).

2.2 Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme

Psikiyatrik hastalıkların çoğunda olduğu gibi bipolar bozuklukta da görüntüleme çalışmaları çok önemli yer tutmaktadır. Nörobiyolojik temelleri olan bu hastalığın patofizyolojisi halen net değildir. Son yıllarda hem hastalığın kalıtsal olduğuyla ilgili çalışmalar hem de görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle bu alandaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Yapısal ve işlevsel görüntüleme tekniklerinin, bipolar bozukluğun etyolojisini daha iyi anlaşılmasına, bipolar bozukluğun oluş nedeni ve gelişimine neden olan faktörleri öğrenmemizde ve tanısız yaklaşımının gelişmesinde önemli katkısı olmuştur. Duygudurum bozukluklarının emosyonel ve bilişsel davranışları düzenleyen beyin ağlarındaki işlevsel bozulmadan kaynaklandığını söyleyen pek çok kanıt vardır (67). Bilişsel ve emosyonel bölgelerde bipolar bozukluk semptomlarına neden olabilecek, özgül yapısal ve işlevsel beyin anormalliklerinin saptanmasının, hastalık için nörobiyolojik bir belirteç olacağı belirtilmiştir (68).

Nörogörüntüleme teknikleri yapısal ve işlevsel olarak iki gruba ayrılmaktadır. Yapısal nörogörüntüleme teknikleri Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'den oluşmaktadır. İşlevsel nörogörüntüleme yöntemleri ise Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)' den oluşmaktadır.

2.2.1 Manyetik rezonans Görüntüleme ve İşlevsel MRG(fMRG) Çalışmaları

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapısal görüntüleme tekniklerinden en sık kullanılan yöntemlerdendir. Beyaz ve gri cevher ayrımını iyi yapması ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi sayesinde pek çok santral sistemi taramasında kullanılmaktadır (69).

Bipolar bozuklukta yapılan MRG çalışmalarında en sık görülen bulgu periventriküler beyaz cevherde ve subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar ve lateral ventriküllerde genişlemedir. Ancak bu bulguların hastalığa özgül olmadığı, daha çok yaş ve hastalık şiddetiyle ilgili olduğu bildirilmiştir (51).

MRG ile pek çok çalışmada amigdala, hipokampus, temporal loblar, talamus, serebellum, vermis, beyin sapı, ventriküller ve beyin sapı değerlendirilmiştir. En dikkat çekicisi amigdala bölgesinde kan akımında artış ve glukoz metabolizmasına ait bulgulardır. Ayrıca bipolar bozukluktaki erken yaşlardaki anormal budanma düzensizlikleri, erişkin yaşta amigdala hacminde de genişlemeye neden olduğu ve bunu kompanse edici düzeneklerin devreye girmesiyle zamanla görülen anatomik değişikliklere yol açtığı tahmin edilmektedir (12). Artmış anterior singulat korteks ve amigdala aktivasyonunun manik dönemle, azalmış anterior singulat kortekste aktivasyonun depresif dönemle, bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (52).

Beyin görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta subgenual prefrontal korteks yoğunluğunda, prefrontal gri cevherde ve toplam kortikal gri cevher hacminde azalma saptanmıştır (70,71). Diğer başka çalışmalarda da amigdala hacminde artış bulunmuş olup serebellar hacimde azalma bildirilmiştir (72,73).

Bipolar bozuklukta duygusal regülasyonla ilgili bölgelerde aktivasyon artışının ve duyguların düzenlenmesindeki bozulmanın nedeni olarak beyindeki yolaklar arasındaki dengenin bozulması suçlanmıştır. Ventral- limbik yolaktaki işlevsel hiperaktivasyon (aşırı uyarılma) ile kortikal-bilişsel yolaktaki hipoaktivasyon (uyarılma azlığı) beyindeki dengesi bozulan yolaklar olduğu gösterilmiştir (3,74,75). Duyguların düzenlenmesinden dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ASK), prekuneus ve limbik yapıları da içeren ağın sorumlu olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak iki uçlu bozukluk hastalarında subkortikal yapıların duyguların kontrolünde yetersiz olduğu tahmin edilmektedir (2) (76).

Yapısal nörogörüntüleme çalışmalarının incelendiği meta-analiz çalışması sonuçlarına göre; sağ presentral girus, sağ anterior singulat, sol inferior frontal girus gri maddesinde bipolar hastalarda kontrol grubuna göre azalma, işlevsel olarak yapılan çalışmalarda ise bipolar hastalarda özellikle kortikal-bilişsel yolak (ventrolateral prefrontal korteks, DLPFC, ASK, prekuneus) yapılarında nöral aktivasyonda azalma, ventral-limbik beyin bölgelerinde (parahipokampal girus ve amigdala) nöral aktivasyonda artış olduğu saptanmıştır (2,76). Parahipokampal hiperaktivasyonun bipolar bozukluğun her üç döneminde (ötimik, manik ve depresif) de görülmesi, limbik hiperaktivasyonun bipolar bozuklukta önemli bir nörobiyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu

çalışma da subgenual singulat korteks'te (SSK) aktivasyonda artış veya yapısal anormallik saptanmamıştır (2).

2.2.2 Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) Çalışmaları

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha hassas, gelişmiş biçimi olan ve beyaz madde yapısını araştırmada kullanılan nörogörüntüleme tekniğidir. Beyindeki su moleküllerinin rastgele hareketlerinin ölçümünden yola çıkarak beyaz maddeyi görüntüler. Difüzyon Tensor Görüntüleme ile beyin dokusundaki su moleküllerinin hareketi hakkında kantitatif bilgi sağlanıp, beyaz madde yollarının bütünlüğü ve oryantasyonu hakkında non-invazif ve in vivo olarak değerlendirilme yapılır (77).

DTG yöntemi kullanılarak beyaz cevher anormalliklerini ölçen bir çalışmada, major olarak parahipokampal girusa yakın sağ beyaz cevher ve sağ ASK, SSK'te, fraksiyonel anizotropi (FA)'de azalma saptanmıştır (78). Yüzdeki duyguları tanımla da rol oynayan major iletişim yolları dört tanedir. Bunlar superior longitudinal fasikül, inferior fronto-okspital fasikül, inferior longitudinal fasikül ve posterior talamik fasikülden oluşmaktadır (76). Emosyonel uyaranların tanımlanmasında, bilinçli duygusal yaşantılarda ve otomatik duygusal işlemede rostral ASK ve SSK etkin görev almaktadır (74,75,79). Bipolar bozuklukta bu yolların işleyişi bozulmuş ve duygusal işleme doğru yapılamamaktadır. Bipolar bozuklukta görülen semptomların, bu duygu işleyişindeki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (78).

2.2.3 Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Çalışmaları

Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) yapısal görüntülemelere ek olarak dokuların biyokimyasal özelliklerini de gösterebilen gelişmiş bir görüntüleme yöntemidir. Serebral dokulardaki çeşitli metabolitlerin düzeyleri bu teknikle saptanabilir (80).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada bazal gangliyonlar ve singulat kortekste kolin/kreatin (Cho/Cr) düzeyinde artış, DLPFK ve hipokampusta N-Asetil Aspartat (NAA) düzeyinde azalma görülmüştür (81). Başka bir çalışma da ise tedavi edilmemiş bipolar tip I bozukluğu olan hastalarda N asetil aspartat, kolin, kreatin, myoinozitol ve laktat düzeylerinin frontal ve pariyetal beyaz cevherde kontrol grubuna benzer oranda olduğu, bipolar tip 2 hastalarında ise glutamat, glutamin ve GABA

konsantrasyonunun frontal beyaz cevherde, kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (76,80).

Bazal ganglionları da içeren subkortikal bölgede, bipolar bozukluğun ötimik döneminde Cho/Cr oranının arttığı, depresif döneminde ise Cho konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (81). Yapılan başka bir çalışmada, bipolar bozukluğun depresif döneminde sağ singulat kortekste Cho/Cr-PCr oranının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunduğunu ve Hamilton Depresyon Ölçeği(HAM-D) puanlarının sol anterior singulat Cho/Cr-PCr oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (82).

Mason ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bipolar bozukluğu hastalarda GABA düzeylerinde degisiklik saptanmamıştır (83). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GABAerjik ilaç tedavisi alan ötimik bipolar hastalarda, MRS ile ölçülen prefrontal korteks GABA düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur (84).

2.2.4 Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) Çalışmaları

Bipolar bozuklukta SPECT ile yapılan çalışmalarda; depresif dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre frontal lobda kan akımında artış, manik dönemdeki hastalarda ise sol anterior singulat, sol frontal bölge, parietal korteks ve sağ anterior temporal bölgelerde kan akımında azalma saptanmıştır. Psikotik semptomlardaki artış ile kan akımında azalma arasında korelasyon bildirilmiş olup, bu bilgiler ışığında frontal subkortikal yapılardaki kan akımının azalmasının; iki uçlu bozukluk hastalığına özgün bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (76) (85). Bipolar bozukluk ötimik döneminde yapılan SPECT çalışmasında; hastalarda bilateral medialbasal temporal, oksipital, medial frontal, parietal bölge ve singulat gyrusda, sağlıklı kontrol grubuna göre perfüzyonda azalma saptanmıştır (86).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan başka bir SPECT çalışmasında yürütücü işlevlerle frontal, striatal, temporal, serebellar, pariyetal ve singulat beyin kan akımı (BKA); bellek ile striatal, frontal, temporal ve pariyetal BKA; dikkat ile ilişkili ödevlerle striatal, temporo-medial ve pariyetal BKA; sözel öğrenme ve frontal, posterior temporal, singulat ve oksipital BKA; psikomotor bozukluklarla anterior temporal BKA

arasında önemli bir ilişki bildirilmiş ve bipolar bozukluğu olan hastalarda limbik sistem, serebellum ve fronto-subkortikal yapılarıdaki işlevsel bozuklukları göstermişlerdir (57).

2.2.5 Bilgisayarlı Tomografi

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan BT çalışmalarında en çok görülen bulgulardan biri ventriküllerde genişlemedir. Ama etyolojik olarak anlamlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir (87).

2.3 18-FDG PET(18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi)

Son yıllarda beyin görüntüleme çalışmalarında BT ve MRG gibi anatomik bilgi sağlayan görüntüleme yöntemleri her zaman yeterli olmamaktadır ve biyokimyasal değişiklikleri tespit eden fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç artmaktadır. İşte bu noktada PET ön plana çıkmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınlarını saptayarak vücut içerisindeki dağılımları belirleyen ve gelişmiş yazılımları olan bilgisayarlar aracılığı ile transaksiyel, koronal, sagittal kesitsel eksenlerde görüntülere çeviren, vücuttaki çeşitli metabolik ve biyokimyasal olayların in vivo olarak ölçümlendiği bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. Yapısal görüntülemeden ziyade metabolik ve fonksiyonel aktiviteyi göstermesi PET'i diğer görüntüleme yöntemlerinden ayıran önemli bir unsurdur. Birçok fizyopatolojik durumda henüz anatomik değişiklikler oluşmadan fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri saptayabilmesi nedeniyle erken tanı sağlayabilme PET'in en önemli avantajlarından (88). PET görüntülemeye vücut içerisine verilen radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi, emisyon prensibine dayanmaktadır (89).

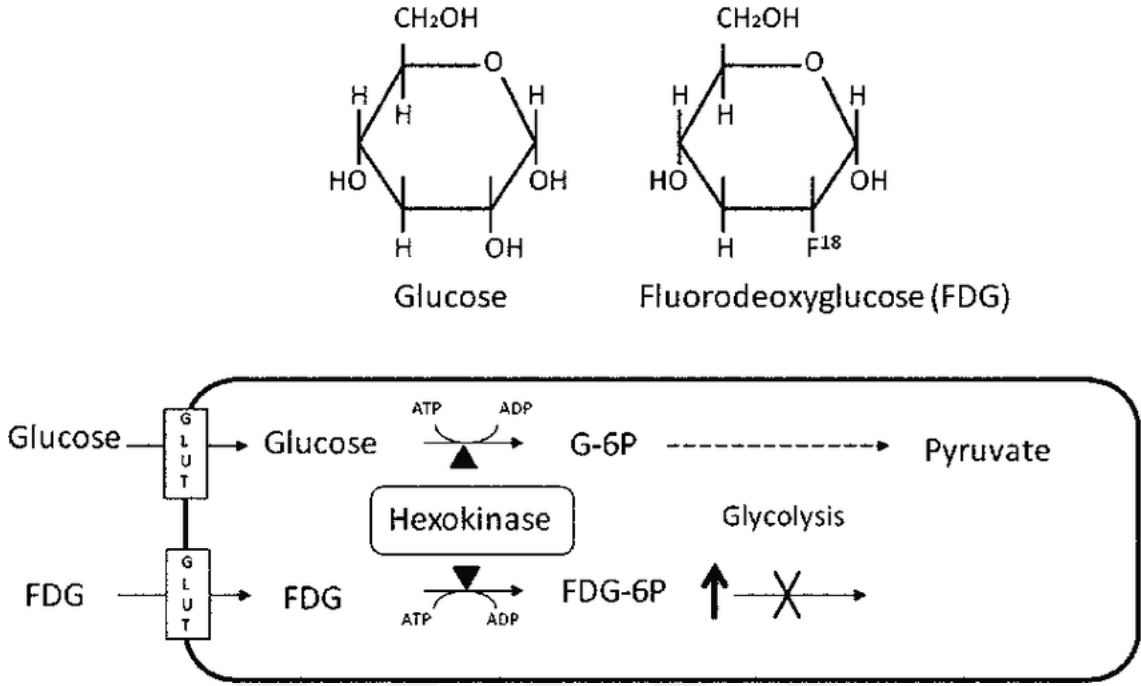
İlk PET cihazı 1973 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Teknolojinin gelişmesiyle de daha gelişmiş PET cihazları kullanılmaya başlanmış (90). Önceleri daha çok beyin ve kardiyak görüntüleme amacıyla kullanılan PET'in bazı tümörleri görüntülemedeki başarısı nedeniyle ile 1990'lı yılların başından itibaren onkolojik kullanımı artmıştır. PET ile BT cihazının birleştirilmesi ile FDG-PET/BT cihazı geliştirilmiştir. FDG-PET/BT cihazı lezyonun metabolik ve anatomik ayrıntıları tek görüntüleme ile tespit edilebilmektedir. Böylece fizyolojik birikim yerleri

daha iyi tespit edilerek, yanlış pozitifliklerin öüne geçmiştir (91). 1998 yılında ilk PET/BT hibrit sistemi kullanılmaya başlanmıştır. PET ilk başlarda bir araştırma yöntemi olarak kullanılıyorken, günümüzde başta kanser olmak üzere, kardiyak, nörolojik vb görüntülemelerde kullanılmaktadır.

Kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı özelliktedir ve birçoğu atom numarası düşük, kısa yarı ömürlü, yapay olarak elde edilen elementlerdir. Bu radyonüklidler vücutta temel yapı taşları olan karbon, oksijen, azot gibi elementleri içerirler ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranırlar. Radyonüklidlerin sık kullanılan başlıcaları ^{15}O (oksijen), ^{13}N (nitrojen), ^{11}C (karbon), ^{18}F (flor) olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde PET/BT çalışmalarında en çok kullanılan radyonüklid; yarı ömrünün 110 dakika olması, dağıtım ve kullanım kolaylığı nedeniyle flor 18'dir. Siklotronda oksijen-18'in protonla bombardımanı sonucunda elde edilir. Bu şekilde oluşturulan flor-18, glukoz analoguyla bağlanarak ^{18}F -FDG (2-floro-2-deoksi D-glukoz) üretilmektedir. PET görüntülemelerinin yaklaşık % 90'ını FDG ile yapılmaktadır (92). Flor insan vücudunda bir yapıtaşı olarak bulunmamaktadır, fakat hidrojen atomu veya hidroksil iyonu(H^-) ile kolayca yer değiştirebilen bir elementtir.

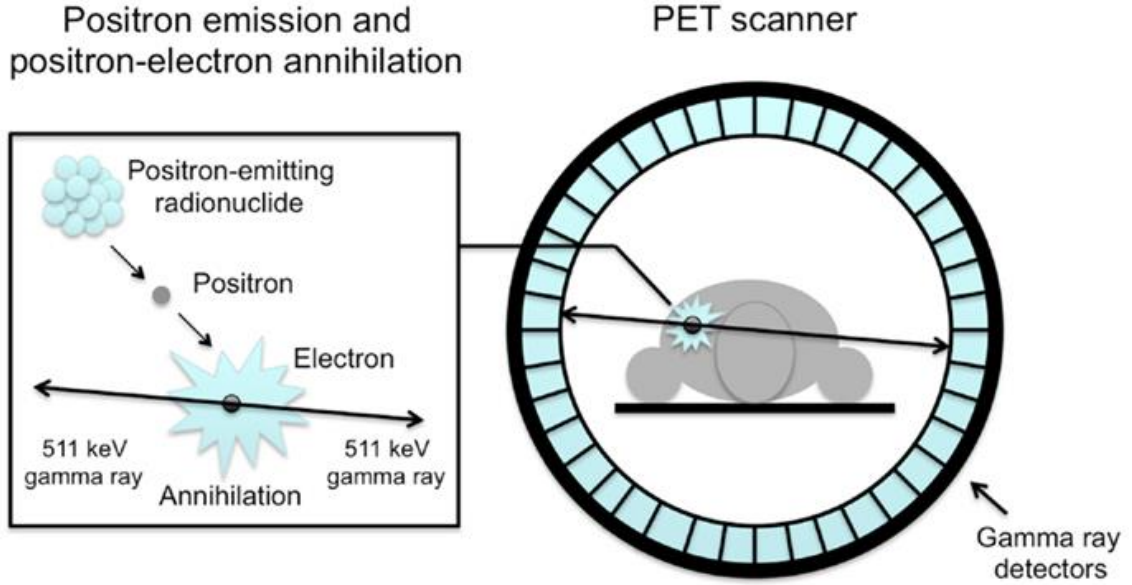
Radyofarmasötikğin çeşidine göre, PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre invivo olarak incelenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. PET/BT görüntülemelerde en çok kullanılan radyoaktif ajan, glukoz derivesi olan 2-fluoro-2-deoksi-D-glukoz(ticari ismi ile FDG) bir glukoz analogudur. FDG ile yapılan çalışmalar ile kan akımı ölçen radyonüklidler ile yapılan çalışmaların sonuçlarının birbirine benzer olması, bölgesel beyin kanlanması ve glukoz metabolizması birbiriyle ne kadar benzer şeyler olduğunu göstermesi nedeniyle önemlidir (93). FDG tıpkı glikoz gibi, hücre membranındaki glikoz taşıyıcı moleküller (GLUT 1-5) tarafından hücre içine alınır ve heksokinaz ile FDG-6-fosfat'a dönüştürülür. Canlı hücrelerde normal glikoliz yolağının ilk basamağında tutulur. Fosforilize edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür. Glukozdan farklı olarak, glukoz- 6-izomeraz enzimi için uygun bir substrat olmadığından metabolizmayı tamamlayamaz ve hücrede hapsolür, böylece PET ile görüntülenebilir hale gelir (94) (95). Tümörlü dokularda hücreye glukoz alımının

artması, glikolitik fosforilasyon hızında artma ve defosforilasyon hızının da azalması nedeniyle en yaygın kullanım alanı onkolojik vakalardadır.



Şekil 1: Glukoz ve FDG metabolizması

PET'in temel çalışma prensibini annihilasyon olayı oluşturmaktadır. Radyonüklitlerin bozunması sonucu yayılan pozitronlar karşılıklıya çıkan elektronlar ile çarpışırlar. Pozitron (β^+), elektronla aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif değerlikli bir parçacıktır. Pozitronların anti maddesi olan elektronlar ile çarpışması sonucunda her iki parçacığın da kütlesi enerjiye dönüşerek yok olur. Bu olaya annihilasyon (yok olma) denilmektedir. Annihilasyon olayı sonucunda elektron ve pozitron, $E=mc^2$ formülüne göre, 180° ters doğrultularda birbirine zıt yönde hareket eden, 511 keV sabit enerjide iki adet gama fotonuna dönüşürler. Yüksek enerjiye sahip bu foton çiftleri eş zamanlı deteksiyon yapabilen PET detektörleri tarafından tespit edilerek görüntüye çevrilirler (96). (Şekil 2)



Şekil 2: Annihilasyon Olayı

Diğer Nükleer Tıp görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi hastadan gelen gama ışınları dedeksiyon kristalleri ile etkileşerek PET kameralarının gantri ünitesinde, elektronik sinyallere dönüştürülür. PET detektörleri içerisinde, ortaya çıkan yüksek enerjili gama ışınlarıyla, etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO), Yitrium Okzosilikat (YSO) ve Baryum Florid (BaF_2) gibi yüksek yoğunluklu kristaller bulunur (89). Dedektorlerdeki radyasyon algılayıcı kristaller ile hasta vücudundan gelen gama fotonları etkileşime girince sintilasyon (ışılta) ortaya çıkar. Bu sintilasyonlar kristalin arkasındaki pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler aracılığıyla çoğaltılarak ve aynı anda elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına gönderilir (97).

2.3.1 Kantifikasyon:

Nörodejeneratif hastalıklarla ilgili fonksiyonel bilgileri elde etmek için birçok PET görüntüleme yöntemi denenmektedir. PET görüntüleme tekniğinde vizüel değerlendirmenin yanı sıra sayısal değerlendirme de yapılabilmektedir (89). Bu amaçla klinik çalışmalarda en sık kullanılan, birim dokudaki radyofarmasötik konsantrasyonunun vücut içerisindeki ortalama radyofarmasötik konsantrasyonuna

oranlayan ve semi-kantitatif bir ölçüt olan standart uptake değeri (SUV)'dir. SUV bir lezyonun artmış ¹⁸F-FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir (97). Dinamik PET çalışması ile hesaplanabilen metabolik glukoz hızı ölçümü de kullanılabilecek olan bir diğer yöntemdir. Ancak günlük pratikte kullanılmamaktadır. FDG tüm vücutta aynı tutulum oranını gösterirse SUV değeri olarak "1" olacaktır. SUV değeri 1'den büyük olursa artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış aktivite tutulumunu gösterir. Normalden yüksek tutulum oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir (97).

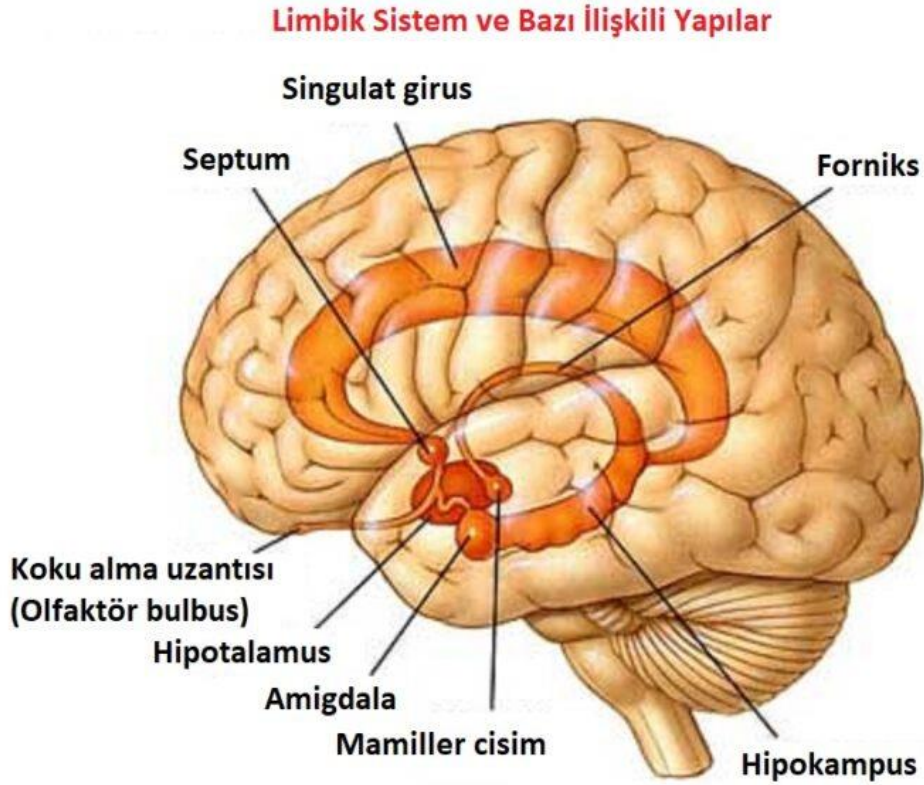
2.3.2 Z puanı

Her PET volümü 3D SSP ile işlenir ve her birey için ortalama ve standart sapma haritaları piksel bazında hesaplanarak uptake haritaları oluşturulur. Daha sonra algoritma hastanın uptake haritasını yaşına göre eşleştirilmiş normal beyin ile piksel bazında karşılaştırarak hastanın Z puanına ulaşılmış olunur. Özetle, Z puanı, hastaların uptake haritalarının referans alınan ortalama ile farkının, referans alınan kontrollerin standart sapmasına bölünmesi ile bulunur. $(\text{Patient SSP} - \text{Mean of reference controls SSP}) / \text{Standard Deviation of reference controls SSP}$ Yani Z puanı, hastanın FDG uptake'inin yaşına göre normal bir beyinden kaç standart sapma uzak olduğunun göstergesidir (98). FDG çalışmalarındaki artmış hipometabolizma orijinal PET görüntülerinde azalmış relatif uptake(tutuluma) anlamına gelir. FDG hipometabolizması ölçümleri z puanı cinsinden negatif değerler olarak gösterilir.

2.4. LİMBİK SİSTEM

Limbik sistem talamusun lateralinde, serebral korteksin altında, beyin sapının üstünde yer alan beyin yapılarının tamamına verilen isimdir. Limbik sistem duygularımız, duygusal öğrenme, koku alma, uzun süreli bellek, ödül-motivasyonel süreçler, kendini koruma ve hayatta kalma davranışlarından sorumludur (99). Limbik sistem lezyonlarında anosmi, seksüel hiperaktivite, koku halusinasyonları, kişilik değişiklikleri ve iştah durumunda değişiklikler olduğu bilinmektedir. Halen sınırları tartışmalı da olsa amigdala, hipokampus, hipotalamus, mamiller cisim, nucleus accumbens, septal çekirdek, priform

korteks(olfactor sistemle ilgili alanlar), entorinal korteks, limbik lob, forniks ve orbitofrontal korteksi içerir (100,101).



Resim 1: Limbik sistem ve ilişkili yapılar

Limbik sistemin merkezinde hipotalamus ve talamus vardır. Limbik sistemin tamamında iki taraflı olmak üzere çok önemli bağlantılar mevcuttur; (102)

1. Kortikal Bağlantılar
2. Mediyal Ön Beyin Demeti: Bulbus olfactorius nükleus amigdalaya bağlayan demettir. Aynı zamanda BO'yu septal nükleuslara da bağlar.
3. Stria terminalis
4. Stria Medullaris
5. Papez Devresi

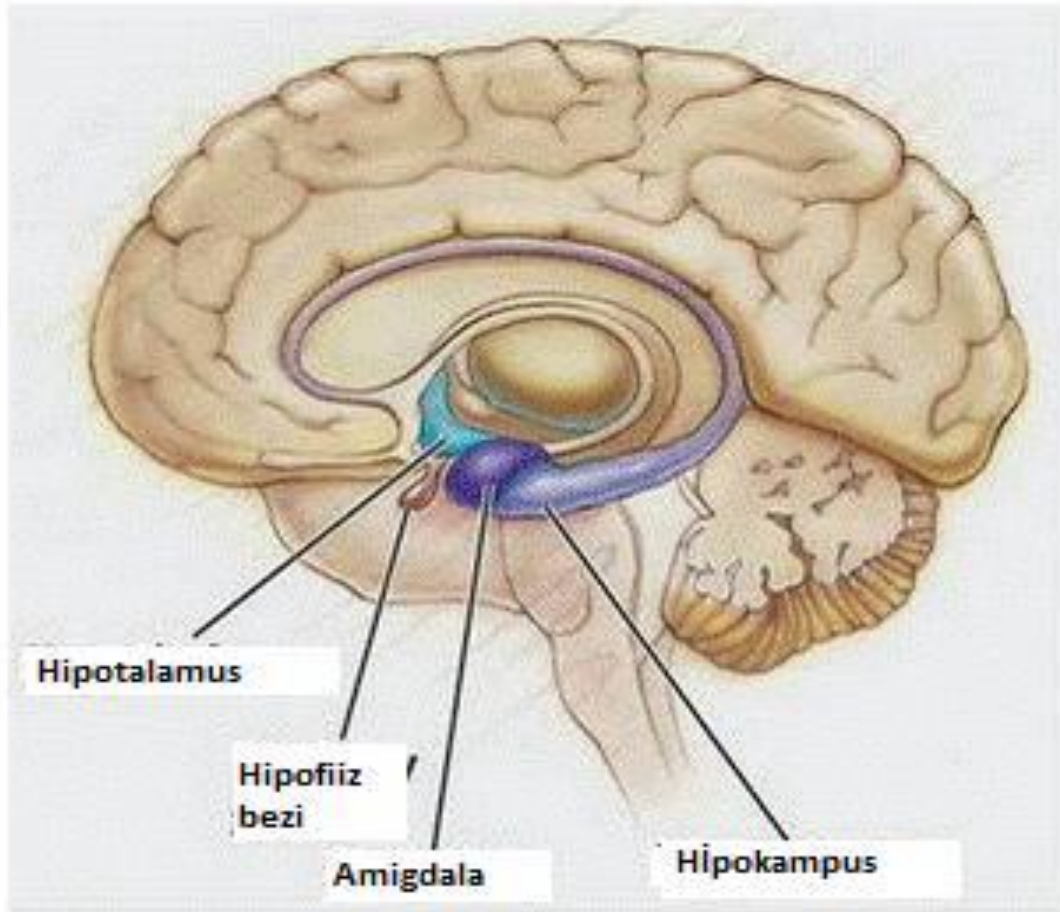
Yapılan çalışmalarda limbik sistemdeki hiperaktivasyonun bipolar bozukluk için önemli bir belirteç olabileceği bildirilmektedir (2). Yapılan morfometrik çalışmalarda bipolar bozuklukta duygudurumu düzenleyen prefrontal korteks, limbik sistem (hipotalamus hacminde küçülme, amigdalada genişleme), talamus ve bazal ganglia gibi

beyin bölgelerinde yapısal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (103,104). Sağlıklı ventral prefrontal-limbik modülasyonun kurulmasındaki gelişimsel başarısızlık, maninin başlangıcını tetiklediği belirtilmiştir.

2.5. AMİGDALA VE BİPOLAR BOZUKLUKTAKİ ÖNEMİ

2.5.1 Amigdala Anatomisi ve Fiziyojisi

Amigdala (Corpus amigdaloidum=amigdaloid nükleer kompleks) temporal lobun dorsomedial kısmında bulunan, görüntü olarak bademe benzeyen, gri cevherin bir parçasıdır (Resim 2). Amigdalayı ilk keşfeden ve isimlendiren Burdach olmuştur (105). Lateral ventrikülün inferior hornunun önünde ve üzerinde bulunur. Rudimenter bir kortekse sahip olmakla beraber ve kaudalde parahipokampal girusun unkus kesimi ile devam eder.

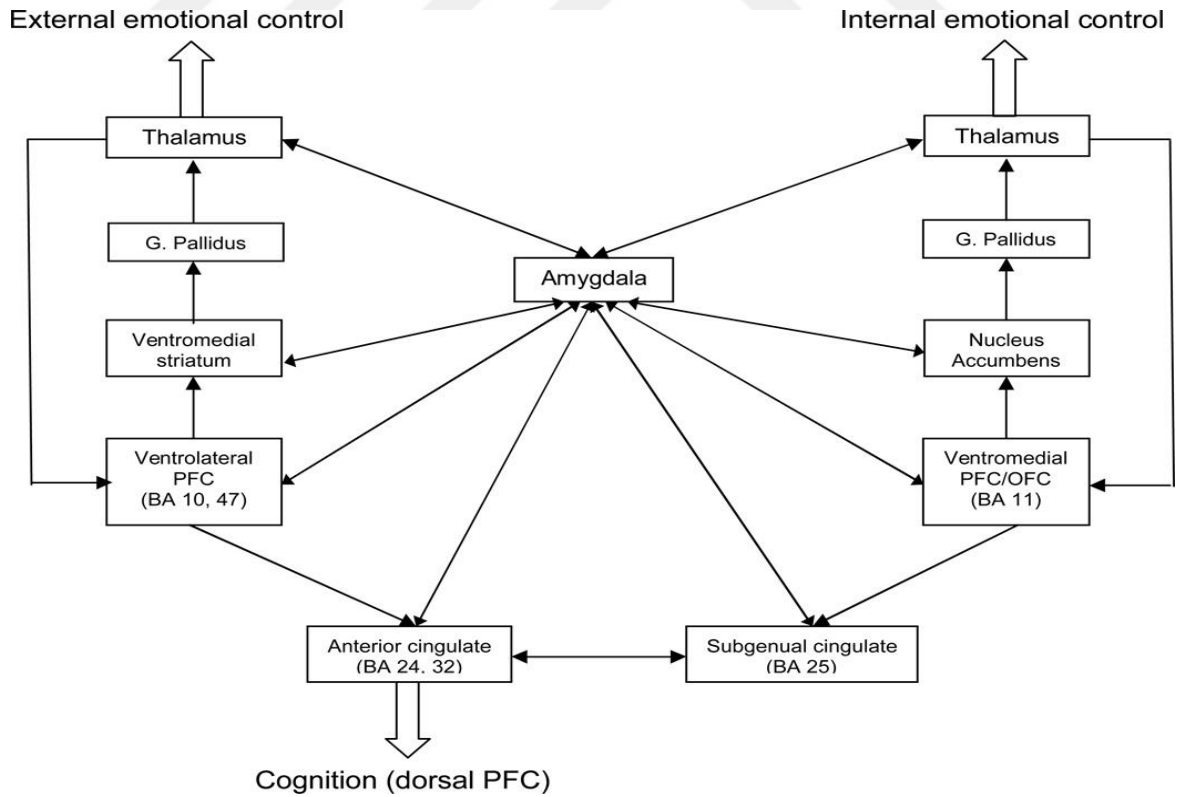


Resim 2: Amigdala anatomisi

Amigdala emosyonel sistemdeki merkezi rolünden dolayı sürekli ilgi çekmiştir (5). Medial temporal lobda bulunan amigdala birbirinden farklı 13 çekirdekten oluşmaktadır. Bu çekirdeklerde yoğun internükleer ve intranükleer bağlantılar içeren alt sınıflara ayrılır. Bu nükleus ve subnükleuslar yapısal, histokimyasal ve bağlantılarına göre ayırt edilebilirler (106,107). Daha önce yapılan çalışmalarda amigdala nükleuslarının türler arasında pek çok noktada birbirine benzediği ama boyutsal ve organizasyon anlamında türler arasında anlamlı oranda fark olduğu bildirilmiştir (108,109). Amigdala nükleusları üç gruba ayrılır:

1. Bazolateral grup: lateral, bazal ve aksesuar bazal nükleusu içerir
2. Süperfisiyal grup: kortikal nükleus ve olfaktor traktın lateral nükleusu
3. Centromedial grup: medial ve santral nükleus

İnsanda en az gelişmiş olan nükleus bölümü lateral olfaktor trakt nükleusudur (filogenetik olarak daha eski). Anterior amigdaloid bölge kompleksi en rostral kısımda bulunur ve diğerlerine oranla daha az gelişmiştir. Kortikomedial grup ise putamen ve kaudat nükleus kuyruğuna en yakın olan kısımdır ve sadece koku duyusunu alır.



Şekil 3: İnsan duygusal kontrolünün altında yatan önerilen ventrolateral ve ventromedial prefrontal ağların şeması (110)

Amigdala limbik sistemin bir parçasıdır. Uygun davranışsal yanıtların düzenlenmesinde önemli bir görevi vardır. Amigdala koku, isitme, görme ve somatosensorial duyular olmak üzere tüm duyulardan effentler alır. Duyguların (nese, heyecan, öfke, üzüntü, öfke v.b.) oluşması-algılanmasının singulat girus ve orbitofrontal korteks tarafından gerçekleştiği, dışa vurulması (gülme, ağlama, hiddet, v.b.) ise hipotalamus ve amigdala tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir (111). Hayvan ve insanlarda bilateral amigdala ve hipokampus lezyonlarında duygusal ve seksüel davranışlarda bir takım değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Kluver Bucy diye bilinen bu sendromda korku duygusu ortadan kalkmakta, hiperseksualite, homoseksual yönelim ve psişik körlük görülmektedir (112). Amigdalanın fazla uyarılması ise anksiyete ve korku duygusuna sebep olur (113,114). Amigdalanın korku, zevk, duygulanım, duysal uyarının duygusal değerlendirilmesi, duygusal öğrenme, hafıza ve affektif hastalıklarda (anksiyete, depresyon) kilit rol oynar (6). Aynı zamanda sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, dopamin, epinefrin ve norepinefrin salınımında da görev alır.

Amigdalanın afferent bağlantılarından sadece olfaktör lifler anatomik olarak iyi tanımlanmıştır. Olfaktör bulbdan köken alan lifler lateral olfaktör trakt içerisinden geçerek kortikomedial nükleer grupta sonlanırlar. Basolateral amigdaloid nükleuslar prepiriform korteksten indirekt olarak girdi alır. Sonuç olarak amigdaloid nükleer kompleksin tamamı direk ya da indirekt olarak olfaktör yollardan input alır. Santral nükleer grup tek istisnadır.

Amigdalanın olfaktör afferentler haricinde duysal afferetlerin varlığına dair anatomik veriler yetersiz gibi görünmekte fakat elektrofizyolojik çalışmalarla varlıkları gösterilebilmektedir. Hemen hemen duysal receptör stimülasyonlarının hepsine yanıt olarak amigdalada uyarılmış potansiyel ölçümü yapılabilmektedir (112). Bu yanıtlar daha çok basolateral nükleer grupta ölçülmüştür. Amigdalanın subkortikal diğer afferent bağlantılarından bazıları beyin sapı retiküler sistemi, piriform korteks ve inferior temporal girustur (112) (115). Olfaktör bulbus projeksiyonları, periamigdaloid bölge, ön ve arka kortikal çekirdekler, LOT çekirdeği ve medial çekirdek dahil olmak üzere kortikomedial grubun birkaç ayrı amigdala alt çekirdeğinde sonlanır (8). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda koku uyarımına amigdalanın güçlü bir şekilde yanıt verdiği gözlemlenmiştir (7). Amigdalanın koku alma kısımları,

projeksiyonları bulbus olfactoriusa geri göndermenin yanı sıra talamus, hipotalamus, bazal ganglionlar ve prefrontal kortekse de doğrudan girdi sağlar (7).

Amigdala kortikal, hipotalamik ve beyin sapı bölgelerine yaygın projeksiyonlar iletir. Amigdala santral nükleusu(CeA), hipotalamusa gönderdiği direk projeksiyonların yanında hipotalamik nükleusları innerve eden stria terminalis bed nükleusuna güçlü projeksiyonlar da gönderir. Ayrıca amigdalanın CeA bölgesi asending monoaminerjik ve kolinerjik nöron gruplarına projeksiyonlar gönderir. Bunlar, noradrenerjik lokus cereleus, dopaminerjik substansia nigra ve ventral tegmental alan, serotonerjik nukleus raphe magnus ve kolinerjik nükleus bazalisi bulundurur (116,117).

2.5.2 Bipolar Bozuklukta Amigdala ile İlgili Görüntüleme Çalışmaları

Bipolar bozuklukta duygu düzenlemesi ile ilgili beyin ağlarında işlev bozukluğuna işaret eden çok sayıda çalışma vardır (1). Yaygın bir teoriye göre bu hastaların yukarıdan aşağı kontrol ile ilgili alanlarda (ventrolateral prefrontal korteks gibi) hipoaktivasyon ve affektif belirginlikle ilgili alanlarda (amigdala gibi) hiperaktivasyon olduğu belirtilmektedir (2). İki sistem arasındaki bu tutarsızlık, manik ve depresif ataklara neden olabilir. Özellikle, bipolar bozukluk amigdala aktivitesindeki ve çeşitli beyin bölgelerinde küresel ağ iletişimindeki eksiklikle ilişkilendirilir (4). Depresif atakları olan bipolar bozukluk tanılı hastalar, insula ve prefrontal korteks gibi duygu düzenlemesine dahil olan alanlar arasında, majör depresif bozukluğu olan hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük dinlenme durumu fonksiyonel bağlantı (rsFC) gösterir (118). Diğer çalışmalar, amigdala ve frontal korteks (ve ventral PFC) gibi duygusal düzenlemeyle ilgili alanlar arasında kontrol grubuna kıyasla azalmış bir rsFC olduğunu göstermiştir (119,120).

Ötimik dönem genellikle BB hastalarında depresyon ve manik ataklar içermeyen stabil bir ruh sağlığı durumunu tanımlar. Bununla birlikte, herhangi bir klinik göstermeyen ötimik BB'li hastalar, adaptif beceriler ve işlevsellikte zorluklar yaşamaktadırlar. Tamamen hastalık öncesi dönemdeki işlevselliklerine dönemeyebilirler (121). Bununla birlikte, ötimik dönem ve bunun altında yatan nedenler hakkında elimizde kanıtlar bulunmamakta. Bazı nörogörüntüleme çalışmaları, remisyon sırasında duygusal uyaranlara cevap olarak amigdala, orbitofrontal korteks (OFC) ve medial prefrontal kortekste (mPFC) anormal BOLD aktivitesi izlenmiştir (122,123). Daha özellikli olarak,

amigdalanın BOLD sinyali, ötimik-BB'li hastalarda korkulu yüz ifadelerine cevap olarak anormal şekilde yükseldi (124,125). Bu anormallikler, bipolar I ötimide duygusal ve bilişsel bütünleşmedeki eksikliklerin altında yatan nedenlerden kaynaklanabilir (126).

Son yıllarda yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta prefrontal korteks, striatum, talamus ve amigdalanın birbirleri ile bağlantılı oldukları ve ön limbik bölgenin disfonksiyonu iddia edilmiştir (127–131). Amigdala medial lateral lobta yer alan, duygudurum düzenlenmesiyle ilişkili çok önemli bir yapıdır. Amigdala hasarlanması sonucu bellekte, duygudurum dışı vurumunda ve öğrenmede bozukluklar görülebilmektedir (132). Genel olarak bakıldığında amigdalanın yapısındaki anormallikleri anlamak bipolar bozukluk patofizyolojisini anlamamıza katkı sağlayacaktır (133,134). Anormal aktivasyonu gösteren fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler de dahil olmak üzere çeşitli kanıtlar, amigdalanın bipolar hastalığın patofizyolojisine dahil olduğunu göstermiştir (135). Bununla birlikte, bipolar bozuklukta bu beyin bölgesinin yapısal beyin görüntüleme çalışmaları tutarsız bulgular ortaya koymuştur.

Son dönemde bipolar bozukluk tanılı hastalarda amigdalanın hacmine yönelik yapılan çalışmalarda erişkinlerde amigdala hacmi yüksek bulunmuştur (132,136–138). Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise çoğunlukla düşük amigdala hacmi saptanmıştır (131).

Blumberg ve arkadaşları (2003), erişkin bipolar bozukluk hastalarında yaptığı yapısal MRG çalışmasında, diğer çalışmaların aksine, kontrol grubuna oranla daha düşük hacimli amigdala saptamışlardır (139). Yapılan başka bir çalışmada ise, erişkin bipolar bozukluk hastalarında kontrollere oranla daha düşük hacimli sol amigdala hacimleri tespit edilmiştir (140). Monkul ve arkadaşlarının (2003) erişkin bipolar bozukluk tanılı hastalarda yaptığı başka bir yapısal MRG çalışmasında, kontrollere oranla anlamlı bir şekilde artmış amigdala hacimleri bulunmuştur (136). Son yıllarda bipolar bozuklukta amigdalayı inceleyen çalışmalarda çocuk ve ergenlerde düşük amigdala hacmi görülürken (131) yetişkinlerde büyümüş amigdala hacmi gösterilmiştir (138). Pfeifer ve arkadaşlarının yayınladığı meta analiz çalışmasında; bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere oranla daha düşük amigdala hacmi bulunurken, bipolar bozukluğu olan yetişkinlerde sağlıklı kontrol gruplarıyla istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır (132). Erişkin ve çocuk bipolar bozukluk hastalarındaki

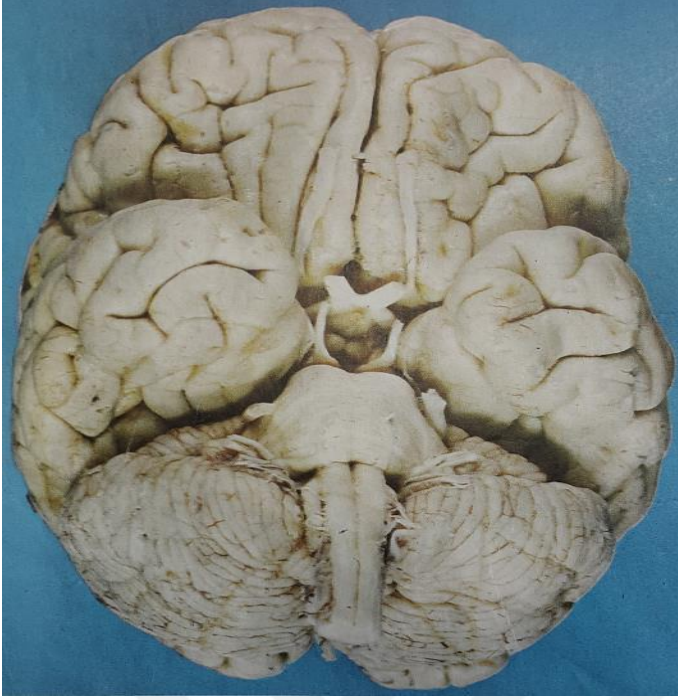
amigdala hacimlerinin farklı olmasının sebeplerinden biri; bipolar bozukluğu olan erişkinlerde amigdala hacimleri, çocuklukta daha küçük amigdalaya sahip olmalarına kompanse edilebilir bir tepki olarak, artmış kan akımı ya da hipertrofi gibi mekanizmalar aracılığıyla büyümesi olabilir (141,142).

Bunların yanı sıra bipolar bozuklukta duygudurumun bipolar bozukluğu olan kişilerde amigdala hacmini etkilediğini gösteren çalışmalarda vardır. Bipolar bozukluk depresif bipolar dönemde, ötimik dönem ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu çalışmalar mevcuttur (143).

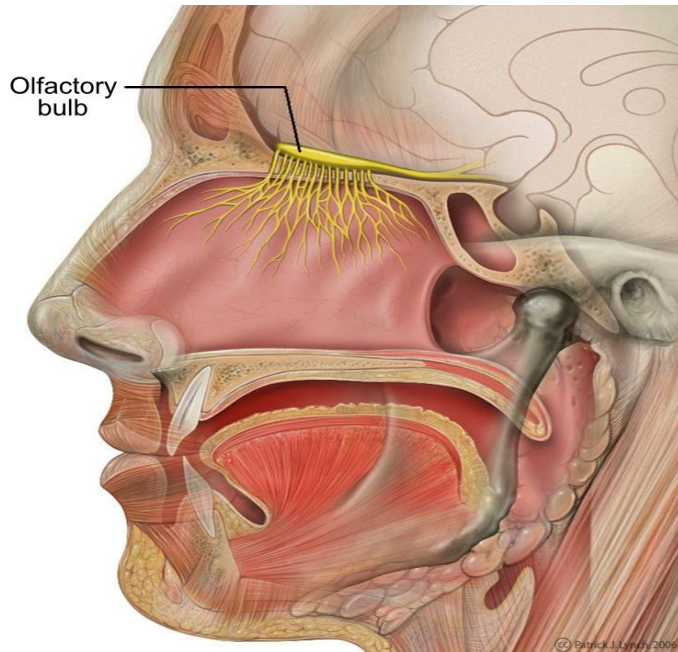
2.6. BULBUS OLFACTORIUS VE BİPOLAR BOZUKLUKTA Kİ ÖNEMİ

2.6.1 Bulbus Olfactorius Anatomisi ve Fizyolojisi

Fossa cranii anterior'da crista gallini her iki yanında bulunan, ethmoidale kemiğin lamina cribrosa'sının lateral kenarına komşu, frontal kemiğin facies orbitalis'inin üst bölümündeki sulcus olfactoris'un ön ucunun altında yerleşmiş yassı ve oval şekilli, kırmızımsı gri renkli bir anatomik bölgedir (144) (145). Amigdala ve hipotalamus gibi önemli yapıların komşuluğunda bulunmaktadır. Çeşitli sinir hücrelerini içermekle birlikte içerdiği en büyük sinir hücresi mitral hücrelerdir (146).



Resim 3: Bulbus Olfactorius anatomisi



Resim 4: Bulbus Olfactorius yerleşimi (147)

Son yıllarda nöropsikiyatrik hastalarda olfactör sistemle ilgili pek çok çalışma yapılmış olup bunun nedeni de duygusal uyaranları oluşturan limbik sistem gibi beyin yapılarıyla beyindeki koku yapıları arasındaki örtüşmeden kaynaklanmaktadır. Duygusal işleme alanındaki fonksiyonel bozukluklar koku alma fonksiyonlarını da etkilemektedir. Ters şekilde düşünülürse de olfactör sistemdeki belirtiler, nöropsikiyatrik hastalıklar için nörobelirteç olabilir.

Bulbus olfactorius olfactör sinir demetlerinin ilk durağı olup, olfactör sinir liflerinin uzandığı santral sinir sisteminin bir elemanıdır (148). Koku sisteminde olan patolojilerin bulbus olfactorius hacminde küçülmelere sebep olduğu gösterilmiştir (149,150).

Bulbus olfactoriusun görevi alınan kokunun bilgilerini beynin diğer bölgelerine iletmektir. Çok sayıda afferent alan bu bölge özellikle corpus amigdala, fila olfactori, koku alma mukozasının duysal hücrelerinden aldığı aksonlar en önemlileridir. BO bu bölgelerde afferent aldığı gibi aynı zamanda efferent de gönderir.

Bulbus olfactorius bir çok hayvan çalışmasında üremede önemli rol oynadığı gösterilmesine rağmen, insanlardaki rolü gözardı edilmektedir (151) (152). Olfaktor gen ailesinin evrim boyunca pek çok işlevi kaybetmesine rağmen pubertal zamanı ve üreme üzerindeki işlevi halen korunduğu bildirilmiştir (153). Bulbus olfactoriusun işlevlerinin, özellikle de koku işlevinin yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (154).

İnsanlık ve çoğu canlı için koku duyusu çevreyle etkileşimde en önemli araçlardandır. Koku duyusu eskiden beri canlıların yiyeceklerini, potansiyel çiftleşme partnerlerini, düşmanlarını ve tehlikeleri algılamada en önemli duyulardan birtanesidir. İnsanlarda koku alma alanı yaklaşık 2,5 cm² genişliğinde ve yaklaşık 50 milyon reseptör hücresi içerir (155). Sadece mukusta çözünüp reseptörlere ulaşan duyular koku duyusuna dönüşür. Klasik evrim anlayışına göre zamanla insan beynini hacmi artmasına rağmen koku alma organlarının boyutu ve işlevi azaldı. İnsan koku alma duyusunun diğer organizmalara göre zayıf olduğu eskilerden beridir bilinen bir gerçektir. Evrimciler dik duruşun benimsenmesi, görmenin öneminin ve işlevselliğinin artması nedeniyle insanda koku alma duyusunda azalma olduğunu iddia etmişlerdir. İnsan genetik çalışmaları primatların insana evrimi sırasında koku alma reseptörlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (156). Koku alma insanlarda belli olaylara ve nesnelere duygusal özellik eklemede önemli rol oynar (157). Koku duyusunun insan davranışlarını

üzerindeki(üreme, iştah, sosyal hayat) etkisinin düşündüğümüz zaman ne kadar hayati bir rolünün olduğu görülür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar insan kokusunun cinsiyet, yaş, üreme, tehlikeliliği farkında olma, hastalık, partner seçimi ve duygusal durumlar(üzüntü, stres, tikslenme) hakkında ipucu verebileceğini göstermiştir (158,159). Otizm, şizofreni, depresyon gibi psikiyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda normal popülasyona oranla koku alma işlevinde zayıflık bulunmuştur. (160,161). Yapılan başka bir çalışmada depresif belirtilerle koku alma duyusu arasında negatif bir ilişki bildirilmiştir (162). Otizmlili çocuklarda yapılan başka bir çalışmada da, otizmlili çocukların koku duyarlılığının bozulduğu bulunmuş (163).

Son yapılan çalışmalarda geniş sosyala ağlara sahip gönüllülerin adaptif sosyal davranışlarda rol oynayan amigdala (164,165), orbitofrontal korteks (OFC) (164), ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) gibi daha fazla gri madde tespit edilmiş. Bu beyin bölgeleri (yani amigdala ve OFC) aynı zamanda koku alma sisteminin birer parçasıdır (166). Amigdala-OFC işlevsel bağlantısı hem koku alma duyarlılığı hem de sosyal ağ boyutuyla ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur. Bu çalışmada koku alma duyarlılığı fazla olan insanların sosyal ilişkilerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (167).

Navarette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koku alma duyarlılığıyla kadınlarda regl dönemleriyle ilişkili bulmuştur (168). Bundan yola çıkan diğer çalışmalar da ovulasyon sırasında artan koku duyarlılığının eş bulmayı kolaylaştırabileceğini iddia etmişlerdir (169–171). Bunlara benzer olarak genç erkeklerde koku alma duyarlılığı ve cinsel istek pozitif koreleyken (172,173), konjenital izole anosmisi olan erkeklerde cinsel istekte azalma, özgüvende azalma ve depresif belirtiler ön plandaydı (174,175).

Olfaktör bulbus projeksiyonları, periamigdaloid bölge, ön ve arka kortikal çekirdekler, LOT çekirdeği ve medial çekirdek dahil olmak üzere kortikomedial grubun birkaç ayrı amigdala alt çekirdeğinde sonlanır (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıklar Anabilimdalı'na başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre Bipolar bozukluk tanısı konulan veya bu tanı ile takip edilen, ötimik dönemde olan(HAM-D<7 YMRS<5) hastaların bulbus olfactorius ve amigdala, hacim ve glukoz metabolizmasının değerlendirilmesini amaçlayan retrospektif ve prospektif bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi etik kurulundan 2019/515 karar numarası ile onay alınmıştır. (Bakınız Ek-2)

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2017 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 2.005.515'dir. Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki en büyük araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve bipolar bozukluk tanısı almış olan hastalar alınmıştır.

3.3 Araştırmanın Evreni

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar içerisinde DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olup ötimik dönemde olan HAM-D<7 YMRS<5), dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 26 hastadan oluşmaktadır.

3.4 Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

3.4.1 Araştırmanın dahil edilme ölçütleri:

- a) DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak

- b) 18-35 yaş arasında olmak
- c) Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek
- d) Son kontrol muayenesinde ötimik dönemde olmak (Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) skorunun 7'nin altında olması ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği Skoru'nun (YMRS) 5'in altında olması)

3.4.2 Araştırmaya Almama Kriterleri

- a) Çalışmaya katılmak istememe
- b) Hastada demans gibi beyinde volüm kaybına ya da kanlanma-metabolizma değişikliklerine neden olan bir hastalığın bulunuyor olması
- c) Beyinde yapısal değişikliğe yol açacak şekilde kafa travması öyküsü bulunması
- d) Serebrovasküler olay öyküsünün bulunması
- e) Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar
- f) Epilepsi hastalığı bulunması
- g) Zeka geriliği
- h) Ölçekleri doldurabilecek eğitim seviyesinde olmama
- i) Madde ya da alkol bağımlılığı öyküsünün bulunması
- j) Gebe hastalar

3.5 Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar içerisinde Ocak 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran bipolar bozukluk tanısı almış hastalar içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan ötimik dönemde olan, gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra araştırmaya katılmaya onam veren hastalardan 26 kişi seçilmiştir. Hacim değerlerinin kontrol grubu daha önce çeşitli nedenlerle 18 FDG PET/BT çekilen çalışmanın kriterlerini karşılayan 26 hastanın retrospektif olarak dosyasının taranmasıyla ve metabolizma değerlerinin kontrol grubu ise hasta grubunun z skorlarına dayanmaktadır. Bu 26 kişiye psikiyatrik tanılarının saptanması amacıyla ruhsal durum muayenesi yapılmış DSM-5'e göre tanı ve ek tanıları tespit edilmiştir.

Katılımcıların izlem notları ve tıbbi kayıtları incelenmiş, yakını ve katılımcı ile yüz yüze görüşme yapılmış verilen bilgiler ışığında sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Katılımcılara Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAMA) , Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri doldurulmak üzere verildi. Tüm katılımcılara minimum 6 saat açlık sonrası 18-FDG-PET/BT çekimi yapılmıştır. General Electric Discovery IQ 5 Ring cihazında yapılan görüntülemeler AW 4.7 iş istasyonunda IQ Corteks programı yardımıyla değerlendirilmiştir. Beyin bölgelerindeki glukoz metabolizması z puanı ve uptake ratio olarak kayıt edilmiştir.

Söz konusu beyin bölgeleri sağ ve sol lob olarak ayrı ayrı incelenmiştir. Metabolizması kaydedilen beyin bölgeleri; amigdala ve bulbus olfactoriusdur. Z puanı -1'den küçük olan beyin bölgeleri hipometabolik olarak değerlendirilmiştir.

3.6 Veri Toplama Araçları:

3.6.1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Hastanın sosyodemografik verilerini, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hikayesini, özgeçmişini, mental durum muayenesini, DSM-5 ölçütlerine göre tanılarını içermektedir. Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, aktif kullandığı eli, eğitim düzeyi, sosyal desteği, medeni durumu, çocuk sayısı gibi sosyodemografik veriler ile ilk tanı zamanı, hastalık süresi, psikotik semptomların varlığı, gecirdiği ataklar, suicid öyküsü, ilaç kullanım hikayesi, hastane yatış öyküsü kullanılan tedavi ve ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı kaydedildi (Bkz Ek- 1).

3.6.2 Hamilton Anksiyete Ölçeği

Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla uygulanan ölçek hem somatik hem de psişik belirtileri sorgulayan altboyutları da kapsayan toplam 14 soru içermektedir. Beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her maddeden elde edilen puanların toplamı ile toplam puan elde edilir. Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Cronbach alfa iç tutarlık katsayısı 0,94 olarak hesaplanmıştır. Gecerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Dr M. Kazım Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (176) (Ek- 3).

3.6.2 Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri

Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri : Rust ve Golombok (1986) tarafından geliştirilmiştir. Cinsel ilişkinin niteliğini ve cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmeye yönelik bir ölçme aracıdır. Her biri 28 sorudan oluşan, kadın ve erkek için ayrı formu vardır. Ölçeğin değerlendirilmesinde hem toplum hem de alt boyutlardan elde edilen puanlar kullanılabilir. Yüksek puanlar cinsel işlevlerdeki ve ilişkinin niteliğindeki bozulmaya işaret etmektedir. Elde edilen ham puanlar daha sonra 1 ile 9 arasında değişen standart puanlara dönüştürülebilmekte, kadın ve erkekler için ayrı ayrı yada çiftler için ortak profil çizilebilmektedir. Beş ve üzerindeki puanlar, o alt boyutta problem olduğuna işaret etmektedir. Ölçeğin standardizasyon çalışması Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği'nin Cronbach alfa iç tutarlık katsayısı erkeklerde 0,83, kadınlarda 0,94 olarak hesaplanmıştır. Bu örneklemden elde edilen verilere göre tüm alt boyutlar için Cronbach alfa değerlerinin kadın formunda 0,59 ile 0,88 arasında, erkek formunda ise 0,42 ile 0,85 arasında değiştiği bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen verilere göre Cronbach alfa değerleri kadın formunda 0,66 erkek formunda ise 0,68 olarak bulunmuştur. Tuğrul ve arkadaşları(1993) Golombok – Rust Cinsel Doyum ölçeğinin ülkemizde de geçerli ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (177)(Bkz Ek- 3).

3.7 18-FDG-PET/BT ile Beyin Glukoz Metabolizması Ölçümü

Beyin glukoz metabolizması ölçümü PET/BT cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar en az 6 saat açlık sonrası görüntülemeye alınmıştır. Hastaları kan şekerinin 160mg/dl altında olduğu glukometre ile tespit edildikten sonra 18-FDG dozu kilograma 4 MBq olarak hesaplanmış ve damar yolu ile hastaya enjekte edilmiştir. Hastaların 18-FDG enjeksiyonundan önce 15 dakika boyunca beyin korteksinde herhangi bir aktivite değişikliği olmasına engel olmak amacıyla az aydınlatılmış herhangi bir uyaran bulanmayan ortamda dinlendirilmiştir, enjeksiyon sonrası hastalar 60 dakika boyunca aynı uyarandan yoksun ortamda tutulduktan sonra 15 dakika süren üç boyutlu PET görüntülemesine alınmıştır. Atenüasyon koreksiyonu için düşük doz bilgisayarlı tomografi çekimi gerçekleştirilmiştir. Çekim öncesi 12 saat süre içerisinde hastalar beyin glukoz metabolizmasını etkileyen bir medikal tedavi almamaları istenmiştir. Hastaların bölgesel beyin glukoz metabolizması z puanı ve uptake ratio olarak kayıt edilmiştir.

3.8 İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Çalışmadan elde edilen sayısal değişkenlerin normal dağılım testi Kolmogorov-smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bulbus olfactorius ve amigdala hacim değerlerinin kontrol gruplarına ait değerlerle karşılaştırılmasında tek örneklem t testi kullanılmıştır. Ayrıca hastaların bulbus olfactorius ve amigdala metabolizmasının (uptake), Z skorlarıyla karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.



4. BULGULAR

4.1 Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza 12 kadın(%46,15) ve 14 erkek(%53,85) erkek, toplamda 26 bipolar bozukluk tanılı katılımcı bulunmaktadır. Bu katılımcıları 9 tanesi evli(%34,62), 16 tanesi(%61,54) bekar ve 1 tanesi(3,85) boşanmıştı. Katılımcıların en düşük yaş 18 iken en yüksek yaş 35, ortalama yaş 25,81’di. Olguların eğitim seviyeleri incelendiğinde, 1’nin okula hiç gitmediği, 7’sinin (%26,) ilkokul mezunu olduğu, 11’nin (%42,31) lise ve 7’sinin(%26,92) üniversite ve üzeri eğitim seviyesinde olduğu görüldü. Katılımcılardan 24’ü (%92,31) aktif olarak sağ elinin kullanırken, 2’si(%7,69) sol elini daha aktif kullanmaktadır. Olguların 2’si (%10) sahip olduğu sosyal desteği “kötü” olarak değerlendirirken, 7 kişi (%35) sosyal destek seviyesini “orta” olarak değerlendirmiştir.

Tablo 1: Olguların cinsiyet, medeni durum, çocuk sayısı, eğitim durumu ve aktif kullandıkları el bakımından incelenmesi.

		Sayı	Yüzde(%)
CİNSİYET	kadın	12	46,15
	erkek	14	53,85
MEDENİ DURUM	evli	9	34,62
	bekar	16	61,54
	boşanmış	1	3,85
ÇOCUK SAYISI	0	18	69,23
	1	3	11,54
	2	4	15,38
	3	1	3,85
EĞİTİM DURUMU	okuma/yazma yok	1	3,85
	ilkokul	7	26,92
	lise	11	42,31
	üniversite	7	26,92
AKTİF KULLANDIĞI EL	sağ	24	92,31
	sol	2	7,69

Olgularımızdan 20'si(%76,92) geçmişte en az bir defa psikotik semptomları olmuşken, 6'sında(%23,08) hiç psikotik semptom olmamıştır. Katılımcılarımızdan 7'si(%26,92) şuan aktif olarak kullandığı duygudurum düzenleyici(DDD) lityum iken, 19'u valproik asit kullanmaktadır. Olgularımızdan 14'ü(%53,85) geçmişte elektro konvulsif tedavisi(ekt) almışken, 12'si(%46,15) almamıştır. Olgularımızın 22'si(84,62) cinsel ilişki sıklığını yetersiz bulurken, 4'ü(%15,38) yeterli bulmaktadır. Olgularımızdan 14'ünün(53,35) cinsellikte doyum ulaşabildiğini, 12'sinin(46,15) ulaşamadığını görüyoruz.

Tablo 2: Olgularımızın klinik özelliklerinin incelenmesi

		Sayı	Yüzde(%)
PSİKOTİK SEMPTOM	var	20	76,92
	yok	6	23,08
EKT TEDAVİSİ	var	14	53,85
	yok	12	46,15
DDD İLAÇ	lityum	7	26,92
	depakin	19	73,08
SOSYAL DESTEK	iyi	3	11,54
	orta	16	61,54
	kötü	7	26,92
CİNSELLİĞİN NİTELİĞİ	iyi	17	65,38
	kötü	9	34,62
CİNSELLİKTE DOYUM	iyi	14	53,85
	kötü	12	46,15
CİNSELLİKTE KAÇINMA	var	23	88,46
	yok	3	11,54
CİNSEL İLİŞKİ SIKLIĞI	Yeterli	4	15,38
	Yetersiz	22	84,62

Çalışmamıza alınan katılımcıların yaş ortalaması 25,81'di. Olgularımızın ortalama hastalık yılı 6,77'di. Olgularımızın geçmişteki manik atak sayısı ortalama 3,77 iken, geçmiştek depresyon sayısı ortalama 3,38'di. Olgularımızın hastane yatış öyküleri ortalama 1,50 iken, geçmişteki suicid sayıları en fazla 8 iken, ortalama 0,85 idi. Olgularımızın HAM-A ölçek puanlarının ortalaması 16,04 idi.

Tablo 3: Olgularımızın özgeçmiş verilerinin incelenmesi

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
YAŞ	26	18	35	25,81	4,72
HASTALIK YILI	26	1	16	6,77	4,31
MANİK ATAK SAYISI	26	1	15	3,77	3,70
DEPRESİF ATAK SAYISI	26	1	12	3,38	2,73
YATIŞ SAYISI	26	0	4	1,50	1,21
SUİCİD GİRİŞİMİ SAYISI	26	0	8	,85	1,64

Tablo 4: Olgularımızın bulbus olfactorius ve amigdala hacim ve metabolizma(uptake) değerlerinin incelenmesi

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
HAMA PUANI	26	3	40	16,04	10,20
Bulbus Olfactorius R vol	26	45,5	56,8	51,65	3,04
Bulbus Olfactorius L vol	26	47,8	58,3	53,00	2,85
Nucleus Amigdala R vol	26	1096	1337	1219,69	66,31
Nucleus Amigdala L vol	26	1098	1386	1236,00	74,36
Bulbus Olfactorius R uptake	26	1,10	1,76	1,55	,15
Bulbus Olfactorius L uptake	26	1,19	1,89	1,57	,17
Nucleus Amigdala R uptake	26	1,59	2,55	2,04	,21
Nucleus Amigdala L uptake	26	1,31	2,82	2,02	,34
Z skor Bulbus Olfactorius R uptake	26	-2,04	2,83	,39	1,17
Z skor Bulbus Olfactorius L uptake	26	-2,06	3,00	,58	1,20
Z skor Nucleus Amigdala R uptake	26	-2,41	3,40	1,15	1,52
Z skor Nucleus Amigdala L uptake	26	-2,22	3,76	,72	1,51

(HAM-A: Hamilton Rating Scala For Anxiety, R:Right, L:Left)

Çalışmadan elde edilen sağ bulbus olfactorius hacmi ve sol bulbus olfactorius hacmi değerlerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Buna göre bipolar hasta grubunun sağ bulbus olfactorius hacim ve sol bulbus olfactorius hacim değerleri kontrol grubundan düşüktür.

Tablo 5: Olgu grupları ve kontrol gruplarında bulbus olfactorius sağ ve sol hacimlerinin karşılaştırılması.

		KONTROL GRUP N:26	BİPOLAR GRUP n=26	p
SAĞ HACİM	B.O.	61.35 ± 12.97	51,65±3,04	0,001
SOL HACİM	B.O.	63.30 ± 10.89	53,00±2,85	0,001

(B.O.=Bulbus olfactorius, $p<0,05$, hacim birimi mm^3)

Çalışmadan elde edilen sağ amigdala ve sol amigdala hacim değerlerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.($p=0,001$) Buna göre bipolar hasta grubunun sağ amigdala ve sol amigdala hacim değerleri kontrol grubundan yüksektir.

Tablo 6: Olgu grupları ve kontrol gruplarında amigdala sağ ve sol hacimlerinin karşılaştırılması.

		Kontrol grup n:26 (SD)	Bipolar grup n=26	p
SOL HACİM	AMIGDALA	1190±160 mm^3	1219,69±66,31	0,001
SOL HACİM	AMIGDALA	1110±210 mm^3	1236,00±74,36	0,001

($p<0,05$, hacim birimi mm^3)

Olgularımızın glikoz metabolizmaları, z skorlarıyla kıyaslandığında sağ bulbus olfactorius, sol bulbus olfactorius, sağ amigdala ve sol amigdala glikoz metabolizmalarında anlamlı fark olduğu görülmüştür.(Tablo 7) (Sağ bulbus olfactorius uptake için $p=0,001$, Sol bulbus olfactorius uptake için $p=0,001$, Sağ amigdala uptake için $p=0,005$, Sol amigdala uptake için $p=0,001$)

Tablo 7: Olgularımızın bulbus olfactorius ve amigdala glikoz metabolizma değerlerinin Z skorlarıyla karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p
Sağ Bulbus Olfactorius uptake	26	1,55	,15	0,001
Z skor Sağ Bulbus Olfactorius uptake	26	,39	1,17	
Sol Bulbus Olfactorius uptake	26	1,57	,17	0,001
Z skor Sol Bulbus Olfactorius uptake	26	,57	1,20	
Sağ Nucleus Amigdala uptake	26	2,04	,21	0,005
Z skor Sağ Nucleus Amigdala uptake	26	1,15	1,52	
Sol Nucleus Amigdala uptake	26	2,02	,34	0,001
Z skor Sol Nucleus Amigdala uptake	26	,72	1,51	

(Uptake=glikoz metabolizması)

Olgularımızın korelasyon tablolarına bakıldığı zaman bulbus olfactorius metabolizmalarıyla, hacimleri arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Aynı şekilde amigdala hacim ve metabolizmaları arasında ilişki yoktu. Amigdala ve bulbus olfactorius hacimleri arasında doğru korelasyon vardır. Sağ ve sol amigdala metabolizması, sağ bulbus olfactorius metabolizmasıyla pozitif koreleydi. Aynı zamanda sağ ve sol bulbus olfactorius hacmi arttıkça sağ amigdala metabolizması da anlamlı şekilde artmıştı. Sağ amigdala ile sol amigdala hacim ve metabolizması koreleyken, sağ ile sol bulbus olfactorius metabolizması ve hacimleri de korele bulunmuştur(Tablo:8). Yaş arttıkça sağ amigdala volümü anlamlı oranda artarken, sağ ve sol amigdala metabolizmasının azaldığı

görülmektedir. Yaşla bulbus olfactorius arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 8: Bulbus olfactorius ve amigdala metabolizma ve hacim değerlerinin karşılaştırılması ve yaşa bağlı değişiklikleri.

		Nucleus Amigdala L uptake	Nucleus Amigdala R uptake	Bulbus Olfactorius L uptake	Bulbus Olfactorius R uptake	Nucleus Amigdala L vol	Nucleus Amigdala R vol	Bulbus Olfactorius L vol	Bulbus Olfactorius R vol	YAŞ
Nucleus Amigdala L uptake	P.C	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	-0,425*
	Sig	0	0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,03
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Nucleus Amigdala R uptake	P.C	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	-,390*
	Sig	0	0	0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,049
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Bulbus Olfactorius L uptake	P.C	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	0,06
	Sig	0,105	0,223	0	0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,77
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Bulbus Olfactorius R uptake	P.C	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	0,041
	Sig	0	0,016	0,038	0	0,064	0,346	0,913	0,991	0,844
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Nucleus Amigdala L vol	P.C	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	0,276
	Sig	0,206	0,296	0,892	0,064	0	0	0,013	0,011	0,173
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Nucleus Amigdala R vol	P.C	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	,397*
	Sig	0,204	0,283	0,574	0,346	0	0	0,048	0,036	0,045
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Bulbus Olfactorius L vol	P.C	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	-0,252
	Sig	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048	0	0	0,214
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Bulbus Olfactorius R vol	P.C	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	-0,241
	Sig	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0	0	0,236
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
YAŞ	P.C	-,425*	-,390*	0,06	0,041	0,276	,397*	-0,252	-0,241	1
	Sig	0,03	0,049	0,77	0,844	0,173	0,045	0,214	0,236	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed), P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim))

Olgular eğitim durumuna göre karşılaştırıldığında amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmalarıyla eğitim durumu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı(Tablo:9).

Tablo 9: Eğitim durumuna göre amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmasının incelenmesi.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	Eğitim Durumu
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	0,148
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,471
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	0,349
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,081
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,07	0,023
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,912
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0	0,044
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,831
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	-0,21
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,312
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	-0,3
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,144
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	-0,13
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,528
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	-0,12
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,575
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Eğitim Durumu	P.C.	0,148	0,349	0,023	0,044	-0,206	-0,295	-0,13	-0,12	1
	Sig.	0,471	0,081	0,912	0,831	0,312	0,144	0,528	0,575	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius)

Olgularımızın toplam hastalık yılları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmamıştır.(Tablo 10)

Tablo 10: Olguların geçmiş toplam hastalık yılları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	Hastalık Yılı
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	-0,383
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,053
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	-0,305
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,129
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	0,006
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,975
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	0,087
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,672
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	0,203
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,32
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	0,366
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,066
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	-0,142
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,488
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	-0,14
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,495
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Hastalık yılı	P.C.	-0,383	-0,305	0,006	0,087	0,203	0,366	-0,142	-0,14	1
	Sig.	0,053	0,129	0,975	0,672	0,32	0,066	0,488	0,495	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius)

Olgularımızın geçmişte toplam manik atak sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmamıştır(Tablo 11).

Tablo 11: Olguların geçmiş toplam manik atak sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	MANİK ATAK SAYISI
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	-0,319
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,112
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	-0,142
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,489
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	-0,149
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,467
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	-0,183
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,371
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	0,306
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,129
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	0,279
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,167
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	0,188
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,358
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	0,142
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,489
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
MANİK ATAK SAYISI	P.C.	-0,319	-0,142	-0,149	-0,183	0,306	0,279	0,188	0,142	1
	Sig.	0,112	0,489	0,467	0,371	0,129	0,167	0,358	0,489	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius)

Olgularımızın geçmişte toplam depresif atak sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmamıştır(Tablo 12).

Tablo 12: Olguların geçmiş toplam depresif atak sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	Depresif Atak Sayısı
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	-0,13
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,527
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	-0,047
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,821
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	-0,063
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,76
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	-0,041
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,842
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	,408*
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,038
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	0,354
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,076
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	0,14
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,495
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	0,115
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,576
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Depresif Atak Sayısı	P.C.	-0,13	-0,047	-0,063	-0,041	,408*	0,354	0,14	0,115	1
	Sig.	0,527	0,821	0,76	0,842	0,038	0,076	0,495	0,576	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius)

Olgularımızın geçmişte psikotik atak varlığıyla ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmamıştır.(Tablo 11)

Tablo 13: Olguların geçmişte psikotik varlığıyla ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	PSİKOTİK ATAK
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	0,237
	Sig.	0	0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,243
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	0,029
	Sig.	0	0	0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,887
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	0,258
	Sig.	0,105	0,223	0	0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,203
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	0,092
	Sig.	0	0,016	0,038	0	0,064	0,346	0,913	0,991	0,655
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	0,069
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064	0	0	0,013	0,011	0,738
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	-0,065
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0	0	0,048	0,036	0,753
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	0,098
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048	0	0	0,634
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	0,093
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0	0	0,653
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
PSİKOTİK ATAK	P.C.	0,237	0,029	0,258	0,092	0,069	-0,065	0,098	0,093	1
	Sig.	0,243	0,887	0,203	0,655	0,738	0,753	0,634	0,653	0
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius)

Olgularımızın hastanede yatarak tedavi görme sayılarıyla amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmamıştır.(Tablo 14)

Tablo 14: Olguların geçmişte hastanede yatarak tedavi görme sayılarıyla amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	YATIŞ SAYISI
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	-0,022
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,914
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	-0,003
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,988
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	-0,076
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,713
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	-0,032
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,877
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	0,187
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,362
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	0,252
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,215
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	0,035
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,866
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	0,015
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,941
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
YATIŞ SAYISI	P.C.	-0,022	-0,003	-0,076	-0,032	0,187	0,252	0,035	0,015	1
	Sig.	0,914	0,988	0,713	0,877	0,362	0,215	0,866	0,941	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius)

Olgularımızın geçmişte suikid girişimi sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmamıştır.(Tablo 15)

Tablo 15: Olguların geçmişte suikid girişimi sayıları ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	SUİCİD GİRİŞİMİ SAYISI
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	-0,26
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,2
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	-0,194
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,342
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	0,016
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,937
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	-0,105
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,608
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	-0,221
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,277
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	-0,103
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,618
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	-0,242
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,233
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	-0,253
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,213
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
SUİCİD GİRİŞİMİ SAYISI	P.C.	-0,26	-0,194	0,016	-0,105	-0,221	-0,103	-0,242	-0,253	1
	Sig.	0,2	0,342	0,937	0,608	0,277	0,618	0,233	0,213	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius)

Olgularımızın cinselliğin niteliği, sıklıklığı, doyumu ve cinsellikten kaçınma davranışının amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları açısından incelendiğinde; sol amigdala metabolizması ve cinsel ilişkide sıklık arasında pozitif korelasyon bulundu(Tablo 16).

Tablo 16: Golombok ölçek skorlarının incelenmesi.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	C.N.	C.K.	C.S.	C.D.
Left N.A. uptake	PC.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	0,056	-0,059	,392*	0,137
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,788	0,775	0,048	0,505
Right N.A. uptake	PC.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	0,029	-0,186	0,1	-0,01
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,887	0,364	0,627	0,963
Left B.O. Uptake	PC.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	0,06	-0,229	-0,182	0,026
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,77	0,26	0,374	0,9
Right B.O. Uptake	PC.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	0,012	-0,146	0,24	0,204
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,954	0,476	0,238	0,317
Left N.A. vol	PC.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	-0,024	0,276	-0,045	0,132
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,906	0,173	0,826	0,52
Right N.A. vol	PC.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	-0,023	0,257	-0,032	0,244
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,912	0,205	0,878	0,23
Left B.O. Vol	PC.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	0,081	0,185	0,019	0,329
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,694	0,364	0,926	0,101
Right B.O. Vol	PC.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	0,094	0,164	0,014	0,351
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,646	0,423	0,947	0,079
Cinselliğin Niteliği	PC.	0,056	0,029	0,06	0,012	-0,024	-0,023	0,081	0,094	1	,496**	0,086	,624**
	Sig.	0,788	0,887	0,77	0,954	0,906	0,912	0,694	0,646		0,01	0,676	0,001
Cinsellikte Kaçınma	PC.	-0,059	-0,186	-0,229	-0,146	0,276	0,257	0,185	0,164	,496**	1	0,154	,390*
	Sig.	0,775	0,364	0,26	0,476	0,173	0,205	0,364	0,423	0,01		0,453	0,049
Cinsellik Sıklığı	PC.	,392*	0,1	-0,182	0,24	-0,045	-0,032	0,019	0,014	0,086	0,154	1	,395*
	Sig.	0,048	0,627	0,374	0,238	0,826	0,878	0,926	0,947	0,676	0,453		0,046
Cinsellikte Doyum	PC.	0,137	-0,01	0,026	0,204	0,132	0,244	0,329	0,351	,624**	,390*	,395*	1
	Sig.	0,505	0,963	0,9	0,317	0,52	0,23	0,101	0,079	0,001	0,049	0,046	

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O: Bulbus Olfactorius, C.N: Cinselliğin Niteliği, C.S.:Cinsellik Sıklığı, C.K.:Cinsellikten Kaçınma, C.D.:Cinsellikte doyumu)

Olgularımızın hamilton anksiyete skorlarına ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmamıştır.(Tablo 17)

Tablo 17: Olguların hamilton anksiyete ölçeği puanlarıyla amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasındaki ilişki.

		Left N.A. uptake	Right N.A. uptake	Left B.O. uptake	Right B.O. uptake	Left N.A. vol	Right N.A. vol	Left B.O. vol	Right B.O. vol	HAMA PUANI
Left N.A. uptake	P.C.	1	,696**	0,326	,662**	-0,257	-0,258	0,254	0,262	0,06
	Sig.		0	0,105	0	0,206	0,204	0,21	0,197	0,771
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. uptake	P.C.	,696**	1	0,248	,467*	-0,213	-0,219	,432*	,439*	0,366
	Sig.	0		0,223	0,016	0,296	0,283	0,028	0,025	0,066
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Uptake	P.C.	0,326	0,248	1	,410*	-0,028	0,116	-0,053	-0,065	-0,05
	Sig.	0,105	0,223		0,038	0,892	0,574	0,799	0,753	0,809
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Uptake	P.C.	,662**	,467*	,410*	1	-0,369	-0,192	0,023	-0,002	0,001
	Sig.	0	0,016	0,038		0,064	0,346	0,913	0,991	0,997
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left N.A. vol	P.C.	-0,257	-0,213	-0,028	-0,369	1	,904**	,481*	,489*	-0,055
	Sig.	0,206	0,296	0,892	0,064		0	0,013	0,011	0,789
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right N.A. vol	P.C.	-0,258	-0,219	0,116	-0,192	,904**	1	,392*	,412*	-0,068
	Sig.	0,204	0,283	0,574	0,346	0		0,048	0,036	0,741
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Left B.O. Vol	P.C.	0,254	,432*	-0,053	0,023	,481*	,392*	1	,989**	0,24
	Sig.	0,21	0,028	0,799	0,913	0,013	0,048		0	0,239
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Right B.O. Vol	P.C.	0,262	,439*	-0,065	-0,002	,489*	,412*	,989**	1	0,22
	Sig.	0,197	0,025	0,753	0,991	0,011	0,036	0		0,279
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMA PUANI	P.C.	0,06	0,366	-0,05	0,001	-0,055	-0,068	0,24	0,22	1
	Sig.	0,771	0,066	0,809	0,997	0,789	0,741	0,239	0,279	
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26

(*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) (P.C. Pearson Corelation, N:Hasta Sayısı, L:left, R:Right, vol:volume(hacim), N.A: Nucleus Amigdala, B.O.: Bulbus Olfactorius)

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk, tekrarlayan ataklarla seyreden, önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan bir duygudurum bozukluğudur. Nörobiyolojik temellleri olduğu bilinen bipolar bozuklukla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda genetik ve çevresel faktörlerin rol alabileceği gösterilmiştir. Bu faktörlerin yanı sıra beynin yapısı, gelişimi, işlevleri ve beyin hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan nörotransmitterlerin de bipolar bozukluk hastalığına neden olduğu düşünülmektedir.

Duygudurum bozukluklarının, emosyonel ve bilişsel davranışları düzenleyen beyin ağlarındaki işlevsel bozulmadan kaynaklandığını söyleyen pek çok kanıt vardır (67). Bilişsel ve emosyonel bölgelerde bipolar bozukluk semptomlarına neden olabilecek, özgül yapısal ve fonksiyonel beyin anormalliklerinin saptanmasının, hastalık için nörobiyolojik bir belirteç olacağı belirtilmiştir (68). Duygusal davranışları düzenleyen beyin ağlarındaki erken gelişimde bozulma (örneğin, beyaz cevher ve prefrontal kortekste gelişim bozukluğu) ventral prefrontal ağlar ve limbik beyin bölgeleri, özellikle de amigdala arasındaki bağlantının azalmasına neden olur. Sağlıklı ventral prefrontal-limbik modülasyonun kurulmasındaki bu gelişimsel başarısızlık, maninin başlangıcını ve nihayetinde, affektif ataklarla giden bipolar bozukluğu ortaya çıkarmaktadır (1). Çalışmamızda bipolar bozukluk etyopatogenezinde en çok suçlanan amigdalayı ve amigdalayla güçlü bağlantıları bulunan bulbus olfactorius hacim ve metabolizmalarını inceledik. Tartışmamızda bulbus olfactorius ve amigdala bağlantıları iki başlıkta değerlendirilecektir.

5.1 Bipolar Bozukluk ve Bulbus Olfactorius

Koku alma ve koku almadan sorumlu yapılar pek çok hayvanda oldukça gelişmiş erken evrimsel süreci temsil eder. Koku alma hayatta kalma, tehlikelerden uzaklaşma,

beslenmek için gıda bulma, çiftleşme dürtüsü ve sosyal etkileşimde bulunmak gibi temel işlevlerle bağlantılıdır. Kokunun insandaki görevleri de buna benzerdir. Koku duyusunun cinsel istek, iştah ve sosyal ilişkilerde etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Güzel kokular cinsel isteği, iştahı ve sosyal etkileşimi artırmaktadır. Bu gibi özellikler aynı zamanda sosyal biliş üzerine etkili olan limbik sistem ve orbitofrontal korteksle de ilişkilidir. Aynı zamanda koku alma bölgeleri ve limbik bölge arasında direk bağlantılar vardır. Bu da koku almanın, hayatta kalma, duygusal yapı ve sosyal bilişle ne kadar ilişkili olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda insanların bilişsel yetilerinin, koku alma yetisinin kaybıyla ilişkisinin olduğunu belirten kanıtlar mevcuttur. Azalan bu koku alma yetisinin şizofreni (178,179), parkinson (180,181) ve alzheimer (180) hastalıkları için belirteç olacağı bildirilmiştir. Bu yapıların aynı zamanda bipolar bozuklukta da bozulduğunu yukarıda bahsedilmiştir. Koku alma sisteminin merkezi konumunda bulunan, aynı zamanda istasyon görevi gören bulbus olfactoriusun, bipolar bozukluk etyopatogenezinde sorumlu olan amigdala ve limbik sistemle ilişkisinin önemli olacağını düşündük.

Literatüre baktığımız zaman bulbus olfactorius hacmi daha önce anksiyete bozukluğu, major depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalarda çalışılmış olup bipolar bozukluk hastalarında daha önce hiç çalışılmamıştı. Bizim çalışmamız bipolar bozukluk tanılı hastalarda hem bulbus olfactorius hacim ve metabolizmasını çalışmak açısından hem de amigdala hacim ve metabolizmasıyla ilişkisini incelemek açısından ilk çalışma olması nedeniyle literatüre ışık tutacağını düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda bulbus olfactorius hacmi vaka ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p:0.001$). Buna göre olgu gruplarının sağ bulbus olfactorius ve sol bulbus olfactorius hacim değerleri kontrol grubundan düşüktür. Bu veriler bildiğimiz kadarıyla bipolar bozukluk açısından ilk olduğu için değerlidir. Bulbus olfactorius hacmi daha önce psikoz hastalarında incelenmiş olup bizim sonuçlarımıza benzer olarak psikotik hastalarda da düşük bulunmuştur (182). Bipolar bozukluk gibi affektif hastalık olan major depresyonda da yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuş olup bulbus olfactorius hacminde azalma gösterilmiştir (183,184). Major depresyonda bulbus olfactorius hacim azalmasının depresyona karşı bir savunmasızlığın göstergesi olduğunu düşünmüşlerdir (185). Ayrıca depresyonla, koku alma arasında karşılıklı ilişkinin olduğu, koku alma bozukluğunun

yaşam kalitesinin değiştirdiği (186) depresif semptomların şiddeti arttıkça koku alma kaybının arttığđ bildirilmiştir (187).

Olgularımızın sağ ve sol bulbus olfactorius metabolizması, z skorlarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu görüldü. Olgularımızın sağ ve sol bulbus olfactorius 18 FDG metabolizması kontrol grubuna(z skor) oranla anlamlı derecede yüksekti($p:0,001$). Bulbus olfactorius metabolizmalarıyla, hacimleri arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Bu veriler bize bipolar bozukluk hastalarında ötimik dönemde bulbus olfactoriusun glikoz metabolizmasının arttığđ, normal popülasyona göre bipolar bozukluk tanılı hastalarda bulbus olfactoriusun daha fonksiyonel ve aktif çalıştığđnı göstermektedir. Bulbus olfactoriusun ve koku duyusunun hayatta kalma, tehlikelerden uzaklaşma, beslenmek için gıda bulma, çiftleşme dürtüsü ve sosyal etkileşimde bulunmak gibi temel işlevlerle bağlantılı olması ve bipolar bozuklukta cinsel istek, iştah, sosyal etkileşimdeki bozuklukların major belirtilerden olması, bulbus olfactoriusun bize bipolar bozukluk etyopatogenezinde rol alabileceğini düşündürdü. Literatüre bakıldığında bu veriler ışığında bizim çalışmamız bipolar bozukluk tanılı hastalarda bulbus olfactorius metabolizmasını inceleyen ilk çalışma olması, bipolar bozukluk etyopatogenezinin anlamak ve bulbus olfactoriusun bipolar bozukluk için bir nörobelerteç olabileceğini göstermek açısından değerlidir.

Bildiğimiz üzere bulbus olfactorius beyinde hipocampusün dentat gyrusuyla nörojenez devam eden iki yapıdan birisidir. Bu iki bölge yaşam boyunca, yeni nöronlar alır ve entegre eder (188). Yetişkin nörojenez hakkında bilinen önemli bilgilerden biri beynin yapısal ve fonksiyonel mekanizmalarını değistirdiğidir. Bizim çalışmamızda bulbus olfactorius yapısında(hacminde azalma) ve metabolizmasındaki(glikoz metabolizmasında artış) değişiklikler bipolar bozuklukta, bulbus olfactorius nörojenezinin arttığđnı düşündürdü. Son yıllardaki çalışmalar, yetişkin nörojenezin sadece bir onarıcı sistem olmadığı, aynı zamanda beynin dış uyaranlara ve bu uyaranlara verdiği içsel tepkisi arasındaki sürekli gelişen etkileşime adapte olmasını sağlayan plastisite biçimi olduğunu söylemişlerdir (189). Bipolar bozuklukta artan çevresel stressor ve dış uyaranlar bulbus nörojenezini artırıyor olabilir. Bulbus olfactoriusun işlevselliği düşünöldüğünde bulbar nörojenez organizmaya üreme, hayatta kalma, zinde kalmasında faydası olabilir. Bulbus olfactorius nörojenezinin çiftleşme davranışında rol oynadıęđ, erkek fareler tarafından salınan feromonların, dişi farelerde bulbus olfactorius

nörojenezini artırdığı görülmüştür (190). Ayrıca prolaktin hormonunun bulbar nörojenezini artırdığı görülmüştür (191). Bu bilgiler ışığında bipolar bozukluğun bulbus olfactoriusta nörojenezini artırabileceğini veya tam tersi olarak bulbus olfactorustaki nörojenez bipolar bozukluğa neden olabileceğini düşündürdü.

Bulbus olfactorius koku alma sisteminde merkezi bir role sahiptir ama bulbus olfactoriusun görevi sadece koku almakla sınırlı olmadığını biliyoruz. Bulbus olfactorius hacmindeki azalma koku girişini ve koku alma eşiğini azaltmakla kalmaz aynı zamanda nörotransmitter konsantrasyonunu değiştirerek limbik ve ödülle ilgili alanların fonksiyonlarını etkileyerek duygusal ve bilişsel bozukluklara neden olabilir (185,192). Koku alma yolları bilişsel yollarla iç içe geçmiştir. Koku tanımlamada bulbus olfactoriusun yanı sıra amigdala, orbitofrontal korteks ve hipokampusta sorumludur. Özellikle de amigdala ve hipokampal hafıza, duyguların işlenmesi ve koku alma uyarılarının değerlendirilmesinde yer alan limbik sistemin önemli parçasıdır. Bu bölgelerin aynı zamanda bipolar bozuklukta etkilendiği bildiklerimizin arasındadır (193). Bu koku alma bölgeleriyle bipolar bozukluk etyolojisinde yer alan anatomik yapılar arasındaki örtüşme bize bulbus olfactoriusun bipolar bozukluk etyolojisinde yer alabileceğini göstermektedir. Bulbus olfactorius hacmindeki bu azalma bipolar bozukluğun erken safhada tanınması veya yol açtığı bilişsel bozukluğu anlamamız için erken bir belirteç olabilir. Bipolar bozukluk ve major depresyon hastalarında yapılan koku tanımayla ilgili yapılan yakın zamanlı bir çalışmada, bipolar bozukluk hastalarının kontrol grubu ve unipolar depresyon hastalarına oranla koku kaybının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bu verilerin bipolar bozukluk için karakteristik bir özellik olabileceğini savunmuştur (194). Lahera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ötimik dönem bipolar bozukluk hastalarında koku tanımlamasında eksiklik olduğu, bu eksikliğin kalıcı olduğu ve bu eksikliğin kalıcı olmasının sebebinin remisyonadaki bipolar bozukluk hastalarının bilişsel bozulmalarının kalıcı olacağının göstergesi olarak tanımlamıştır (195). Başka bir çalışmada bipolar bozuklukta koku keskinliğinin psikosyal stressörler ve bilişsel performansla ilişkili olduğu, daha düşük korku ve kaçınma davranışı olan bipolar hastalarının daha iyi bir koku alma duyarlılığına sahip olacağı bildirilmiştir (196).

5.2 Bipolar Bozukluk ve Amigdala

Bipolar bozuklukta duygu düzenlemesi ile ilgili beyin ağlarında işlev bozukluğuna işaret eden çok sayıda çalışma vardır (1). Yaygın bir teoriye göre bu

hastaların yukarıdan aşağı kontrol ile ilgili alanlarda (ventrolateral prefrontal korteks gibi) hipoaktivasyon ve amigdala gibi affektif belirginlikle ilgili alanlarda hiperaktivasyon olduğu belirtilmektedir (2). İki sistem arasındaki bu tutarsızlık, manik ve depresif ataklara neden olabilir. Özellikle, bipolar bozukluk amigdala aktivitesindeki ve çeşitli beyin bölgelerinde küresel ağ iletişimindeki eksiklikle ilişkilendirilir (4). Nörofonksiyonel ve nöropatolojik çalışmalardan elde edilen veriler, duyguların düzenlenmesindeki en önemli yapı olarak amigdalayı işaret etmektedir. Amigdalanın yapısındaki hacimsel ve fonksiyonel değişiklikleri anlamak, önemli bir duygudurum bozukluğu olan bipolar bozukluğu anlamamızı sağlayacaktır.

Son yıllarda yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta prefrontal korteks, striatum, talamus ve amigdalanın birbirleri ile bağlantılı oldukları ve ön limbik bölgenin disfonksiyonu iddia edilmiştir (127–131). Amigdala medial lateral lobta yer alan, duygudurum düzenlenmesiyle ilişkili çok önemli bir yapıdır. Amigdala hasarlanması sonucu bellekte, duygudurum dışı vurumunda ve öğrenmede bozukluklar görülebilmektedir (132). Anormal aktivasyonu gösteren fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler de dahil olmak üzere çeşitli kanıtlar, amigdalanın bipolar bozukluk hastalığının patofizyolojisine dahil olduğunu göstermiştir (135). Bununla birlikte, bipolar bozuklukta bu beyin bölgesinin yapısal beyin görüntüleme çalışmaları tutarsız bulgular ortaya koymuştur. Genel olarak bakıldığında amigdalanın yapısındaki anormallikleri anlamak bipolar bozukluk patofizyolojisini anlamamıza katkısı sağlayacaktır.

Çalışmamızdan elde edilen sağ amigdala ve sol amigdala hacim ve metabolizma değerlerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,001$). Buna göre çalışma gruplarının sağ amigdala ve sol amigdala hacim değerleri kontrol grubundan yüksek bulundu. Olgularımızın glikoz metabolizmaları, z skorlarıyla kıyaslandığında sağ amigdala ve sol amigdalanın glikoz metabolizmalarında anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür (Sağ amigdala uptake için $p=0,005$, Sol amigdala uptake için $p=0,001$). Bu verilere göre bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol gruplarına göre amigdala hacim ve fonksiyonel aktivitesinin arttığını görüyoruz. Amigdala hacim ve metabolizmaları arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Son dönemde bipolar bozukluk tanılı hastalarda amigdalanın hacmine yönelik yapılan çalışmalarda erişkinlerde amigdala hacmi yüksek bulunmuştur (132,136–138). Monkul ve arkadaşlarının yayınladığı makalede amigdala hacmindeki büyümenin bipolar bozukluk için karakteristik bir bulgu olacağını iddia etmişlerdir (136). Frangou'nun bipolar bozuklukta beyin yapısal işlevlerinin incelediği çalışmada bilateral amigdala hacminde artış olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızı da destekler niteliktedir (137). Brambilla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bipolar bozuklukta amigdala hacimleri büyük bulunmuştur (197). Altshuler ve arkadaşlarının yaptığı bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarındaki görüntüleme çalışmasında, amigdala hacmi her iki hastalık içinde yüksek bulunmuştur (73).

Bizim çalışmamız ve bu çalışmaların aksine, Blumberg ve arkadaşları (2003), erişkin bipolar bozukluk hastalarında yaptığı yapısal MRG çalışmasında, kontrol grubuna oranla daha düşük hacimli amigdala saptamışlardır (139). Yapılan başka bir çalışmada ise erişkin bipolar bozukluk hastalarında kontrollere oranla daha düşük hacimli sol amigdala hacimleri tespit edilmiştir (140). Son yıllarda bipolar bozuklukta amigdalayı inceleyen çalışmalarda çocuk ve ergenlerde düşük amigdala hacmi görülürken (131) yetişkinlerde büyümüş amigdala hacmi gösterilmiştir (138). Pfeifer ve arkadaşlarının yayınladığı meta analiz çalışmasında; bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere oranla daha düşük amigdala hacmi bulunurken, bipolar bozukluğu olan yetişkinlerde sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır (132). Erişkin ve çocuk bipolar bozukluk hastalarındaki amigdala hacimlerinin farklı olmasının sebeplerinden biri; bipolar bozukluğu olan erişkinlerde amigdala hacimleri, çocuklukta daha küçük amigdalaya sahip olmalarına kompensatuvar bir tepki olarak, artmış kan akımı ya da hipertrofi gibi mekanizmalar aracılığıyla büyümesi olabilir (141,142).

18 FDG PET/BT çalışmaları, beyindeki bölgesel varyasyonların metabolik aktiviteleri hakkında bilgi verir ve böylece psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezi hakkında daha fazla bilgi sahibi olabiliriz. Bununla birlikte, psikiyatrik hastalarda az sayıda PET çalışması yapılmıştır. Bipolar bozuklukta yapılan pet çalışmalarının incelendiğinde; erişkin bipolar bozukluk çalışmasında yapılan çalışmalarda genişlemiş amigdala hacmine sekonder olarak amigdala metabolizmasında ve kan akımında artış görülmüştür. Mah ve arkadaşlarının bipolar bozukluk depresif dönem hastalarında 18

FDG/PET ile yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer olarak amigdala metabolizmasını kontrol gruplarına oranla daha yüksek bulmuşlardır (198). Bizim çalışmamız ötimik dönemdeki hastaları incelerken bu çalışmada depresif dönem incelenmiştir ve benzer sonuçlar alınmıştır. Drevets ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da genişlemiş amigdalayla beraber, amigdala ve temporal loblarda artmış kan akımı ve glukoz metabolizması bildirmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Hilary ve arkadaşlarının bipolar bozukluk PET çalışmasında manik duruma bağlı artmış sol dorsal ön singulatta ve kaudatın sol başında ve amigdalada hiperaktivite artışı bildirmiştir (199). PET çalışmalarına benzer olarak fMRI çalışmaların da hem mani, hem depresyon hem de remisyondaki bipolar bozukluk hastalarında amigdala aktivitesinde artış gösterilmiştir (135,200–202).

Al Mousawi ve arkadaşlarının bipolar bozukluk manik dönemde yapılan PET çalışmasında sol amigdalada kontrol grubuna oranla daha düşük glikoz metabolizması bildirmişlerdir (203). Ayrıca duygusal olarak ağır uyaranların işlenmesi sonucunda, fMRI çalışmaları amigdalanın aşırı aktive olduğunu gösterdi (204,205). Bu aşırı aktivasyonun amigdala ve frontotemporal kortikal bölgeler arasındaki bağlantıyı bozduğu gösterilmiştir (206,207). Bu sonuçlar amigdaladaki genişlemeye sekonder olarak bipolar bozukluktaki hastalarda duygu modülasyonu sırasında amigdalada hiperaktivasyon olduğu ve metabolizmasının arttığını göstermektedir (208). Bipolar bozukluktaki bu farklı anormal bulgular, frontolimbik sistemin yapısal ve fonksiyonel anormallikleriyle ilişkili olabileceği gibi aynı zamanda hastaların ilaç kullanımına da bağlı gelişebilir.

Bulbus olfactorius ve amigdala arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, bulbosektominin, davranışsal tepkileri modüle etmekten sorumlu kortikal-hipokampal-amigdalar devrede disfonksiyona neden olduğunu bildirdiler. Diğer yandan bulbosektemili kemirgenlerde düzenli antidepresan uygulamasından sonra depresif semptomların azaldığını gördüler ve bunu depresyon için bir model olacağını savundular (209).

Çalışmamızda bulbus olfactorius ve amigdala arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman amigdala ve bulbus olfactorius hacimleri arasında doğru korelasyon vardır. Bulbus olfactorius hacmindeki artış amigdala hacminde artışa neden olmaktadır ve bunun tersi de mümkündür. Sağ ve sol amigdala metabolizması, sağ bulbus olfactorius metabolizmasıyla pozitif koreleydi. Aynı zamanda sağ ve sol bulbus olfactorius hacmi

arttıkça sağ amigdala metabolizması da anlamlı şekilde artmıştı. Sağ amigdala ile sol amigdala hacim ve metabolizması koreleyken, sağ ve sol bulbus olfactorius metabolizması ve hacimleri de korele bulunmuştur. Bu veriler bize yukarıda bahsettiğimiz amigdala ve bulbus olfactorius arasındaki yakın ve güçlü ilişkiyi doğrulamaktadır. Sonuç olarak bipolar bozukluğu olan hastalarda amigdala ve bulbus olfactorius etkilenmektedir. Dolayısıyla bu iki önemli yapı bipolar bozukluk etyopatogenezinin primer sorumlu olabilir. Bu sonuçların değerlendirilmesi için hastalığın manik, depresif ve ötimik dönemlerinde değerlendirildiği çalışmalara da ihtiyaç vardır. Ayrıca sonuçlar bipolar bozukluk etyolojisinden sorumlu olan amigdalayla bu kadar bağlantılı olan bulbus olfactoriusunda bipolar bozukluk etyopatogenezinde yer aldığını savunduğumuz tezimizi doğrular niteliktedir.

Yaş ile sağ amigdala volümü arasında doğru korelasyon varken, sağ ve sol amigdala metabolizması arasında ters korelasyon görülmektedir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol amigdala hacimleriyle yaş arasında doğru korelasyon saptanmıştır (210). Yaşla bulbus olfactorius arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Olgularımızın hastalık süreleri arttıkça ile amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında herhangi bir değişkenlik olmadığı görülmüştür. Bulbus olfactoriusun toplam hastalık süresi ve yaştan etkilenmediğini görüyoruz. Bunun bir nedeni de olgu grubumuzu 18-35 yaş arasında tutmamız ve yaşlı popülasyonu çalışmamıza katmamamız olabilir.

Medial amigdala cinsel davranışlar üzerinde kilit bir role sahiptir (211). Aynı zamanda bu bölgede androjen reseptörleri mevcuttur. Erkek cinsel davranışı, medial amigdala yapısındaki testosteronla indüklenirken (212), androjen reseptör blokajıyla da inhibe edilir (213). Ancak doğrudan amigdalaya verilen testosteronun, karşıda çiftleşmek için koku salgılayan bir dişi olmayınca işe yaramadığı görülmüştür. Bu da bulbus olfactoriusun cinsel davranışlarda ki önemini göstermektedir (214). Bu bilgiler bize cinsel davranış için etkin rolü olan koku alma bilgisinin, medial amigdalada işlendiğini göstermektedir (215). Olgularımızın cinselliğin niteliği, sıklıklığı doyumunu ve cinsellikten kaçınma davranışının amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları açısından incelendiğinde; sol amigdala metabolizması ve cinsel ilişkide sıklık arasında pozitif korelasyon bulundu. Daha sık cinsel ilişkide bulunan bireylerin sol amigdala metabolizmasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu veri amigdalanın bipolar

bozuklukta cinsel istek düzenlenmesinde görev aldığını desteklemektedir. Cinsellikten kaçınma ve cinsellik doyumunu ile bulbus olfactorius ve amigdala metabolizması arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni cinsel ölçeğin hastanın beyanına dayalı olması, Türk toplumunda cinsellik hakkında konuşmaktan kaçınma, cinsel sorunlarını gizlemenin çok sık görülmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmanın hastaların ötimik döneminde yapılması, genelde cinsel isteğin arttığı mani dönemi ve cinsel istegin azaldığı depresyon dönemlerinin dışlama kriteri olması da başka bir neden olabilir.

Anksiyete ve korku duygularının oluşmasında primer suçlanan beyin bölgesi amigdala olmuştur. Amigdala hasarında organizma korku uyaranlarının farketmede yetersiz kalır. Anksiyete bozukluklarında amigdalanın aşırı uyarıldığı gözlemlenmiştir (216). Biz çalışmamızda HAM-A skorlarıyla amigdala ve bulbus olfactorius metbolizması arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Bunun nedeni hasta sayımızın 26 kişiyle sınırlı olması ve HAM-A ölçeğinin hastanın beyanına dayalı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda eğitim durumu, manik atak sayısı, depresif atak sayısı, suikid girişimi ve psikotik atak varlığıyla amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Bunun nedeni görece genç hastaları dahil etmemiz ve yaş aralığımızın dar olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hastaların farklı farmakolojik tedaviler alırken değerlendirilmiş olmaları, olgu sayısının görece az olması gösterilebilir. Ayrıca olgu grubumuz sadece ötimik dönemdeki hastalardan alınmış olup, aynı olgu grubunun depresif ve manik dönemde incelenmemesi kısıtlılıklarımızdan biridir.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bipolar bozuklukta, bulbus olfactorius hacim ve glukoz metabolizmasının ölçümü ve amigdalayla ilişkisinin inceleyen ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızdan elde edilen veriler bipolar bozukluğun etyopatogenezi daha iyi anlamak, bulbus olfactorius ve amigdaladaki yapısal ve fonksiyonel değişimlerin bipolar bozuklukta etkisini göstermesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇ

Kliniğimizde yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlar saptanmıştır; bipolar bozukluk tanılı olgu grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında, bulbus olfactorius hacim ve metabolizması ve amigdala hacim ve metabolizması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bipolar bozukluk tanılı olgu gruplarımızda kontrol grubuna göre bulbus olfactorius hacmi azalmıştır. Olgu grubumuzda bulbus olfactorius glukoz metabolizması kontrol grubuna oranla artmıştır. Olgu grubumuzda amigdala hacmi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Olgu grubumuzda amigdala glukoz metabolizması sağlıklı kontrollere göre artmıştır.

Olgularımızın korelasyon sonuçlarına bakıldığı zaman; bulbus olfactorius metabolizmalarıyla, hacimleri arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Amigdala hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon yoktu. Amigdala ve bulbus olfactorius hacimleri arasında doğru korelasyon vardır. Sağ ve sol amigdala metabolizması, sağ bulbus olfactorius metabolizmasıyla pozitif koreleydi. Sağ ve sol bulbus olfactorius hacmiyle sağ amigdala metabolizması da pozitif koreleydi. Sağ amigdala ile sol amigdala hacimleri doğru koreleydi. Sağ amigdala ile sol amigdala metabolizmaları doğru koreleydi. Sağ ile sol bulbus olfactorius hacimleri doğru koreleydi. Sağ ile sol bulbus olfactorius metabolizmaları doğru koreleydi. Yaş ile sağ amigdala volümü arasında doğru korelasyon varken, sağ ve sol amigdala metabolizması ile ters koreleydi. Yaşla bulbus olfactorius arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Olguların eğitim durumuyla, amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmadı. Olguların hastalık süreleriyle, amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmadı. Olguların geçmişteki manik ve depresif atak sayıları, psikotik atak varlığı, hastanede yatara tedavi görme ve suicid girişimi sayılarıyla, amigdala ve bulbus olfactorius hacim ve metabolizmaları arasında korelasyon saptanmadı.

Olgularımızın cinselliğin niteliği, sıklıklığı doyumu ve cinsellikten kaçınma davranışının amigdala ve bulbus olfactorius hacim metabolizmaları açısından incelendiğinde; sol amigdala metabolizması ve cinsel ilişki sıklığı arasında pozitif korelasyon bulundu.

Çalışmamıza ek olarak ve literatüre katkısı olacağından; bipolar bozukluğun depresif ve mani döneminde de bulbus olfactorius metabolizmasının incelenmesi gerekmektedir. Bipolar bozukluğu daha iyi anlamamız için daha çok PET çalışmasının yapılması gerekmektedir. Daha geniş hasta grubu ve daha geniş yaş aralığında da bizim çalışmamızın tekrarlanması literatüre katkı sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord.* 2012;14:313-325.
2. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord.* 2011;132:344-355.
3. Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH. Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. In: *Seminars in Clinical Neuropsychiatry.* ; 2002:243-254.
4. Spielberg JM, Beall EB, Hulvershorn LA, Altinay M, Karne H, Anand A. Resting state brain network disturbances related to hypomania and depression in medication-free bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:3016-3024.
5. Sah P, Faber ESL, Lopez de Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev.* 2003;83:803-834.
6. McGaugh JL. Amygdala: role in modulation of memory storage. *amygdala A Funct Anal.* Published online 2000.
7. Gottfried JA. Smell: central nervous processing. In: *Taste and Smell.* Karger Publishers; 2006:44-69.
8. Carmichael ST, Clugnet M, Price JL. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 1994;346:403-434.
9. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry.*; 2015.
10. Çuhadar D. Bipolar bozukluğu olan hastalarda işlevsellik düzeyi ve içselleştirilmiş damgalama arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2013;2:230-246.
11. Öztürk MO, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları.* 14th ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2016.

12. Güler Ö, Altınbaş K, Selvi Y, Aydın M. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. In: 1st ed. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2019:51-71.
13. YAZICI MO. Duygudurum Bozuklukları: Kavram ve Tarihçe. Türkiye Klin J Intern Med Sci. 2007;3:1-4.
14. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. Published online 2003:469-470.
15. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford University Press; 2007.
16. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanısall ve sayımsal elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviri Ed Köroğlu E Ankara Hekimler Yayın Birliği. Published online 2013.
17. Köroğlu Ertuğrul. Klinik Psikiyatri. In: 2nd ed. Hekimler Yayın Birliği; 2015:139-171.
18. Karamustafalıoğlu N, Tomruk NB, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları/Gender differences in bipolar disorder and treatment implications. Anadolu Psikiyatr Derg. 2004;5:28-36.
19. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. Brazilian J Psychiatry. 2015;37:155-161.
20. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:543-552.
21. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Tanık FA, et al. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. Turk Psikiyatr Derg. 2012;23:149-160.
22. Hirschfeld R, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64:161-174.
23. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions–III. J Psychiatr Res. 2017;84:310-317.
24. Uğur Müfit. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyumu. In: Uğur M, Balcıoğlu İ, Kocabaşoğlu N, eds. *Psikiyatrik Bozuklukların*

Epidemiyolojisi. ; 2008:59-84.

25. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, van Os J, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry*. 2005;162:257-262.
26. Patel NC, DelBello MP, Keck Jr PE, Strakowski SM. Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disord*. 2006;8:91-94.
27. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Vol 123. Wiley Online Library; 2003:48-58.
28. Stringaris A, Youngstrom E. Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:609.
29. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet*. 2009;25:99-105.
30. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1654-1662.
31. Özcan S, Abay E. Bipolar bozuklugun genetigi/Genetics of bipolar disorder. *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2004;5:163.
32. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta Neuropsychiatr*. 2000;12:69-72.
33. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116:41-49.
34. Janowsky D, Davis J, El-Yousef MK, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. 1972;300:632-635.
35. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin*. 2005;28:469-480.
36. Maripuu M, Wikgren M, Karling P, Adolfsson R, Norrback K-F. Hyper-and hypocortisolism in bipolar disorder-A beneficial influence of lithium on the HPA-axis? *J Affect Disord*. 2017;213:161-167.
37. Öztürk MO, Sağlığı UAR, Bozuklukları I. Yenilenmiş 11. Baskı, Ankara Tuna Matbaacılık San ve Tic AŞ. Published online 2008:337-415.
38. Işık E. Duygudurum Bozuklukları: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, İntihar.

Görsel Sanatlar Matbaacılık. Published online 2003:467-509.

39. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:7-10.
40. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro-and anti-inflammatory balance. *Brazilian J Psychiatry*. 2011;33:268-274.
41. Bezchlibnyk YB, Wang J, McQueen GM, Young LT. Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *J Neurochem*. 2001;79:826-834.
42. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261:139-143.
43. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1696-1709.
44. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1119-1133.
45. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74:15-25.
46. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*. 2015;6:331-336.
47. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2014;218:61-68.
48. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. In: Nobel Kitabevİ; 2008:337-427.
49. Johnson L, Lundström O, Åberg-Wistedt A, Mathé AA. Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disord*. 2003;5:129-137.
50. Emsell L, McDonald C. The structural neuroimaging of bipolar disorder. *Int Rev psychiatry*. 2009;21:297-313.
51. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin*. 2005;28:443-467.
52. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*. 1993;33:602-609.

53. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2001;35:313-322.
54. McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56:411-417.
55. Cerullo MA, Adler CM, Delbello MP, Strakowski SM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21:314-322.
56. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network—functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;150:727-735.
57. Benabarre A, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Martín F, Lomeña F, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:227-234.
58. Montgomery S, Cassano GB. *Management of Bipolar Disorder: Pocketbook*. CRC Press; 1996.
59. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
60. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. Published online 1995.
61. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA psychiatry*. 2013;70:931-939.
62. Tondo L, H Vazquez G, J Baldessarini R. Depression and mania in bipolar disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:353-358.
63. Shakibaei F, Alikhani M, Mahaki B, Sichani NK, Tabatabaei HD. The evaluation of mood condition among depressed adolescent students in Isfahan after 6 years. *Adv Biomed Res*. 2016;5.
64. Karamustafalıoğlu OK. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. Published online 2018.
65. Bozukluğu ŞSDEH. Köroğlu E, Güleç C, eds. Psikiyatr Temel Kitabı Ankara HYB Basın Yayın. Published online 2007:265-278.
66. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:293-302.

67. Benedetti F, Absinta M, Rocca MA, Radaelli D, Poletti S, Bernasconi A, et al. Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011;13:414-424.
68. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull.* 2007;33:893-904.
69. Krishnan KRR. *Brain Imaging in Clinical Psychiatry.* Dekker; 1997.
70. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett.* 2002;329:243-245.
71. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;52:93-100.
72. Lyoo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Compr Psychiatry.* 2002;43:361-368.
73. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000;48:147-162.
74. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13:833-857.
75. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry.* 2003;54:504-514.
76. Kara K, Akarsu S, Verim S. Neuroradiological Imaging Studies in Bipolar Disorder. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry.* 2012;5:1.
77. Xekardaki A, Giannakopoulos P, Haller S. White matter changes in bipolar disorder, Alzheimer disease, and mild cognitive impairment: New insights from DTI. *J Aging Res.* 2011;2011.
78. Vederine F-E, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2011;35:1820-1826.
79. Wessa M, Linke J. Emotional processing in bipolar disorder: behavioural and neuroimaging findings. *Int Rev psychiatry.* 2009;21:357-367.
80. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopulos C, Stoll AL, Lyoo IK, et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:450-458.

81. Monkul ES, Yildiz A, Soares JC. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamalari. *Türk Psikiyatr Derg.* 2004;15:138-147.
82. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, 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.
83. Mason GF, Sanacora G, Anand A, Epperson CN, Goddard AW, Rothman DL, et al. 304. Cortical GABA reduced in unipolar but not bipolar depression. *Biol Psychiatry.* 2000;47:S92.
84. Wang PW, Dieckmann N, Sailasuta N, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. 3 Tesla 1H-magnetic resonance spectroscopic measurements of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in bipolar disorder patients and healthy volunteers. In: *Biological psychiatry.*, NY 10010-1710 USA; 2002:197S-197S.
85. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, Sharan P. A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:334-343.
86. Culha AF, Osman O, Dogangün Y, Filiz K, Suna K, Kalkan ON, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99m Tc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258:144-151.
87. Güleç Cengiz, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı.* Hekimler Yayın Birliği, Ankara. Published online 1997:442.
88. Fahey FH. Positron emission tomography instrumentation. *Radiol Clin North Am.* 2001;39:919-929.
89. Maulard C, Housset M, Brunel P, Huart J, Ucla L, Rozec C, et al. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 1992;102:884-890.
90. Ter-Pogossian MM. The origins of positron emission tomography. In: *Seminars in Nuclear Medicine.* Elsevier; 1992:140-149.
91. Schöder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HWD. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1419-1437.
92. Katz SC, Shaha A. PET-associated incidental neoplasms of the thyroid. *J Am Coll Surg.* 2008;207:259-264.
93. Dierckx RAJO, Otte A, De Vries EFJ, Van Waarde A, Den Boer JA. *PET and SPECT in Psychiatry.* Springer; 2014.
94. Ziegler SI. Positron emission tomography: principles, technology, and recent developments. *Nucl Phys A.* 2005;752:679-687.

95. Kobayashi K, Bhargava P, Raja S, Nasser F, Al-Balas HA, Smith DD, et al. Image-guided biopsy: What the interventional radiologist needs to know about PET/CT. *Radiographics*. 2012;32:1483-1501.
96. Levin CS, Hoffman EJ. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Phys Med Biol*. 1999;44:781.
97. Çınaral F. FDG PET/BT Görüntülemeye insidental fokal tiroid uptake'nin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Published online 2009.
98. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*. 1995;36:1238-1248.
99. Krebs C, Akesson EJ, Weinberg J. *Lippincott's Illustrated Reviews Neuroscience*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health,; 2012.
100. Post RM. Does limbic system dysfunction play a role in affective illness. In: *The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders*. Raven Press New York; 1986:229-249.
101. Swenson R. Chapter 9-Limbic System. *Recuper el*. 2006;4.
102. Nöroanatomi DF. fonksiyonel nöroloji. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi. Published online 1990:58-59.
103. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96:157-168.
104. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:717-722.
105. Swanson LW, Petrovich GD. What is the amygdala? *Trends Neurosci*. 1998;21:323-331.
106. Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*. 2002;51:68-80.
107. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Rev*. 2003;41:88-123.
108. Alheid GF. Amygdala and extended amygdala. *rat Nerv Syst*. Published online 1995:495-578.
109. Pitkanen A. Connectivity of the rat amygdaloid complex. *amygdala, a Funct Anal*. Published online 2000.

110. Strakowski S. *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics*. Oxford University Press; 2012.
111. Yıldırım M. *Temel Nöroanatomi*. 4th ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.
112. Raymond C. Truex MBC. Human Neuroanatomy. Published online 1969:498-501.
113. Chapman WP, Schroeder HR, Geyer G, Brazier MAB, Fager C, Poppen JL, et al. Physiological evidence concerning importance of the amygdaloid nuclear region in the integration of circulatory function and emotion in man. *Science* (80-). Published online 1954.
114. GLOOR P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: facts and hypotheses. *Brain*. 1990;113:1673-1694.
115. Günsür D. Pediatrik yaş grubu primer idiyopatik parsiyel epilepsilerinde kantitatif manyetik rezonans görüntüleme ile amigdala volümlerinin değerlendirilmesi. Published online 2006.
116. Price L. The limbic region. II: The amygdaloid complex. *Integr Syst CNS*. 1987;1:279-388.
117. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry*. 2001;6:13-34.
118. Ambrosi E, Arciniegas DB, Madan A, Curtis KN, Patriquin MA, Jorge RE, et al. Insula and amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136:129-139.
119. Wei S, Geng H, Jiang X, Zhou Q, Chang M, Zhou Y, et al. Amygdala-prefrontal cortex resting-state functional connectivity varies with first depressive or manic episode in bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2017;641:51-55.
120. Liu H, Tang Y, Womer F, Fan G, Lu T, Driesen N, et al. Differentiating patterns of amygdala-frontal functional connectivity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull*. 2014;40:469-477.
121. Wesley MS, Manjula M, Thirthalli J. Interepisodic functioning in patients with bipolar disorder in remission. *Indian J Psychol Med*. 2018;40:52-60.
122. Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S. Abnormal reward system activation in mania. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:2217-2227.
123. Altshuler L, Bookheimer S, Townsend J, Proenza MA, Sabb F, Mintz J, et al. Regional brain changes in bipolar I depression: a functional magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disord*. 2008;10:708-717.
124. Blumberg HP, Donegan NH, Sanislow CA, Collins S, et al. Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;183:308-313.

125. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*. 2004;55:578-587.
126. Li G, Liu P, Andari E, Zhang A, Zhang K. The role of amygdala in patients with euthymic bipolar disorder during resting state. *Front psychiatry*. 2018;9:445.
127. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM, Cecil KM, Sax KW. The neuropathology of bipolar disease. *Bipolar Disord*. 2000;2:148-165.
128. Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7:393-403.
129. Caetano SC, Olvera RL, Glahn D, Fonseca M, Pliszka S, Soares JC. Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58:525-531.
130. 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.
131. DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2006;11:298-311.
132. Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler C, Delbello MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1289-1298.
133. Şentürk B. Bipolar tip I bozukluğu olan ergenlerde manyetik rezonans görüntüleme ile Amigdala hacimlerinin değerlendirilmesi. Published online 2009.
134. LeDoux JE. *The Emotional Brain* Simon Schuster. New York. 1996;384.
135. Altshuler L, Bookheimer S, Proenza MA, Townsend J, Sabb F, Firestone A, et al. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1211-1213.
136. Monkul ES, Özerdem A. Bipolar Bozuklukta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları. *Türk Psikiyatri Derg*. 2003;14:225-232.
137. Frangou S. The Maudsley bipolar disorder project. *Epilepsia*. 2005;46:19-25.
138. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:139-149.

139. 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.
140. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, et al. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1997;41:1-14.
141. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral E, Sweeney JA. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62:158-167.
142. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, Leung H-C, Skudlarski P, Lacadie C, et al. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1345-1347.
143. Foland-Ross LC, Brooks JO, Mintz J, Bartzokis G, Townsend J, Thompson PM, et al. Mood-state effects on amygdala volume in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;139:298-301.
144. Williams SK, Gilbey T, Barnett SC. Immunohistochemical studies of the cellular changes in the peripheral olfactory system after zinc sulfate nasal irrigation. *Neurochem Res*. 2004;29:891-901.
145. Dere F. *Nöroanatomi: Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı c. 3*. Nobel Tıp Kitabevi; 2000.
146. Yıldırım M. *Temel Nöroanatomi*. 1st ed.; 2000.
147. Patrick J. Lynch. wikipedia. Wikimedia Commons. Published 2006. https://tr.wikipedia.org/wiki/Olfaktör_bulbus
148. Martinez-Marcos A. On the organization of olfactory and vomeronasal cortices. *Prog Neurobiol*. 2009;87:21-30.
149. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2009;47:3.
150. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*. 2008;42:498-502.
151. Jouhanneau M, Szymanski LA, Keller M. Female puberty acceleration by male odour in mice: neural pathway and behavioural consequences. Published online 2014.
152. Szymanski LA, Keller M. Activation of the olfactory system in response to male odors in female prepubertal mice. *Behav Brain Res*. 2014;271:30-38.

153. Hughes GM, Teeling EC, Higgins DG. Loss of olfactory receptor function in hominin evolution. *PLoS One*. 2014;9:e84714.
154. Cameron EL. Olfactory perception in children. *World J Otorhinolaryngol neck Surg*. 2018;4:57-66.
155. Elsaesser R, Paysan J. The sense of smell, its signalling pathways, and the dichotomy of cilia and microvilli in olfactory sensory cells. *BMC Neurosci*. 2007;8:S1.
156. Gilad Y, Wiebe V, Przeworski M, Lancet D, Pääbo S. Loss of olfactory receptor genes coincides with the acquisition of full trichromatic vision in primates. *PLoS Biol*. 2004;2:e5.
157. Sarafoleanu C, Mella C, Georgescu M, Perederco C. The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution. *J Med Life*. 2009;2:196.
158. Pause BM. Processing of body odor signals by the human brain. *Chemosens Percept*. 2012;5:55-63.
159. Semin GR, De Groot JHB. The chemical bases of human sociality. *Trends Cogn Sci*. 2013;17:427-429.
160. Moberg PJ, Kamath V, Marchetto DM, Calkins ME, Doty RL, Hahn C-G, et al. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2014;40:50-59.
161. Schecklmann M, Schwenck C, Taurines R, Freitag C, Warnke A, Gerlach M, et al. A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *J Neural Transm*. 2013;120:121-130.
162. Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, et al. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2007;102:101-108.
163. Dudova I, Vodicka J, Havlovicova M, Sedlacek Z, Urbanek T, Hrdlicka M. Odor detection threshold, but not odor identification, is impaired in children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:333-340.
164. Von Der Heide R, Vyas G, Olson IR. The social network-network: size is predicted by brain structure and function in the amygdala and paralimbic regions. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9:1962-1972.
165. Bickart KC, Wright CI, Dautoff RJ, Dickerson BC, Barrett LF. Amygdala volume and social network size in humans. *Nat Neurosci*. 2011;14:163-164.
166. Gottfried JA, Zald DH. On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Res Rev*. 2005;50:287-304.

167. Zou L, Yang Z, Wang Y, Lui SSY, Chen A, Cheung EFC, et al. What does the nose know? Olfactory function predicts social network size in human. *Sci Rep*. 2016;6:1-6.
168. Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzmán R. Lower olfactory threshold during the ovulatory phase of the menstrual cycle. *Biol Psychol*. 2003;63:269-279.
169. Benton D. The influence of androstenol—a putative human pheromone—on mood throughout the menstrual cycle. *Biol Psychol*. 1982;15:249-256.
170. Grammer K. 5- α -androst-16en-3 α -on: a male pheromone? A brief report. *Ethol Sociobiol*. 1993;14:201-207.
171. Johnston RE, Müller-Schwarze D, Sorenson PW. *Advances in Chemical Signals in Vertebrates*. Springer Science & Business Media; 2012.
172. Ottaviano G, Marioni G, Frasson G, Zuccarello D, Marchese-Ragona R, Staffieri C, et al. Olfactory threshold for bourgeonal and sexual desire in young adult males. *Med Hypotheses*. 2015;84:437-441.
173. Ottaviano G, Zuccarello D, Frasson G, Scarpa B, Nardello E, Foresta C, et al. Olfactory sensitivity and sexual desire in young adult and elderly men: an introductory investigation. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:157-161.
174. Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One*. 2012;7:e33365.
175. Croy I, Bojanowski V, Hummel T. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security—a reanalysis of previously published data. *Biol Psychol*. 2013;92:292-294.
176. Yazici MK, Demir B, Tanriverdi N, Karaagaoglu E, Yolac P. Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyatr Derg*. 1998;9:114-117.
177. Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Standardization of Golombok-Rust sexual satisfaction inventory. *Türk Psikiyatr Derg*. 1993;4:83-88.
178. Brewer WJ, Wood SJ, McGorry PD, Francey SM, Phillips LJ, Yung AR, et al. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1790-1794.
179. Turetsky BI, Kamath V, Calkins ME, Brewer WJ, Wood SJ, Pantelis C, et al. Olfaction and schizophrenia clinical risk status: just the facts. *Schizophr Res*. 2012;139:260.

180. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol.* 1998;55:84-90.
181. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology.* 1988;38:1237.
182. Asal N, Muluk NB, Inal M, Şahan MH, Doğan A, Buturak SV. Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in psychotic patients and patients with anxiety disorder/depression. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2018;275:3017-3024.
183. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry.* 2002;52:253-264.
184. Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, et al. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience.* 2010;169:415-421.
185. Croy I, Hummel T. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol.* 2017;264:631-638.
186. Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:116-121.
187. Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 2001;35:271-277.
188. Ming G, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:223-250.
189. Lledo P-M, Valley M. Adult olfactory bulb neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8:a018945.
190. Mak GK, Enwere EK, Gregg C, Pakarainen T, Poutanen M, Huhtaniemi I, et al. Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain: possible role in mating behavior. *Nat Neurosci.* 2007;10:1003-1011.
191. Kopel H, Schechtman E, Groysman M, Mizrahi A. Enhanced synaptic integration of adult-born neurons in the olfactory bulb of lactating mothers. *J Neurosci.* 2012;32:7519-7527.
192. Naudin M, Atanasova B. Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:262-270.
193. Pouliot S, Jones-Gotman M. Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. *Neuropsychologia.* 2008;46:1124-1134.

194. Kazour F, Richa S, Char CA, Atanasova B, El-Hage W. Olfactory Memory in Depression: State and Trait Differences between Bipolar and Unipolar Disorders. *Brain Sci.* 2020;10:189.
195. Lahera G, Ruiz-Murugarren S, Fernández-Liria A, Saiz-Ruiz J, Buck BE, Penn DL. Relationship between olfactory function and social cognition in euthymic bipolar patients. *CNS Spectr.* 2016;21:53-59.
196. Hardy C, Rosedale M, Messinger JW, Kleinhaus K, Aujero N, Silva H, et al. Olfactory acuity is associated with mood and function in a pilot study of stable bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2012;14:109-117.
197. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2003;37:287-295.
198. Mah L, Zarate Jr CA, Singh J, Duan Y-F, Luckenbaugh DA, Manji HK, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biol Psychiatry.* 2007;61:765-775.
199. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, De Asis J, White T, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry.* 2000;48:1045-1052.
200. Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, Hommer RE, Berghorst LH, McClure EB, et al. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:8900-8905.
201. Kalmar JH, Wang F, Chepenik LG, Womer FY, Jones MM, Pittman B, et al. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:636-642.
202. Chen C, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011;13:1-15.
203. Al-Mousawi AH, Evans N, Ebmeier KP, Roeda D, Chaloner F, Ashcroft GW. Limbic dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry.* 1996;169:509-516.
204. Pavuluri MN, Passarotti A. Neural bases of emotional processing in pediatric bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:1381-1387.
205. Malhi GS, Lagopoulos J, Ward PB, Kumari V, Mitchell PB, Parker GB, et al. Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* 2004;19:741-754.
206. Rich BA, Fromm SJ, Berghorst LH, Dickstein DP, Brotman MA, Pine DS, et al. Neural connectivity in children with bipolar disorder: impairment in the face emotion processing circuit. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008;49:88-96.

207. Foland LC, Altshuler LL, Bookheimer SY, Eisenberger N, Townsend J, Thompson PM. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2008;162:27-37.
208. Brambilla P, Hatch JP, Soares JC. Limbic changes identified by imaging in bipolar patients. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10:505-509.
209. Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29:627-647.
210. Chen BK, Sassi R, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M, et al. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56:399-405.
211. Kondo Y, Arai Y. Functional association between the medial amygdala and the medial preoptic area in regulation of mating behavior in the male rat. *Physiol Behav*. 1995;57:69-73.
212. Bialy M, Sachs BD. Androgen implants in medial amygdala briefly maintain noncontact erection in castrated male rats. *Horm Behav*. 2002;42:345-355.
213. Bialy M, Nikolaev-Diak A, Kalata U, Nikolaev E. Blockade of androgen receptor in the medial amygdala inhibits noncontact erections in male rats. *Physiol Behav*. 2011;103:295-301.
214. Kondo Y, Sachs BD, Sakuma Y. Importance of the medial amygdala in rat penile erection evoked by remote stimuli from estrous females. *Behav Brain Res*. 1997;88:153-160.
215. Iovino M, Messana T, Iovino E, De Pergola G, Guastamacchia E, Giagulli VA, et al. Neuroendocrine Mechanisms Involved in Male Sexual and Emotional Behavior. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets (Formerly Curr Drug Targets-Immune, Endocr Metab Disord)*. 2019;19:472-480.
216. Babaev O, Chatain CP, Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Exp Mol Med*. 2018;50:1-16.

8. EKLER

EK 1: Sosyodemografik Veri Formu

Tarih:

Dosya numarası:

İsim Soyisim:

Yaş:

Cinsiyet: K E

Medeni Durumu: Evli Bekar

Evli ise çocuk sayısı:

Eğitim Durumu: Eğitimsiz İlkokul Ortaokul Lise üniversite ve üzeri

İletişim Numarası: ve

Aktif kullandığı eli:

Eşlik eden psikiyatrik hastalığı ve öyküsü:

Geçmiş psikiyatrik hastalığı ve öyküsü:

Daha önce kaç kez manik atak gecirdiği:

Daha önce kaç kez depresif atak gecirdiği:

Daha önce psikotik semptomlarının varlığı:

Daha önce hastane yatış öyküsü(varsa sayısı):

Daha önce suicid girişimi öyküsü var mı ?:

Tedavi: duygudurum düzenleyici:

Diğer tedaviler :

Geçmişte ekt:

Sosyal desteği ne durumda? ÇOK İYİ

İYİ

ORTA

KÖTÜ

EK 2: Etik Kurul Onayı

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar bozukluk tanılı hastalarda, bulbus olfactorius ve amigdala hacim ve fonksiyonel aktivitesinin 18-FDG PET/BT ile incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	515

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Şengül Kocamer ŞAHİN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar bozukluk tanılı hastalarda, bulbus olfactorius ve amigdala hacim ve fonksiyonel aktivitesinin 18-FDG PET/BT ile incelenmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	515	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/515	Tarih: 05.02.2020
	Sorumlu Araştırmacısı Dr. Öğretim Üyesi Şengül Kocamer ŞAHİN olan "Bipolar bozukluk tanılı hastalarda, bulbus olfactorius ve amigdala hacim ve fonksiyonel aktivitesinin 18-FDG PET/BT ile incelenmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Muradiye NACAĞ	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐	ARAŞTIRMACI
Dr. Öğr. Üyesi Serkan GÜRGÜL	BIYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğ. Arş. Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emine Aybügen YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hasan KİCİKOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETİMİ	Gaziantep Anaokulu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 3: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

1. Anksiyeteli Mizaç: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite.

0: Yok

1: Hafif (Düzensiz olarak ortaya çıkar ve kısa sürer)

2: Orta (Daha kalıcı ve uzun sürelidir, hasta başa çıkmak için çok gayret sarfeder)

3: Şiddetli (Sürekli, hastanın hayatına egemen)

4: Çok şiddetli (Kişiyi inkapasite durumuna getirici)

2. Gerilim : Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri .kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

3. Korkular: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

4.Uykusuzluk: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku,doyurucu olmayan uyku, uyandığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece Korkuları.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

5.Entellektüel(Kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

6.Depresif Mizaç: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

7.Bedensel(Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

8.Somatik (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklılığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

9.Kardiyovasküler Semptomlar: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar,damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

10. Solunum Semptomları: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

11. Gastrointestinal Semptomlar : Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyguları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

12.Genitoüriner Semptomlar: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

13.Otonomik Semptomlar: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

4: Çok şiddetli

14. Görüşme Sırasındaki Davranış: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli 4: Çok şiddetli



EK 4: Golombok Cinsel Doyum Ölçeği

Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği

Erkek Formu

Aşağıda cinsel yaşamla ilgili sorular yer almaktadır. Her soru için "hiçbir zaman", "nadiren", "bazen", "çoğu zaman", "her zaman" şeklinde beş cevap şıkkı yer almaktadır. Sizden istenen kendi cinsel yaşamınızı göz önüne alarak soruları cevaplandırmanızdır.

Cevaplandırırken:

1. Her soruyu dikkatle okuyunuz.
2. Sorulan durumun **son zamanlarda** ne kadar sıklıkta ortaya çıktığını düşününüz.
3. Söz konusu durumun ne kadar sıklıkta ortaya çıktığına karar verdikten sonra, o seçeneğin altındaki parantezin içine [X] işareti koyarak cevabınızı belirtiniz.
4. Hiçbir soruyu cevapsız bırakmayınız.

Lütfen soruları içtenlikle ve dürüstçe cevaplandırmaya özen gösteriniz. Cevaplandırırken, başkalarının görüşlerini dikkate almadan, sadece kendi görüşünüzü belirtiniz.

	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
1. Haftada 2 defadan fazla cinsel birleşmede bulunur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Eşinize, cinsel ilişkinizle ilgili olarak, nelerden hoşlanıp nelerden hoşlanmadığınızı söyleyebilir misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Cinsel yönden kolay uyarılır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Cinsel ilişki sırasında boşalmak için henüz erken olduğunu düşünürseniz, boşalmayı geciktirebilir misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Eşinizle olan cinsel yaşamınızı tekdüze (monoton) buluyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Eşinizin cinsel organına dokunup, okşamaktan rahatsız olur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Eşiniz sizinle sevişmek istediğinde, tedirgin ve endişeli olur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Cinsel organınızın, eşinizin cinsel organına girmesinden zevk alır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Eşinize, cinsel ilişkinizle ilgili olarak nelerden hoşlanıp, nelerden hoşlanmadığınızı sorarmısınız?	☐	☐	☐	☐	☐

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
10. İlişki sırasında cinsel organınızın sertleşmediği olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Eşinizle olan cinsel ilişkinizde sevgi ve şefkatin eksik olduğunu hisseder misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Eşinizin, cinsel organınıza dokunup okşamasından zevk alır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Cinsel birleşme sırasında erken boşalmayı engelleyebilir misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Eşinizle sevişmekten kaçınır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Eşinizle olan cinsel ilişkinizi tatminkar buluyor musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Önsevişme (öpme, okşama gibi) sırasında cinsel organınızın sertleştiği olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Bir hafta boyunca cinsel ilişkide bulunmadığınız olur mu? (hastalık gibi nedenler dışında)	☐	☐	☐	☐	☐
18. Eşinizle karşılıklı mastürbasyon yapmaktan (kendinizi tatmin etmekten) zevk alır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Eşinizle sevişmek istediğinizde, ilişkiyi siz başlatır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Eşinizin sizi sevip okşamasından hoşlanır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
21. İsteddiğiniz kadar sık cinsel ilişkide bulunur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
22. Eşinizle sevişmeyi reddettiğiniz olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
23. Cinsel birleşme sırasında, cinsel organınızın sertliğini kaybettiği olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
24. Cinsel organınız, eşinizin cinsel organına girer girmez istemeden boşaldığınız olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
25. Eşinize sarılıp, vücudunu okşamaktan zevk alırmısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
26. Cinsel yaşama karşı ilgisizlik duyarmısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
27. Cinsel organınız eşinizin cinsel organına girmek üzereyken, istemeden boşaldığınız olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
28. Sevişme sırasında yaptıklarınızdan tiksinti duyar mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐

Kadın Formu

Aşağıda cinsel yaşamla ilgili sorular yer almaktadır. Her soru için "hiçbir zaman", "nadiren", "çoğu zaman", "her zaman" şeklinde beş cevap şıkkı yer almaktadır. Sizden istenen kendi cinsel yaşamınızı göz önüne alarak soruları cevaplandırmanızdır.

Cevaplandırırken:

1. Her soruyu dikkatle okuyunuz.
2. Sorulan durumun **son zamanlarda** ne kadar sıklıkta ortaya çıktığını düşününüz.
3. Söz konusu durumun ne kadar sıklıkta ortaya çıktığına karar verdikten sonra, o seçeneğin altındaki parantezin içine [X] işareti koyarak cevabınızı belirtiniz.
4. Hiçbir soruyu cevapsız bırakmayınız.

Lütfen soruları içtenlikle ve dürüstçe cevaplandırmaya özen gösteriniz. Cevaplandırırken, başkalarının görüşlerini dikkate almadan sadece kendi görüşünüzü belirtiniz.

Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği

	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
1. Cinsel yaşama karşı ilgisizlik duyar mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Eşinize, cinsel ilişkinizle ilgili olarak nelerden hoşlanıp, nelerden hoşlanmadığınızı sorar mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Bir hafta boyunca cinsel ilişkide bulunmadığınız olur mu? (adet günleri, hastalık gibi nedenler dışında)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Cinsel yönden kolaylıkla uyarılır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Sizce, sizin ve eşinizin önsevişmeye (öpme, okşama gibi) ayırdığınız zaman yeterli mi?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Kendi cinsel organınızın, eşinizin cinsel organının giremeyeceği kadar dar olduğunu düşünür müsünüz?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Eşinizle sevişmekten kaçınırmısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Cinsel ilişki sırasında doyuma (orgazma) ulaşabilir mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Eşinize sarılıp, vücudunu okşamaktan zevk alırmısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Eşinizle olan cinsel ilişkinizi tatminkâr bulur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Gerekirse rahatsızlık ve acı duymaksızın, parmağınızı cinsel organınızın içine sokabilir misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Eşinizin cinsel organına dokunup, okşamaktan rahatsız olur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Eşiniz sizinle sevişmek istediğinde, rahatsız olur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐

	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
14. Sizin için doyuma (orgazma) ulaşmanın mümkün olmadığını düşünür müsünüz?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Haftada 2 defadan fazla cinsel birleşimde bulunur musunuz?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Eşinize, cinsel ilişkinizle ilgili olarak, nelerden hoşlanıp, nelerden hoşlanmadığınızı söyleyebilir misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Eşinizin cinsel organı, sizin cinsel organınıza rahatsızlık vermeden girebilir mi?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Eşinizle olan cinsel ilişkinizde sevgi ve şefkatin eksik olduğunu hisseder misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Eşinizin cinsel organınıza dokunup okşamasından zevk alırmısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Eşinizle sevişmeyi reddettiğiniz olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
21. Önsevişme sırasında eşiniz bızırınızı (klitoris) uyardığında doyuma (orgazm) ulaşabilir misiniz?	☐	☐	☐	☐	☐
22. Sevişme boyunca, sadece cinsel birleşme için ayrılan süre sizin için yeterli mi?	☐	☐	☐	☐	☐
23. Sevişme sırasında yaptıklarınızdan tiksinti duyar mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
24. Kendi cinsel organınızın, eşinizin cinsel organının derine girmesini engelleyecek kadar dar olduğunu düşünür müsünüz?	☐	☐	☐	☐	☐
25. Eşinizin sizi sevip okşamasından hoşlanır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
26. Sevişme sırasında cinsel organınızda ıslaklık olur mu?	☐	☐	☐	☐	☐
27. Cinsel birleşme anından hoşlanır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐
28. Cinsel birleşme anında doyuma (orgazma) ulaşır mısınız?	☐	☐	☐	☐	☐

EK 5: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Erişkin bipolar bozukluk tanılı hastalarda bulbus olfactorius ve amigdala hacim ve fonksiyonel aktivitesinin 18-FDG PET/BT ile değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması”

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18-35 yaş arasında olup, bipolar bozukluk tanısıyla psikiyatri AD’da takip ediliyor ve tedavi alıyormanız gerekir.

NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz belgenin devamındaki formları doldurmanız ve kranial 18-FDG PET/BT incelemesi yapılması gerekmektedir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma _____ ile _____ ilgili olarak..... sizin sorumluluklarınızdır (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kalındığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, ilaç kutularını getirme, vb.). Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 52'dir.(26 hasta 26 sağlıklı kontrol)

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ortalama 4 haftadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar: Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlanması söz konusu değildir; ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir. Yapılan işlemler yalnızca araştırma amaçlıdır ve doğrudan yarar görme veya tedavinin seyrinin doğrudan değiştirilmesi beklenmemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çalışmada yapılacak olan 18-FDG PET/BT incelemesinde minimal olarak radyasyona maruz kalmaktasınız. Alerji riski yoktur. Yan etkisi bulunmamaktadır.

6 saat boyunca hamile ve küçük çocuklardan uzak durmanız gerekmektedir.

GEBELİK

Gebeler çalışmaya dahil edilmeyecektir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç veya besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya

tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir).

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0536 481 53 59 no.lu telefondan Dr. Muhammet Sancaktara başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Birimi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI	DR MUHAMMET SANCAKTAR	
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

