

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARIN
YÜKSEK RİSKLİ ÇOCUKLARINDA
KARŞILAŞTIRMALI NÖROGÖRÜNTÜLEME
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR
DTI ÇALIŞMASI**

DR. ALİ MERT BEŞENEK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2017

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARIN
YÜKSEK RİSKLİ ÇOCUKLARINDA
KARŞILAŞTIRMALI NÖROGÖRÜNTÜLEME
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR
DTI ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. Ali Mert BEŞENEK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neslihan EMİROĞLU

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	VIII
TEŞEKKÜRLER.....	XI
ARAŞTIRMANIN ÖZETİ.....	XIII
ABSTRACT.....	XV
BÖLÜM 1: GİRİŞ VE ARAŞTIRMANIN AMACI.....	1
Problemin Tanım ve Önemi.....	1
Araştırmanın Amacı.....	3
Araştırmanın Hipotezleri.....	4
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER.....	6
Bipolar Bozukluk Tanımı ve Sınıflandırılması.....	6
Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri.....	9
Erişkinlik Öncesi Dönemde Bipolar Bozukluk ve Özellikleri.....	13
Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi.....	15
Bipolar Bozukluğun Nörobiyolojisi.....	17
Bipolar Bozukluğun Patofizyolojisinde Psikososyal Etmenler.....	20
Bipolar Bozukluğun Nöroanatomi.....	21
Bipolar Bozuklukta Yapısal / Gri Cevher Değişiklikleri.....	22
Bipolar Bozuklukta Beyaz Cevher Değişiklikleri.....	24
Bipolar Bozuklukta Fonksiyonel Beyin Değişiklikleri.....	26
Bipolar Bozuklukta Risk Kavramı.....	28
BAR Ölçütleri.....	30
Bipolar Bozukluk Risk Grubunda Gri Cevher Değişiklikleri.....	32
Bipolar Bozukluk Risk Grubunda Beyaz Cevher Değişiklikleri.....	33

BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
Araştırmanın Tipi.....	34
Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	34
Araştırmanın Örneklemi.....	34
Yüksek Riskli Olgular.....	34
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu.....	35
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu.....	35
Sağlıklı Kontrol Grubu.....	35
Yüksek Risk Grubu Olarak Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri.....	36
Sağlıklı Gönüllü Olarak Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri.....	36
Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri.....	37
Araştırmanın Yöntemi.....	37
Klinik Veri Toplama Araçları.....	38
Radyolojik Veri Toplama Araçları.....	41
İstatistiksel Analiz.....	42
Sosyodemografik ve Klinik Verileri İstatistiksel Analizi.....	42
Difüzyon Tensör Görüntüleme Verilerinin İstatistiksel Analizi.....	43
Araştırmanın Değişkenleri.....	43
BÖLÜM 4: BULGULAR.....	44
Sosyodemografik Özellikler.....	44
Psikiyatrik Özellikler.....	61
Nörogörüntüleme Özellikleri.....	72
BÖLÜM 5: TARTIŞMA.....	86
Araştırmanın Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	86
Araştırmanın Kısıtlılıkları.....	97
BÖLÜM 6: SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99
BÖLÜM 7: KAYNAKLAR.....	100
BÖLÜM 8: EKLER.....	124

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Bazı önemli beyin bölgeleri ve işlevleri

Tablo 2: Bipolar Bozukluk'ta yapılan yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında sıkça saptanan bulgular

Tablo 3: Grupların yaş özellikleri

Tablo 4 ve 5: Grupların yaş özelliklerinin normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Tablo 6: Grupların yaş ortalamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tablo 7: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde yaş ortalamaları açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 8: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde yaş ortalamaları açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 9: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde cinsiyet açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 10: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde cinsiyet açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 11: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı ve gruplar halinde eğitim durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 12: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde eğitim durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 13: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde okul başarısı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 14: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde okul başarısı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 15: Gruplar arası anne yaşının karşılaştırılmasında kullanılan One-way ANOVA sonrası uygulanan Post-hoc Bonferroni incelemesi

Tablo 16: Gruplar arası baba yaşının karşılaştırılmasında kullanılan One-way ANOVA sonrası uygulanan Post-hoc Bonferroni incelemesi

Tablo 17: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde annelerin çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 18: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde annelerin çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 19: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı ve gruplar halinde babaların çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 20: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde babaların çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 21: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde annelerin eğitim düzeyi açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 22: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde babaların eğitim düzeyi açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 23: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ebeveynlerin birliktelik durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 24: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ailenin algıladığı SED açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 25: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ailenin yaşadığı yer açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 26: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde hayat boyu sigara kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 27: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde şimdiki sigara kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 28: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde hayat boyu alkol kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 29: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde şimdiki alkol kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 30: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde el dominansı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 31: Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının Bipolar Bozukluk tanılı ebeveynler açısından karşılaştırılması

Tablo 32: Olguların 2. ve 3. derece akrabalarındaki psikiyatrik tanıların incelenmesi

Tablo 33: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde 2. ve 3. derece akrabalarda psikiyatrik hastalık tanısı bulunması açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 34: Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun, 2. ve 3. derece akrabalarda Bipolar Bozukluk tanısı bulunması açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 35: Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı anda mevcut olan tanıların incelenmesi

Tablo 36: Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı anda mevcut olan tanıların incelenmesi

Tablo 37: Etkilenmiş yüksek risk grubunun geçmiş dönemdeki ve şimdiki ilaç kullanım durumunun incelenmesi

Tablo 38: Etkilenmiş yüksek risk grubunun şimdiki dönemde kullandığı ilaçların incelenmesi

Tablo 39: Etkilenmiş yüksek risk grubunun geçmiş dönemde kullandığı ilaçların incelenmesi

Tablo 40: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde ruhsal travmaya maruz kalma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 41: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ruhsal travmaya maruz kalma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 42: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde fiziksel travmaya maruz kalma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 43 ve 44: Grupların CGAS puanlarının normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Tablo 45: Gruplar arası CGAS puanlarının karşılaştırılmasında kullanılan One-way ANOVA sonrası uygulanan Post-hoc Bonferroni incelemesi

Tablo 46: İritabilite ve/veya emosyonel labilite semptomu olan ve olmayan grupların CGAS puanlarının normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Tablo 47: Grupların ÇDDÖ, YMÖ, STAI-I ve STAI-II puanlarının normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Tablo 48: Gruplar arası ÇDDÖ puanlarının karşılaştırılmasında kullanılan Kruskal – Wallis analizi sonrası uygulanan Pair-wise karşılaştırmaların incelemesi

Tablo 49: Gruplar arası ÇDDÖ, YMÖ, STA-I ve STA-II puanlarının karşılaştırılması

Tablo 50: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Genu bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 51: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Genu bölgesinin ortalama difüzyon değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 52: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Splenium bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 53: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Splenium bölgesinin ortalama difüzyon değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 54: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Frontal Korteks bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 55: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Frontal Korteks bölgesinin ortalama difüzyon değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 56: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Anterior Singulat Korteks bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 57: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Anterior Singulat Korteks bölgesinin ortalama difüzyon değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 58: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Uncinate Fasikül'ün fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Tablo 59: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Uncinate Fasikül'ün ortalama difüzyon değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

KISALTMALAR

5-HT : Serotonin

AB : Anksiyete Bozukluğu

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

APA : Amerikan Psikoloji Birliği

ASK/aCC : Anterior singulat korteks/Anterior cingulate cortex

BAR : Bipolar at-risk

BB : Bipolar bozukluk

BD : Bipolar disorder

BIOS : Bipolar Offspring Study

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BPSS-P : Bipolar prodrom semptom görüşmesi ve ölçeği (Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective)

BTA : Başka türlü adlandırılmayan

CGAS: Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (Children's Global Assessment Scale)

COMT : Katekol-O-Metiltransferaz

CRH : Kortikotropin salgılatan hormon

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu

ÇDŞG-ŞY : Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-Lifetime Version (K-SADS-PL))

DA : Dopamin

DB : Davranım Bozukluğu

DDB : Duygudurum bozuklukları

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFK : Dorsolateral prefrontal korteks

DSM : Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DTI : Diffüzyon tensor görüntüleme

FA : Fractional anisotropy

fMRG/fMRI : Fonksiyonel beyin görüntüleme

HPA : Hipotalamopituitar aks

İFK : İnferior frontal korteks

KOKGB : Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

MDB : Majör Depresif Bozukluk

MD : Mean diffusivity (Ortalama diffüzyon)

MHPG : 3-metoksi-4hidroksifenilglükol

MRS : Manyetik rezonans spektroskopisi

NE : Norepinefrin

OD : Ortalama diffüzyon

OFK : Orbitofrontal korteks

OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk

PFK : Prefrontal korteks

PTSB : Posttravmatik Stres Bozukluğu

SCID : DSM-IV İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders)

SED : Sosyoekonomik düzey

SKG : Sağlıklı kontrol grubu

SPSS : The Statistical Package for Social Sciences

STAI : Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri

VLPFK : Ventrolateral prefrontal korteks

VMA : Vanilmandelik asit

YDDB: Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu

YM : Young Mani Derecelendirme lçeği

YRG : Yüksek risk grubu

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, gelişimime büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şahbal ARAS, Prof. Dr. Süha MİRAL, Prof. Dr. Aynur AKAY, Prof. Dr. Özlem GENCER, Doç. Dr. Burak BAYKARA, Doç. Dr. Taner GÜVENİR, Doç. Dr. Aylin ÖZBEK, Doç. Dr. Fatma VAROL TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Sevay ALŞEN GÜNEY, Uzm. Dr. Burcu SERİM DEMİRGÖREN'e ve bölümümüzün kurucusu olan değerli hocam Prof. Dr. Ayşen BAYKARA'ya,

Her zaman bana destek olan, bu tezin oluşumunun her aşamasında bana göstermiş olduğu yoğun destek, emek ve yardımları için minnettar olduğum ve her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Neslihan EMİROĞLU'na,

Bu çalışmanın hayata geçirilebilmesinde büyük rolü olan, liyezon ilişkisinde her türlü yardımı benden esirgemeyen hocam Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ'e,

Tez çalışmamın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan, bilimsel bakış açımı zenginleştiren değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM'e,

Nörogörüntüleme konusunda bilgilerini benimle paylaşan, analizleri sıkılmadan yapan ve süreçte desteğini hep hissettiğim Uzm. Dr. İnci Türkan YILMAZ'a,

Tez çalışmasını birlikte yürüttüğümüz, tezin oluşumunda büyük katkıları olan, çalışma azmi ve disipliniyle bilim dünyasında her zaman adını duyacağımı düşündüğüm meslektaşlarım Uzm. Dr. Güneş Şayan CAN ve Uzm. Dr. Gözde ULAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince zor anlarda desteklerini hep yanımda hissettiğim, her zaman yardımlarıyla beni yalnız bırakmayan çok değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Aybüke Tuğçe MUSTAN ve Dr. Begüm ŞAHBUDAK'a,

Tez sürecini birlikte yürüttüğümüz, yardımlarını esirgemeyen sevgili meslektaşım Dr. Beste Dila EREN'e,

Asistanlığım boyunca beraber çalışıp her zaman desteklerini aldığım değerli meslektaşlarım Damla, Dilay, Gonca, Yusuf, Eyaz, Enver, Mustafa Can, Murat, Ferhat, Deniz, Burçin, Barış, Önder, Pelin, Ayça, Merve, Didem, Bari, Berrin, Seçil, Serkan, Cansu,

Esra, Gökhan, Beste, Çağatay, Emin, Mustafa, Doğukan, Oğuzhan, Bahar, Ezgi ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Psikiyatri rotasyonum sırasında desteklerini ve yardımlarını her zaman hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Can CİMİLLİ, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN, Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM, Prof. Dr. Beyazıt YEMEZ, Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ, Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE, Prof. Dr. Elif ONUR AYSEVENER, Doç. Dr. Halis ULAŞ, Uzm. Dr. Tolga BİNBAY'a ve tüm psikiyatri asistanlarına,

Tezin istatistik analizi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet TOPUZOĞLU'na,

Çocuk nörolojisi rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Özel Eğitim Uzmanı Aysu ÖZCAN, Çocuk Gelişim Uzmanı Oya KASAPÇI, Ümit ŞAHİN, Sosyal Hizmet Uzmanı Tülin ASLANER, Sorumlu Hemşire Emel ÇEVİRİM, Psikolog Özge KARAKUŞ, hemşire arkadaşlarım Gülcan, Zeynep, Aysel ve Nurgül, anabilim dalı sekreterlerimiz Naciye ÖZEGEMEN ve Duygu ÖZBEK'e, poliklinik sekreterimiz Selcan ULUÇAY, Yasin KÜÇÜKÇAPRAZ'a, servis sekreterimiz Gülçin ALGÜLLER'e, arşiv sorumlumuz Ozan ŞAKAR'a ve tüm çalışanlara,

Çalışmayı kabul edip çalışmaya katılan tüm çocuk ve ailelerine,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, tez sürecimde desteklerini esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım anneme, babama, anneannem ve dedeme çok teşekkür ederim.

A. Mert BEŞENEK

ARAŞTIRMANIN ÖZETİ

Amaç: Araştırmamızın birincil amacı ebeveynlerinden en az biri Bipolar Bozukluk tanısı almış olan çocukları yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler ile etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayırmak ve her iki gruptaki çocukları sağlıklı kontrol grubu ile nörogörüntüleme özellikleri açısından karşılaştırarak gruplar arası farkları ortaya koymaktır. İkincil amaç ise Bipolar Bozukluk açısından yüksek riskli çocuklarda nörogörüntüleme yöntemlerinin, hastalığın erken dönemde tanınabilmesini sağlayacak bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini saptamaktır.

Yöntem: Çalışmamıza 13-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenler alınmıştır. Bipolar Bozukluk tanısı almış ebeveyni olan çocuk ve ergenlerden; K-SADS-PL (Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli) ile şimdi ve/veya geçmişte hiçbir tanıyı karşılamayan 12 olgu etkilenmemiş yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bipolar Bozukluk tanısı almış ebeveyni olan çocuk ve ergenlerden; yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler (KSADS-PL) ile son 6 ay içinde madde/alkol kötüye kullanım ve bağımlılık, Bipolar Bozukluk (I ve II), Şizofreni, Sanrısız Bozukluk, Şizoaffektif Bozukluk, Şizofreniform Bozukluk ve Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanıları dışında bir psikiyatrik bozukluk semptom veya tanı öyküsü olan ve en az 3 aydır remisyonda olan (Depresif Bozukluk öyküsü olan bireylerde CDRS-R $\leq$ 54, Anksiyete Bozukluğu olan bireylerde STAI $<$ 39 ve Bipolar Bozukluk BTA öyküsü olan bireylerde CDRS-R $\leq$ 54 ve YMÖ $\leq$ 7 olmalıdır) 7 olgu ise etkilenmiş yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Anne, babalarında herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmayan çocuk ve ergenlerden K-SADS-PL ile şimdi ve/veya geçmişte hiçbir psikiyatrik tanıyı karşılamayan 13 olgu sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktadır. Tüm örneklem grubuna Diffüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) yöntemi uygulanarak nörogörüntüleme özellikleri toplanmıştır. DTI görüntülemesinde; Ortalama Diffüzyon (OD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) haritaları üzerinde, beyaz cevherde belirlenen noktalardan ROI (Region of Interest) yöntemi ile FA ve OD değerleri ölçülecektir. DTI ile ölçüm yapmayı planladığımız alanlar; frontal korteks, korpus kallosum genu-splenium, anterior singulat korteks ve uncinate fasikulus olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Etkilenmiş yüksek risk grubunda CGAS puanları; etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Corpus Callosum Genu ve

Splenium bölgesi, Frontal Korteks bölgesi ve Uncinate Fasikül'de ortalama difüzyon (OD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri açısından gruplar arasında farklılık bulunamazken; Anterior Singulat Korteks bölgesinde yüksek risk grubunun OD değerleri, sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır.

Sonuçlar: Yüksek risk grubunun Anterior Singulat Korteks bölgesinde saptanan yüksek OD değerleri, bu bölgedeki potansiyel bir hasarlanmayı gösteriyor olabilir. Araştırmamızda saptanan bulgular, Bipolar Prodromal dönemi için öngörücülerden olmaya adaydır; ancak tam olarak nörogörüntüleme sonuçlarının birer biyobelirteç olarak potansiyellerini ortaya koymak oldukça güçtür. Bu durumun genellenebilmesi için daha büyük örneklemli, uzunlamasına araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, difüzyon tensor görüntüleme, anterior singulat korteks, ortalama difüzyon

ABSTRACT

Aim: Primary objective of this study is; to distinguish the children with parents who are diagnosed with Bipolar Disorder (BD) as affected and un-affected via semi-structured clinical interviews, then to compare the neuroimaging features and to determine the differences between both groups and healthy controls. Secondary objective is to assess the usage potential of neuroimaging techniques as a bio-markers which would enable the disorder to be diagnosed at an early period.

Method: Children and adolescents of ages 13 to 18 are included in our study. Un-affected high risk group consists of 12 children and adolescents whose parents are diagnosed with BD and who don't meet any diagnostic criteria in K-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version) now and/or in the past. Affected high risk group consists of 7 children and adolescents whose parents are diagnosed with BD and have a psychiatric symptom or diagnosis in the last 6 months other than Substance/Alcohol Dependence or Abuse, Bipolar Disorder Type I or II, Schizophrenia, Delusional Disorder, Schizoaffective Disorder, Schizophreniform Disorder and Autistic Disorder and in remission period for minimum 3 months (for Major Depressive Disorder CDRS-R $\leq$ 54, Anxiety Disorder STAI $<$ 39 and Bipolar Disorder NOS CDRS-R $\leq$ 54 and YMRS $\leq$ 7). Healthy control group consists of 13 children and adolescents whose parents don't have any psychiatric disorder diagnose and who don't meet any diagnostic criteria in K-SADS-PL now and/or in the past. Neuro-imaging features will be gathered from both groups using DTI method. In diffusion tensor imaging; mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) values will be measured using region of interest (ROI) method from identified white matter areas on MD and FA maps. Regions we are planning to measure are; frontal cortex, genu - splenium of corpus callosum, anterior cingulate cortex and uncinate fasciculus.

Results: CGAS scores in affected high risk group were found lower compared to un-affected high risk group and healthy control group. No difference of fractional anisotropy (FA) or mean diffusivity (MD) values were found in Corpus Callosum Genu and Splenium area, Frontal Cortex area and Uncinate Fasciculus between groups; but MD values of Anterior Cingulate Cortex were significantly higher in high risk group compared to healthy control group.

Conclusion: Higher OD values found in the Anterior Cingulate Cortex area of high risk group may represent a possible cellular damage in that brain region. Results found in our study may be candidates to predict a possible Bipolar Prodromal phase; but it is really difficult to determine the potential of neuro-imaging findings as bio-markers. In order to be able to generalize this situation, there is a need for longitudinal researches with larger sample sizes.

Key Words: Bipolar disorder, diffusion tensor imaging, anterior cingulate cortex, mean diffusivity



BÖLÜM 1: GİRİŞ VE ARAŞTIRMANIN AMACI

Problemin Tanımı ve Önemi

Bipolar Bozukluk (BB) genel popülasyonun %0,6-2,4'ünü (1), çocuk ve ergenlerin %1,2'sini etkileyen (2) ciddi, tekrarlayıcı, yeti yitimine sebep olan ve bireyin kendisinde, ailesinde ve içinde bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. BB'un güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteçler bulunmamakta ve tanısı klinik yöntemlerle konmaktadır. Bu durum, hastalık başlangıcı ile BB tanısının konması arasında geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olmasına (3) ve hastaların %40 ile %70'inin yanlış tanı almasına (4) sebep olmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarla birlikte psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisine başlanabilmesinin önemi artarak vurgulanmaktadır.

Erken Başlangıçlı BB'un daha sık hospitalizasyon, madde kullanımı ve intiharı da içeren ağır prezentasyon ve sonuçları olmaktadır (5). Bu nedenle hastalığın erken belirteçlerini saptayabilmek çok önemlidir. BB'un erken dönemde saptanabilmesi ve biyolojik risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla farklı yüksek risk gruplarında (duygudurum bozuklukları akrabası [döl, kardeş, ikiz, ebeveyn], depresif bozukluk olan, eşikaltı manik belirtileri olan, siklotimik mizaç özellikleri olan, başka türlü adlandırılmayan BB tanılı gruplar) klinik, genetik, nörokognisyon ve nörogörüntüleme alanlarında çeşitli araştırmalar yapılmaktadır (6). Birinci derece akrabalarında BB öyküsü olması duygudurum bozukluğu gelişme riskini tek başına en fazla arttıran risk faktörüdür (7). Bir ebeveynde BB olması halinde çocuklarında BB oluşma riski %4-5 iken iki ebeveynde de BB bulunması halinde risk %14-35,8'dir (6). Bu nedenle BB olan ebeveynlerin çocuklarını değerlendirmek bize bu artmış risk grubundaki ilk anormallikleri ve incinebilirlik faktörlerini araştırma fırsatı vermektedir (7). Duffy ve arkadaşlarının BB tanılı hastaların çocuklarıyla yaptığı 15 yıllık izlem çalışmasında yüksek genetik risk grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda anksiyete, uyku, alkol/madde kullanım bozukluğu ve depresif bozukluk görüldüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada anksiyete bozukluğu ve alkol/madde kullanım bozukluğu tanısı almış yüksek genetik riskli grupta duygudurum bozukluğu gelişme riskinin 2,1 ve 2,4 kat artmış olduğu saptanmıştır (7, 8). Duygudurum Bozukluğu hastalarında DEHB (dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu) eştanısı %30-%90 arasında değişmektedir (9). Hatta bazı çalışmalarda DEHB'nin BB gelişmesinde bir prekürsör olabileceği belirtilmektedir (10).

Bipolar Bozukluk dahil bir çok psikiyatrik hastalıkta ve bu hastalıkların risk gruplarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında; yapısal Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme sonuçlarına kıyasla, beyaz cevherin mikro-yapısal özelliklerini daha hassas bir şekilde inceleme olanağı sağladığı için Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) kullanılmaya başlanmıştır (11). DTI'dan elde edilen en önemli veri; beyaz cevher yollarının myelinizasyonunu ve bütünlüğünü yansıtan Fraksiyonel Anizotropi (FA) değeridir. Düşük FA değerleri, beyaz cevheri oluşturan bölge ve yollardaki miyelin hasarını veya bağlantı bozukluklarını yansıtır olabilir. BB'un patofizyolojisini anlamak için yapılan DTI çalışmaları genellikle; frontal alanlar (12-14), corpus callosum (15-17) ve cingulumda (17) azalmış FA değerlerini göstermektedir.

Bipolar Bozukluk'un karakteristik özelliklerinden biri olan emosyonel disregülasyon; emosyonel düzenlemede merkezi rol oynayan amigdala ve ventral prefrontal korteks (vPFC) gibi frontotemporal beyin bölgelerinin hastalığın patofizyolojisinde önemli olduklarını göstermektedir. Amigdala, duyguların işlenmesinde erken dönemden itibaren etkin bir bölge olarak tanımlanmaktadır (18-22). Uyarıların duygusal ve motivasyonel kısımlarıyla ilgili amigdala ve diğer beyin bölgelerinden gelen bilgileri işlemleyip, amigdala ve diğer subkortikal yanıtların düzenlenmesi için geribildirimleri oluşturan beyin bölgesi ise ventral prefrontal kortekstir (23, 24). Frontotemporal anormalliklerin BB gelişiminde büyük etkilerinin olduğu, davranışsal nöroanatomik çalışmalarda ve nörogörüntüleme çalışmalarında gözlemlenmiştir. Özellikle vPFC'de olmak üzere prefrontal kortekste beyin lezyonlarının; depresif semptomlar ve uygunsuz öfori hali gibi mani-benzeri semptomlara yol açabildiği belirtilmektedir (25-29). Aynı şekilde amigdalayı da içeren medial temporal lob kaynaklı epilepsi durumlarında da BB benzeri semptomlar gelişebilmektedir (30, 31). Uncinate fasikulus (UF), limbik sistem bölgelerini (örn. amigdala, hipokampus) frontal lobun vPFC ve orbitofrontal korteks (OFC) gibi bölgelerine bağlayan bir yoldur.

Ellison-Wright ve Bullmore'un 2010 yılında yaptıkları ve voksel-tabanlı DTI çalışmalarını kapsayan meta analizde; BB tanılı hastalarda özellikle etkilenen başlıca beyin bölgelerinden birinin de anterior singulat korteks (aCC) olduğu belirtilmektedir (32). Anterior singulat korteksin; öğrenme, duygu kontrolü, bilinç gibi birçok kritik fonksiyonu bulunmakla beraber, en belirgin işlevi hata tespiti ve çelişki gözlemleridir (conflict monitoring). Duygusal uyarılara yanıtın incelendiği çalışmalarda BB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla, aCC'in daha aktif olduğu saptanmıştır (33). BB'un nörobiyolojik modellerinde belirtilen ise; kognitif ağlar tarafından inhibisyonu kısıtlı olan ventral-limbik bağlantıların bir

parçası kabul edilen aCC'in hiperaktivasyonu sonucunda duygu regülasyonunda bozuklukların geliştiğidir (34). Hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynayan bölgeler arasındaki bağlantıyı sağladığı için UF'un BB'ta etkilenen yapısal beyaz cevher bölgelerinden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca dikkat (17), hafıza (35) ve emosyonel regülasyon (36) ile ilişkili olan amigdala ve hipokampus alanlarının, anterior singulat korteks (aCC) ile bağlantısı sağlayan yapı da UF'dur. Erişkin BB hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında; BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre özellikle sol UF'da lif dansitesinde artış saptanmıştır (37, 38). UF dansitesindeki bu artışın; uçlarda duygulanımlar ve genel anlamda da duygusal instabilite ile ilişkili aşırı reaktif duygusal nöral sistemin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Yapısal MR görüntüleme çalışmalarından elde edilen diğer bir sonuç ise; BB'da bilateral homolog bağlantıyı sağlayan inter-hemisferik yollarda hacim, sinyal yoğunluğu ve mikroyapısal özellikler açısından anormalliklerin saptanmış olmasıdır (39-42). İki hemisfer arasındaki bağlantıyı sağlayan başlıca yapı corpus callosumdur. Corpus callosum sensorimotor fonksiyonların birleştirilmesi, dikkat, hafıza ve dil gibi birçok süreçte işlev görmektedir ve bu süreçlerin BB'da genelde bozulduğu bilinmektedir (43-46). Sağ-sol vPFC bölgelerinin bağlantısını da sağladığı göz önünde bulundurulursa, corpus callosumun BB patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (47).

Sonuç olarak BB'un erken dönemde saptanabilmesi ve biyolojik belirteçlerin belirlenmesi için; BB'ı ortaya çıkaran genlerin büyük bir kısmını kapsayabilecek desende oluşturulmuş yüksek riskli örnekleme yapılacak, hastalığa özgü beyin bölgelerindeki değişikliklerin gösterileceği multidisipliner çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde yüksek riskli örnekleme DTI tekniklerinin uygulandığı çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışma, literatürdeki pek çok benzer beyin görüntüleme çalışmasının aksine etkilenmemiş grubu kapsayarak hastalığı oluşturan daha büyük bir gen havuzuna ulaşacaktır. Ayrıca bu çalışma, hastalığın ortaya çıkmadığı etkilenmemiş yüksek risk gruplarını kapsadığı için; nörogörüntüleme yöntemlerinin hastalığın erken dönemde tanınabilmesini sağlayacak bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini de ortaya koyacaktır.

Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın birincil amacı ebeveynlerinden en az biri BB tanısı almış olan çocukları yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler ile etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayırmak ve her iki gruptaki çocukları cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş ebeveynlerinde

psikiyatrik bir hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile nörogörüntüleme özellikleri açısından karşılaştırarak gruplar arası farkları ortaya koymaktır.

İkincil amaç ise BB açısından yüksek riskli çocuklarda nörogörüntüleme yöntemlerinin, hastalığın erken dönemde tanınabilmesini sağlayacak bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini saptamaktır.

Araştırmanın Hipotezleri

- Etkilenmiş yüksek risk grubunda, kontrol grubuna göre DTI sonuçlarında corpus callosum genu ve splenium bölgelerinin; BB patofizyolojisinde rol oynayan hücresel hasarlanma nedeniyle FA değerlerinin daha düşük ve ortalama diffüzyon (OD) değerlerinin daha yüksek bulunacağı;
- Etkilenmiş yüksek risk grubunda, etkilenmemiş yüksek risk grubuna göre DTI sonuçlarında corpus callosum genu ve splenium bölgelerinin; BB patofizyolojisinde rol oynayan hücresel hasarlanma nedeniyle FA değerlerinin daha düşük ve OD değerlerinin daha yüksek bulunacağı;
- Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubu bir arada incelendiğinde, kontrol grubuna göre DTI sonuçlarında corpus callosum genu ve splenium bölgelerinin; BB patofizyolojisinde rol oynayan hücresel hasarlanma nedeniyle FA değerlerinin daha düşük ve OD değerlerinin daha yüksek bulunacağı;
- Etkilenmiş yüksek risk grubunda, kontrol grubuna göre DTI sonuçlarında anterior singulat korteksin; aşırı uyarılma sonucu oluşan kompanzatuvar mekanizmalarla yolağın hiperaktivasyonu nedeniyle FA değerlerinin daha yüksek ve OD değerlerinin daha düşük bulunacağı;
- Etkilenmiş yüksek risk grubunda, etkilenmemiş yüksek risk grubuna göre DTI sonuçlarında anterior singulat korteksin; aşırı uyarılma sonucu oluşan kompanzatuvar mekanizmalarla yolağın hiperaktivasyonu nedeniyle FA değerlerinin daha yüksek ve OD değerlerinin daha düşük bulunacağı;
- Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubu bir arada incelendiğinde, kontrol grubuna göre DTI sonuçlarında anterior singulat korteksin; aşırı uyarılma sonucu

oluşan kompanzatuvar mekanizmalarla yolağın hiperaktivasyonu nedeniyle FA değerlerinin daha yüksek ve OD değerlerinin daha düşük bulunacağı;

- Etkilenmiş yüksek risk grubunda, kontrol grubuna göre DTI sonuçlarında uncinate fasikulusun; aşırı uyarılma sonucu oluşan kompanzatuvar mekanizmalarla yolağın hiperaktivasyonu nedeniyle FA değerlerinin daha yüksek ve OD değerlerinin daha düşük bulunacağı;
- Etkilenmiş yüksek risk grubunda, etkilenmemiş yüksek risk grubuna göre DTI sonuçlarında uncinate fasikulusun; aşırı uyarılma sonucu oluşan kompanzatuvar mekanizmalarla yolağın hiperaktivasyonu nedeniyle FA değerlerinin daha yüksek ve OD değerlerinin daha düşük bulunacağı;
- Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubu bir arada incelendiğinde, kontrol grubuna göre DTI sonuçlarında uncinate fasikulusun; aşırı uyarılma sonucu oluşan kompanzatuvar mekanizmalarla yolağın hiperaktivasyonu nedeniyle FA değerlerinin daha yüksek ve OD değerlerinin daha düşük bulunacağı varsayılmıştır.

BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER

Bipolar Bozukluk Tanımı ve Sınıflandırılması

Psikiyatride “duygulanım” (affekt); kişinin içinde bulunduğu zamandaki duygularının dışavurumu, yani o andaki dışarıdan ve içeriden gelen duygulara karşılık olarak verdiği tepki olarak tanımlanmaktadır. “Duygulanım” (mood) ise; kişinin bazı duyguları bir süre boyunca baskın bir şekilde duyumsaması yani kişinin içsel durumda süreklilik göstermesidir (48, 49).

Bipolar Bozukluk; büyük oranda ergenlik döneminin sonları ve genç erişkinlik döneminde başlayan, duygudurumun çökkün ve karamsar seyrettiği depresif dönemler ile çöşkün ve taşkın seyrettiği manik/hipomanik dönemlerin art arda ya da bir arada olduğu, bu dönemlerin haftalar veya aylar sürdüğü, bu dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum halinde (ötimik) bulunabildiği, tekrarlama eğilimi olan, kronik ve uzun seyirli, kişinin okul, meslek, aile ve sosyal alanlardaki işlevselliğini ileri derecede bozabilen bir duygudurum bozukluğudur (48-51). BB, döngülenen dönemlerin özelliklerine göre çoğunlukla iki tipe ayrılmaktadır: Atakların olmadığı dönemlerde ötimik duygudurum olduğu, mani ve depresyon dönemleri ile giden türü Tip I BB; mani tanı kriterlerini karşılamaksızın hipomani ve depresyon dönemleri ile giden türü ise Tip II BB olarak tanımlanmaktadır (52, 53).

Antik Yunan dilinde “cinnet, gazap, öfke” anlamına gelen “mania” kelimesi bir çok Roma ve Antik Yunan eserinde yer almakta; çökkünlük ve taşkınlık atakları geçiren insanların tarih öncesi dönemlerden itibaren gözlemlendiği yine bu eserlerde belirtilmektedir (54, 55). Günümüzdeki modern depresyon tanımlamalarına en yakın tanımlama olarak “melankoli” ise M.Ö. 4. yüzyılda Kos adasında çalışmalar yapan Hipokrat tarafından yapılmıştır. Yunanca kara anlamına gelen “melas” ve safra anlamına gelen “khole” kelimelerinin bir araya gelmesiyle oluşan “melankoli”nin nedeni olarak safra kesesinin salgıladığı sıvının kuruyup koyulaşarak bir tür zehre dönüştüğü ve depresyon semptomlarına yol açtığı düşünülmüştür (48). Bu tanımlamalardan yaklaşık 500 yıl sonra; maninin başlangıcında veya maninin bir parçası olarak melankolinin görülebileceği, ikisi arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (55). Bir bütünün iki ucu olarak “mani” ve “melankoli”nin tek bir hastalık olabileceği ise ilk defa Falret ve Baillarger tarafından ifade edilmiş ve bu hastalığa “Çifte görünümlü/Döngülü ruh hastalığı” ismi verilmiştir (56). Kraepelin zamanında

“psikoz-manyak-depresif” olarak bilinen bu hastalığın dönemsel ve döngüsel doğası birçok kez gözlenmiş ve daha sonraları “manik-depresif hastalık” olarak isimlendirilmiştir. Önceleri sadece erişkinlerde görüldüğü düşünülen bu hastalık üzerine gözlemler yapan Kraepelin; mani döneminin ergenlik dönemi öncesinde de görülebildiğini hatta ergenlik döneminin başındaki süreçte görülme riskinin daha yüksek olduğunu tanımlamıştır (57). BB  zerine yapılan çalışmaların artmasıyla birlikte hastalığın doğası ve seyri ile ilgili birçok bilgi edinilmiş; bu hastalığın, mani dönemi olmadan da depresif ve hipomanik dönemlerle izleyebileceği gözlenerek Tip II BB, Dunner tarafından tanımlanmıştır (55). Bütün dünyada psikiyatrik hastalıkların tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan ve Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan, Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı’nda (DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) “bipolar bozukluk” olarak adlandırılmış ve 1994 yılında DSM- IV’de duygudurum bozuklukları bölümü içerisinde ele alınmıştır (51, 58).

DSM-IV sınıflandırmasında BB’un; BB Tip I, BB Tip II, Siklotimi ve BB BTA (Başka Türlü Adlandırılmayan) olarak dört tipi tanımlanmıştır. DSM-IV’un gözden geçirilmesi sonucu 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR’de ise, önceki tanımlamalara ilave olarak Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu veya Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu tek bir kategori olarak tanımlanmıştır (58).

DSM-IV-TR’ye göre BB Tip I; genellikle manik dönem öncesinde veya akabinde, çökkün ya da manik dönem özelliklerinin tam olarak karşılanmadığı hipomanik veya depresif dönemlerle seyreden bir bozukluk olarak tanımlanabilir. BB Tip II; manik dönem özelliklerinin tam olarak karşılandığı bir sürecin hiç tanımlanamadığı, bir veya birden fazla depresif ve hipomanik dönemlerin görüldüğü ruhsal bozukluktur. DSM-IV-TR’de duygudurum bozuklukları altında bulunan diğer bir hastalık olan siklotimi ise; depresif ve hipomanik semptomların tam olarak bir epizodu karşılamadığı ve en az 2 yıl sure ile mevcut olan duygudurum labilitesi ile karakterize bir durumdur. BB  zelliklerinin görüldüğü ancak BB Tip I veya Tip II tanı kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı klinik tablolar ise BB BTA olarak tanımlanmıştır (58).

Duygudurum Bozuklukları üzerinde yapılan araştırmalar ve izlem çalışmalarının artması sonucu ileri sürülen bir takım öneriler ışığında 2013 yılında yayınlanan DSM-5 psikiyatrik hastalıklar için tanı  l  tleri kılavuz kitabında bir takım değişiklikler yapılmıştır. Duygudurum bozuklukları özelinde DSM-5 ile gelen değişikliklere bakıldığında; bir önceki

tanı ölçütleri kılavuzu olan DSM-IV-TR’de yer alan “duygudurum bozuklukları” tanımının başlıklardan çıkarıldığı; duygudurum bozukluklarının “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” ile “Depresif Bozukluklar” olmak üzere iki ayrı başlık altında incelendiği görülmektedir. DSM-5 içerisinde Bipolar ve İlişkili bozukluklar; Bipolar I Bozukluk, Bipolar II Bozukluk, Siklotimik Bozukluk, Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk olarak ayrılmıştır. Görüldüğü üzere; Diğer Duygudurum Bozuklukları (Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu veya Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu) tanımı çıkarılmış, genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan duygudurum bozuklukları her kategori için ayrı başlıklar halinde yer almışlardır (52, 59).

DSM-5 ile gelen değişiklikler sadece duygudurum bozukluklarının sınıflandırılmasında değil, aynı zamanda epizodların tanımlanmasında kullanılan tanı ölçütlerinde de mevcuttur. Değişimlerden en başta gelen; karma dönemin ayrı bir epizod olmaktan çıkarılması ve bipolar ve ilişkili bozukluk belirleyicileri kısmına alınmasıdır. Bunu yanında; antidepresan tedavi (ilaç tedavisi ve/veya EKT) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren mani/hipomani belirtileri, DSM-5’de manik/hipomanik epizod tanısı konulmasında yeterli olarak kabul edilmiştir. Gidiş belirleyicileri kısmında “postpartum” dönem belirleyicisi “peripartum” olarak değiştirilmiştir ve “bunaltılı sıkıntı” tanımı eklenmiştir. Ayrıca manik ve hipomanik dönemin A tanı ölçütü olan “kabarmış, taşkın ya da irritabl duygudurum” ifadesinin yanına “amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte artış” ifadesi eklenmiştir (52, 59).

DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı’nın ikinci ana bölümünde yer alan “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında sınıflanan klinik durumlar şöyle tanımlanabilir (52):

- *Bipolar tip I Bozukluğu:* Mutlaka en az bir mani dönemi ölçütlerinin karşılandığı epizodun gözleendiği; bu epizodların öncesinde ya da sonrasında majör depresyon ve/veya hipomani epizodlarının bulunabildiği ruhsal durumdur.
- *Bipolar tip II Bozukluğu:* Mani dönemi ölçütlerinin tam karşılanmadığı ancak hipomanik belirtilerin olduğu en az bir epizod bulunan, öncesinde veya sonrasında majör depresyon epizodlarının bulunabildiği ruhsal durumdur.

- *Siklotimi Bozukluğu:* En az 2 yıl (çocuk ve ergenler için en az 1 yıl) süreyle bir mani döneminin tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif dönemin tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok dönemin olması gereklidir.
- *Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk:* Duygudurum bozukluğu madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında veya ertesinde, ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.
- *Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk:* Duygudurum bozukluğunun başka bir sağlık durumunun, doğrudan patofizyolojisi ile ilgili, bir sonucu olduğuna yönelik kanıtlar vardır.
- *Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk:* Kısa süren hipomani ve major depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemleri ve major depresyon dönemleri, major depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.
- *Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk:* Tanımlanan bozukluklardan herhangi biri için tanı ölçütlerinin tam karşılanmadığı veya klinisyen tarafınca karşılamamanın özel nedeni belirlenmek istenmediğinde ya da daha özgül tanı koymak için yeterli zaman olmadığında kullanılır.

Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri

DSM-5'e göre "Bipolar ve İlişkili Hastalıklar" gurubunda gözlenebilen duygudurum epizodlarının tanı ölçütleri şöyledir (52):

Majör (Yeğın) Depresyon Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri

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

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

Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir,

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

(3) perhizde değil iken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması,

Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması,

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

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

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

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

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

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

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

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

Mani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. En az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün günün büyük bölümünde süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir döneminin olması.

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

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

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

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. (Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi hariç).

Hipomani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Kabarmış, taşkın ya da irritabl, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun varlığı ile, etkinlikte ve cinsel güçte olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az 4 gün, neredeyse her gün günün büyük bölümünde bulunması.

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

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

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

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

E. Bu atak, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler varsa mani dönemi olarak tanımlanır.

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi hariç).

Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM 5’te ayrıca belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler,

duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katotoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak betimlenmiştir (59).

Erişkinlik Öncesi Dönemde Bipolar Bozukluk ve Özellikleri

Erişkinlik döneminde gözlenen BB ile karşılaştırıldığında; çocukluk ve ergenlik döneminde gözlenen BB'un klinik görünüşleri çok çeşitli şekillerde olabilmekte ve bu dönemde ortaya çıkan hastalık daha kronik gidişli ve daha kötü prognozlu olmaktadır. Özellikle ergenlik döneminde ortaya çıkan BB'ta karma özellikli ve hızlı döngüler ön plandadır ve bu sebeple epizodun başlangıcını belirleyebilmek zor olmaktadır (60). Erişkin dönemde manik epizodun belirgin semptomlarından olan "öfori", çocuk ve ergenlerde daha nadir görülmekte ve manik epizodda irritabilite ve disfori daha belirgin olarak gözlemlenmektedir (60). Epizodların başlangıcının saptanamaması ve döngülerin çok çeşitli özelliklerde olabilmesi nedeniyle çocukluk ve ergenlik döneminde BB tanısının konulmasında büyük zorluklar yaşanmaktadır. Bu yaş grubunda tanının zamanında ve doğru konulabilmesi için bir takım kilit noktalara özen gösterilmelidir. BB semptomlarından sayılabilecek birçok durum; çocuk ve ergenlerde gelişimsel dönemlere özgü davranışlar olarak oraya çıkabilmekte ve bunları patolojik semptomlardan ayırmak gerekmektedir (56). Çocukluk döneminde görülen manide duygudurum labilitesi ve irritabilite ergenlik dönemindeki maniye göre daha spesifik olmakla birlikte; ergenlik dönemindeki manide yetişkinlere benzer şekilde öfori semptomu daha belirgindir (61). Bununla birlikte, ergenlik dönemindeki manik belirtiler daha da karmaşık olabilmekte; psikotik belirtiler, duyguduruma uygun olmayan varsanılar, düşünce bozuklukları, duygudurumda dalgalanmalar daha sık gözlenebilmekte ve psikotik bozukluklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (56). Çocuk ve ergenlere en az bir majör depresif epizod öyküsü mevcutsa; BB Tip II tanısını atlamamak için hipomanik epizodların dikkatli bir şekilde sorgulanması önerilmektedir (56). DSM-5'den farklı olarak çocukluk ve ergenlik dönemindeki BB tanı özgüllüğü artırmak ve yanlış tanıları engellemek amacıyla; yükselmiş duygudurum ve grandiyözite kriterlerinin mutlaka mevcut olması gerektiğini savunan çalışmalar ve epizodik gidiş ölçütünün karşılanması gerekliliğini öneren araştırmacılar mevcuttur (62). Erişkinlik öncesi dönemde BB ile ilgili yapılan çalışmaların incelendiği bir meta analizde; bu olgularda yükselmiş duygudurum semptomu %70 ve grandiyözite %78 oranında saptanmıştır (63).

Erişkin dönemde olduğu gibi çocuk ve ergenlerde de en çok saptanan epizod, depresif epizoddur ve unipolar depresyona göre prognozu daha kötüdür (64, 65). Depresif dönem erişkinlerden farklı olarak, özellikle yaşı daha küçük olan çocuklarda; yıkıcı davranışlar, patlayıcı öfke nöbetleri, huysuzluk, hiperaktivite, dürtüsellik, engellenme eşiğinin düşmesi, dikkatte azalma ve bunlara bağlı olarak okul performansında bozulma ile seyredebilmektedir (66). Çocukluk döneminde prodromal BB semptomların incelendiği çalışmalarda; depresif semptomları olan ve özellikle ailesinde BB öyküsü olan, akut başlayıp hızla kötüleşen, psikomotor yavaşlama bulguları olan, atipik depresif semptomları olan, psikotik semptomlar eşlik eden veya SSRI kullanımı ile manik epizod benzeri semptomlar ortaya çıkaran çocukların ilerleyen dönemlerde BB geliştirebildikleri saptanmıştır (67, 68).

Bipolar Bozukluk tanılı çocuk ve ergenlerde irritabilite oldukça sık görülmekte ve 1 yaşından itibaren başlayabilmektedir. Erişkinlik öncesi dönemde BB'da en sık gözlenen semptomlardan biri olan irritabilitenin manik dönem belirtisi olarak kabul edilebilmesi için epizodik olması şarttır ve hastalık öncesi dönemde de bazı komorbid durumlara (örn. anksiyete bozukluğu, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)) bağlı olarak irritabilite semptomları mevcutsa manik epizodda bu irritabilitenin arttığı gösterilmelidir (69). Manik semptomlar genellikle 5-7 yaşlarından itibaren gözlenebilmekteyken, depresif semptomlar ise 6-8 yaşlarında itibaren görülebilmektedir. Psikoz ve/veya suisidalite ise özellikle 9 yaşından sonra başlamaktadır (70).

Çocukluk ve ergenlik dönemindeki BB gidişi süresinde komorbid psikiyatrik eştanı oranı çok sıktır. Bu dönemde en sık görülen psikiyatrik eş tanılar: DEHB (%50-80), yıkıcı davranış bozuklukları (%30-50) ve kaygı bozukluklarıdır (%30-70). Çocuklarda DEHB ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB), ergenlerde ise davranım bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu daha sık görülmektedir. Yüksek komorbidite, diğer psikiyatrik hastalıklarla belirtilerin örtüşmesi, klinik görünümünün değişken olması, çocukların kendilerindeki belirtileri ifade etmedeki zorlukları, gelişim düzeyinin semptomlar üzerine olan etkisi gibi nedenlerden dolayı çocuk ve ergenlerde BB tanısı koymak oldukça güç olmaktadır (71).

Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Tüm yaşam süreleri ele alındığında, yaşam boyu görülme sıklığı BB için %0,4-1,6 olarak saptanmaktadır (72). BB spektrumu olarak incelendiğinde ise yaşam boyu prevalans oranları artmakta ve %3-6 olarak bildirilmektedir (73). BB'un 1 yıllık prevalansı ise %0,6 ve %1,5 arasında bildirilmektedir (1, 74, 75). Örneklem boyutu arttıkça bu oran da değişmektedir ve 61,392 kişinin katıldığı, erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada BB'ların tamamı için toplam yaşam boyu prevelans %2,4 olarak hesaplanmıştır. Bu oran içinde BB Tip I'in yaşam boyu prevalansı %0,6, BB Tip II'nin yaşam boyu prevalansı %0,4, eşik altı BB semptomlarının yaşam boyu prevalansı ise %1,4 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın BB'lar açısından yaşam boyu değil de 1 yıl içindeki sıklıklarına bakıldığında bu oranlar; BB Tip I için %0,4, BB Tip II için %0,3, eşikaltı BB semptomları için ise %1,8 (1). BB prevalansları ülkeden ülkeye de değişiklik göstermektedir; örneğin Amerika'da BB'un yaşam boyu prevelansı %4,4 oranında saptanırken, çoğu ülkede daha düşük oranlar bildirilmektedir (1, 76).

Bipolar Bozukluk'un sadece erişkin döneme özgü bir hastalık olmadığı uzun zamandır bilinmektedir ve hastalığın başlangıcı için belirli bir yaş sınırı yoktur. BB için başlangıç dönemi çoğunlukla geç ergenlik ve erken erişkinlik olarak ifade edilmekle birlikte; çocukluk veya geç erişkinlik dönemlerinde de başlayabilmektedir (77). 2011 yılında yapılan bir meta-analizde BB'un pediatrik yaş grubundaki görülme sıklığı dünya çapında %1,8 olarak belirtilmiştir (78). Çocukluk döneminde başlayan BB; ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, daha fazla epizod sayısı, daha fazla ve daha ciddi intihar girişimleri ile ilişkilidir (79, 80). Erken dönemde (13 yaş öncesi) tanı almak, yüksek psikiyatrik komorbidite oranları ve kötü prognoz ile ilişkili saptanmaktadır (79). Son dönemde yapılan ve çoklu merkezler üzerinden yürütülen bir araştırmada BB Tip I tanılı 1665 kişinin; %5'inde hastalık başlangıç yaşının 12 yaşın altında olduğu, %28'inde ise başlangıç yaşının 12-18 yaş grubu aralığında olduğu saptanmış ve hastalık başlangıcının pik yaptığı dönem 15-25 yaş aralığı olarak bildirilmiştir (81). Yapılan bir çalışmada; duygudurum bozukluğu semptomlarının ilk ortaya çıktığı yaşların ortalaması BB Tip I için 24.8, BB Tip II için 25.4 olarak saptanmıştır (82). Yapılan araştırmalar; BB tanısı olan erişkinlerin %16-27'sinin, 13 yaşından önce en az bir epizod yaşadıklarını göstermektedir (79). Ancak 13 yaş öncesi epizod veya semptomların mevcut olmasına rağmen tanı çoğunlukla 11 ile 16 yıl arasında gecikebilmektedir (83, 84). Bir araştırmanın sonucuna göre; semptomların ilk gözlemlendiği dönemden tanıya kadar geçen zaman BB Tip I için 5,5 yıl, BB Tip II için 5,7 yıl olarak bulunmuştur (82).

Tanının geç konması, BB ile ilgili en başta gelen sorun alanlarından biridir. Halen daha gelişmekte olan bir ruhsal yapıya sahip olan çocuk veya ergenlerde erken dönemde başlayan ve BB'a spesifik olmayan belirtiler, tanınmaları zor olduğu için kolayca gözden kaçabilmekte ve hastalık tanısı konulamamaktadır. Bir diğer neden olarak da; çocukluk döneminde genelde depresif epizod ile başlayan BB'un ilk dönemde depresif bozukluk tanısı ile yanlış tanı alarak izlenmesidir. Tanı konma süresindeki bu gecikme nedeniyle; hastaları psikososyal olarak olumsuz etkileyen semptomlar yeterince kontrol altına alınamamakta, yanlış tedaviler uygulanmakta, semptomlar ağırlaşarak bilişsel yıkımlara neden olmakta ve sonuç olarak hastalığın gidişi kötüleşmektedir (85). Bu nedenle hipomanik/manik epizod öncesi döneme ait klinik ve nörobiyolojik süreçlerin aydınlatılması için yapılan çalışmalar tüm dünyada artarak devam etmektedir.

Benzer verilerin gösterilememiş olduğu çalışmalar olmakla birlikte bazı çalışmalarda cinsiyetlere göre BB hayat boyu prevalansları karşılaştırıldığında; BB Tip I ve eşikaltı BB semptomlarının görülme sıklığı erkeklerde daha fazla saptanırken, BB Tip II görülme sıklığı ise kadınlarda daha fazla saptanmıştır (1, 86). Hastalığın depresif epizod ile başlaması, karma epizodlar, hızlı döngülü olma, suisid girişimleri ve ilaçla manik kayma kadınlarda daha sık görülmektedir (87). Bunlara ek olarak erkeklerde manik dönemler baskın olarak gözlemlenirken; kadınlarda depresif dönemler daha baskındır (88).

Bipolar Bozukluk için kalıtsal yüklülük oldukça önemlidir ve sonraki nesilde bu hastalık tekrarladığı zaman daha kötü prognozlu olma ve daha erken yaşta başlama eğilimindedir (89). Genetik faktörlerin etkisinin önemi gittikçe artan bir hastalık olarak BB için yapılan ikiz çalışmalarında, monozigot ikizlerde eş hastalanım %33-90, dizigotik ikizlerde eş hastalanım %5-25 oranlarında saptanmıştır (90). Akraba çalışmalarında ise BB Tip I hastalarının birinci derece yakınlarındaki hayat boyu BB Tip I görülme oranlarını inceleyen akraba çalışmalarında ise bu oran %5-10 olarak hesaplanmıştır (91).

Psikososyal alanların oldukça kötü etkilendiği bir hastalık olan BB'ta; bu bireylerin normal popülasyona göre mortalite ve morbidite oranları artmıştır. Mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri bu bireylerde intihar riskinin ve komorbid hastalık oranlarının artmış olmasıdır. Araştırmalarda bu hastaların hayat boyu intihar girişimi oranları %23-26 ve tamamlanmış intihar oranları ise %3,4-14 olarak saptanmaktadır (92). Hastalarda en sık görülen psikiyatrik eş tanılar; anksiyete bozuklukları, madde ve alkol kullanım bozukluğu, davranış bozuklukları, yeme bozukluğu ve özellikle borderline kişilik bozukluğudur. BB'un

medikal tedavisine bağılı olup olmadığı hala tartışma konusu olmakla birlikte en sık eşlik eden fizyolojik hastalıklar ise obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, ağrı bozukluğu ve migrendir (85).

Bipolar Bozukluğun Nörobiyolojisi

Etiyolojik açıdan BB'un patofizyolojisinin açıklanması için yapılan araştırmalar ilk dönemde genelde nörotransmitterlerin rolüne odaklanmıştır. Fakat uzun vadede yapılan çalışmalar, tek bir nörobiyolojik faktördense; bu hastalığın daha geniş yelpazede multifaktöriyel bir nörobiyolojik altyapısı olduğunu göstermektedir. BB'un patofizyolojisinde; genetik, yapısal ve biyolojik faktörlerin birbiriyle ilişkili olarak rol aldığı söylenebilir. Genetik etmenlere bağılı olarak gelişen hücresel patolojiler sonucu hücre ölümü, bunun akabinde oluşan beyindeki yapısal değişiklikler ve ilişkili olarak nöral yolakların etkilenmesine bağılı gelişen nörokognitif bozukluklar temel patofizyolojik süreçlerdir (93).

Başlatıcı ve sürdürücü faktör olarak BB'ta genetik etmenleri rolü oldukça büyüktür ve yapılan çalışmalar, BB'un genetik geçişi en yüksek olan eksen I hastalıklarından biri olduğunu göstermektedir. BB'ta yapılan kromozom çalışmaları sonucunda BB Tip I ile ilişkili kromozomlar 5, 11, 18 ve X olarak saptanmış (90); aile analizlerinde ise 21. kromozomun 22.3 bölgesinde şüpheli bir gen bulunmuştur (94). Çok sayıda aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları BB'un genetik kalıtımını gösterebilmiş olsa da, kalıtım şeklini tam olarak açıklayamamıştır; ancak hastalığın ortaya çıkmasının birden fazla duyarlı genin yatkınlık oluşturması ile gerçekleştiği düşünülmektedir (95, 96). Yapılan çalışmalarda BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında hem BB hem de unipolar depresyon riskinin arttığı bildirilmektedir (50). Çalışmalar; biyolojik ebeveynlerinde BB olan çocukların sağlıklı anne babaya evlatlık verilseler bile, BB tanısı alma oranlarının sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu göstermektedir. Birinci derece akrabalarından biri hasta olan kişilerde hastalık risk oranı %10-15, birinci derece akrabalarından her ikisi de hasta olan kişilerde hastalık risk oranı %75, tek yumurta ikizlerinde ise %40-70 olarak ifade edilmektedir. Fakat bu oranın tek yumurta ikizlerinde %100 olmaması; BB patofizyolojisinde sadece genetik faktörlerin rol almadığını, aynı zamanda çevresel etkenlerin de katkısı olduğunu göstermektedir (50).

Araştırmalarda genetik faktörler sonucunda etkilendiği gösterilen ve BB patofizyolojisinde rol aldığı söylenen gen ürünleri; nöron membranındaki proteinler (G

proteinler), hücre içi ikincil haberci kaskatlarındaki proteinler ve nöronal hücre iskeletini koruyan yapılar (cAMP, IP, PKC, MARCKS, GSK-3 β , MAP kinazlar, BCL-2 proteinleri) olarak sıralanabilir (93). Hastalığa neden olan genetik faktörlerin saptanması için ilk dönemlerde yapılan “Tek Nükleotid” çalışmalarında tutarlı bulgular saptanamamasına rağmen; son yıllarda teknolojik gelişmeler ışığında yapılan “Linkaj (Linkage)” çalışmaları ve GWAS (Genome Wide Association Study) çalışmaları ile bir takım genetik faktörler saptanabilmektedir. Nöron yüzeyindeki proteinlerle ilişkili olan ODZ4 geni (97), hücre iskeleri ile NA kanalı arasında ilişkiyi sağlayan proteinlerle ilişkili olan ANK3 geni (98), L tipi voltaj kapılı Ca kanalıyla ilişkili olduğu bilinen CACNA1C geni (99, 100), sirkadyen ritm ile ilişkili ARNTL geni (101), ikincil haberci sistemiyle ilişkili “G-protein reseptör kinaz 3” geni, nörotransmitter metabolizmasıyla ilişkili MAO-A, katekol-O-Metiltransferaz (COMT), DAT, Neuregulin-1, BDNF ve 5-Hidroksitriptamin 2A genleri (102, 103) GWAS çalışmalarında en çok ifade edilen genetik faktörlerdendir. Birçok araştırmada birçok genetik faktörün saptanmasından da anlaşılabileceği gibi, BB patofizyolojisinde tek bir genin rol almasındansa; birden fazla genin çevresel faktörlerle etkileşiminin söz konusu olduğu karmaşık bir patofizyolojik zeminin olduğu söylenebilir.

Bipolar Bozukluk patofizyolojisini araştıran çalışmaların sonucunda bir takım nörotransmitterlerin; fonksiyonlarındaki bozukluğun, düzeylerindeki eksiklik veya fazlalığının, reseptörlerinin sayılarında ve/veya duyarlılıklarındaki değişimin veya hücre içindeki sinyal yollarındaki bozukluklar sonucunda oluşan hücre apoptozunun hastalığın ortaya çıkmasında etkili olabilecekleri ifade edilmektedir (6). Bu nörotransmitterlerden ise özellikle norepinefrin (NE), dopamin (DA) ve serotonin (5HT) üzerinde durulmaktadır. Manik dönemdeki BB Tip I tanılı hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) NE’in metaboliti olan 3-metoksi-4hidroksifenilglikol (MHPG) ve idrarda NE ile NE metaboliti olan vanilmandelik asit (VMA) düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve lityum kullanımıyla BOS’ta MHPG ve idrarda NE düzeylerinde anlamlı ölçüde azalma olduğu saptanmıştır (95). BB’ta beyin görüntüleme çalışmalarında 5-HT duyarlılığında azalma saptanmış; deneysel olarak 5-HT depresyonu oluşturulmuş ailede BB öyküsü olan kişilerde bilişsel yetersizliğin daha fazla olduğu bulunmuştur (104). Trisiklik antidepressanlar NE ve 5-HT geri alımını engelleyerek ve MAO-A inhibitörleri bu nörotransmitterlerin yıkılmasını engelleyip düzeylerini arttırarak manik kaymaya neden olabilmektedirler (105). Tedaviye dirençli depresyon hastalarında metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar, DA ve NE salınımını arttırarak tedavide kullanılabilmektedirler (106). Sonuç olarak BB’un

patofizyolojisini açıklayamaya çalışan nörotransmitter araştırmalarında; düşük NE ve DA seviyelerinin depresyon, yüksek NE ve DA seviyelerinin mani, düşük 5-HT düzeylerinin ise NE ve DA düzeylerinin regülasyonunun bozulması sonucu hem mani hem depresyon ile ilişkili olduğunu belirtilmektedir (104). BB'ta nörotransmitter işlevlerinde bozulmalar (dopamin, noradrenalin, serotonin, GABA, glutamat, asetilkolin ve substans P) görülmekle birlikte bunlardan herhangi birine ait dizgenin bütünüyle iş görmemesi söz konusu değildir. Bu nedenle BB'un tek tek nörotransmitterlerdeki dengesizlikler yerine, sinaps ve devrelerdeki bozukluklardan kaynaklandığı görüşü gittikçe önem kazanmıştır (107).

Bipolar Bozukluk'un patofizyolojisinde yeri olduğuna dair kanıtların biriktiği diğer bir alan nöroendokrin sistemidir. BB'ta epigenetik faktörler, immün sistem, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, mitokondri işlevinde, hücre içi sinyal yollarında, glial hücre-nöron etkileşiminde bozukluk ve nörotrofik faktörlerin etkileri üzerine birikmiş kanıtlar bulunmaktadır ve çalışmalar bu sistemlerin birbiri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hücre içi sinyal yollarındaki bozulmanın mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, sirkadyen ritm bozukluğu, hormonal ve nörotransmitter iletimindeki bozukluklarla ilişkisi; immün sistem bozukluğunun glial fonksiyon bozukluğu ve HPA aksındaki bozulma sonucu başlaması, monoamin ve glutamat iletimini etkilemesi ve GWAS çalışmalarında kortikotropin düzenleyici hormon, fosfolipaz C, glutamat reseptör sinyalleri ile ilişkili genlerin hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi bu sistemler arasındaki ilişkilere birer örnektir (85). BB hastalarında tüm epizodlarda kortikotropin salgılatan hormona (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol yanıtlarında düzensizlik bildirilmiştir. Epizod dönemleri dışında da hipotalamo-pitüiter aksta (HPA) bozuklukların olabildiği gösterilmiş (108); BB tanılı hastaların çocuklarında da gündüz kortizol seviyelerinde artma olduğu saptanmıştır (109). Ayrıca endokrin sistem değişikliklerinin dışında hastalarda depresif dönemlerde mitojenlere yanıt olarak lenfosit çoğalmasında azalma ve hücrel immünite bozuklukları görülebilmektedir (49). Bu bilgiler ışığında BB patofizyolojisinde nöroendokrin etmenlere bütüncül olarak bakıldığında; genetik yüklülüğün, yaşamsal stresörlerin ve madde kullanımı gibi negatif prognostik faktörlerin katkısıyla gen ifadesindeki değişimlerle başlayan hücre içi sinyal yollarındaki bozukluğun beyinde fonksiyon değişikliklerine; süreçte de yapısal değişikliklere yol açtığı görüşü güçlenmektedir (85, 110).

Sonuç olarak özellikle son dönemde yapılan çalışmalarla; BB'un nörobiyolojisi hakkındaki verilerimizin artmış olmasına rağmen halen daha hastalığı ortaya çıkaran süreçlerin tam olarak açıklanmasını sağlayacak ve bu süreçlere yönelik daha etkin tedaviler

geliştirmeye olanak verecek, erken tanı konmasını ve tedavi yanıtını değerlendirilmesini sağlayacak biyolojik belirteçler tanımlayabilmek için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bipolar Bozukluğun Patofizyolojisinde Psikososyal Etkenler

Bipolar Bozukluk'un başlatıcı ve sürdürücü faktörleri arasında stres etmenleri, travmalar gibi psikolojik açıdan olumsuz etkileri olan durumların büyük rolü olduğu belirtilmektedir (111). "Duyarlılaştırma Modeli"ne göre hastalığın kendi seyrinde de epizodlar süresinde maruz kalınan stres faktörlerinin; özellikle ilk epizod içinde daha fazla olmak üzere, beyinde yapısal ve biyolojik bir takım farklılıklara neden olarak hastalığın devamlılığına etki ettiği öne sürülmektedir ve bu duruma "Duyarlılaştırma Modeli" veya "Tutuşma (Kindling) Fenomeni" denmektedir (112-114). Kısaca bu model; biyolojik ve psikolojik olarak BB yatkınlığından söz edilebilecek bireylerde, stresör faktörler ile ilk epizodun tetiklendiği ve bu sürecin devam ettiği şeklinde açıklanabilir (115). Tutuşma fenomenine göre; ilk epizod (manik veya depresif) stresörlerle tetiklenmekte ve bunu izleyen ataklar da kişinin beyinde bir takım yapısal biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler bireylerde duyarlılığı ve stresör faktörlere yatkınlığı artırır. Bu duyarlılaştırma süreci, bir stres olmadan da atakların spontan bir şekilde oluşmasına kadar ilerleyebilmektedir (116).

Genetik etmenler ile psikososyal etmenlerin karşılaştırılmasında ise; psikososyal stresörlerin daha etkin olduğu grupta hastalığın daha geç dönemde başladığı, bunun aksine genetik faktörlerin daha etkin olduğu grupta ise bu hastalığın daha erken yaşta başladığı ve çevresel etmenlerden çok fazla etkilenmediği saptanmıştır (113, 114). Benzer şekilde erken bebeklik ve ilk çocukluk döneminde psikososyal stresörlere bağlı gelişen bebeklik ya da çocukluk depresyonu; çocukta strese karşı verilen HPA aksındaki cevabı bozarak beyin gelişimini etkiler ve bu nedenle sonraki dönemdeki psikopatolojiler için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (115). Olumsuz yaşam koşulları ve erken dönem travmatik yaşantıların özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda; manik epizod tanı kriterlerini karşılamamakla beraber, BB'un ortaya çıkmasından önce saptanan özgül prodromal belirtilerle ilişkili olduğu araştırmalarda saptanmıştır (117). Aynı şekilde erken dönem travmatik yaşantılar ile yanlış tanı ve tedavinin BB'un epizodlarını tetikleyebildikleri ve bu olguların daha kötü prognoza sahip oldukları ifade edilmektedir (115, 118, 119). Epizod özellikleri açısından ise, psikososyal stresörlerin tetikledikleri epizodlar arasında manik veya depresif epizod için belirgin bir fark saptanamamıştır; yani hem manik hem depresif epizoda

neden olabilmektedirler (120). Buna ek olarak olumlu yaşam olaylarının da manik ya da hipomanik belirtilere yol açabileceği bildirilmektedir (121).

Bipolar Bozukluk tanısı olan anne babalarda ve çocuklarında eşduyum eksikliği ve çatışmaları normal olmayan biçimde çözmek gibi belirtilerin mevcut olduğu bilinmektedir. Bu ebeveynlerin iritabilitesinin geç yatıştığı, bu durumun da anne-baba-çocuk ilişkilerine yansıdığı düşünülmektedir (122).

Bipolar Bozukluğun Nöroanatomisi

Nörogörüntüleme çalışmaları; özellikle son yıllarda teknolojik gelişmelere bağlı olarak BB (ve diğer duygudurum bozukluklarının) etiyojisinde rol alabilecek veya hastalık seyrinde oluşabilecek yapısal beyin değişikliklerini incelemek amacıyla oldukça hız kazanmış ve BB'un nörobiyolojik temellerinin aydınlatılmasında önemli bir yere sahip olmuştur. Bu nörogörüntüleme yöntemleri; beyin bölgelerinin fonksiyonlarını, birbirleriyle ilişkilerini ve nörokimyasal süreçlerini fonksiyonel olarak ortaya koyabilmekle birlikte aynı zamanda belli başlı bazı beyin yapılarının direk olarak gösterilmesinde de kullanılırlar.

Tablo 1: Bazı önemli beyin bölgeleri ve işlevleri

Dorsolateral Prefrontal Korteks (DLPFK)	Yürütücü işlevler
Ventrolateral Prefrontal Korteks (VLPFK)	Duyusal verilerin işlenmesi
Ventromedial Prefrontal Korteks (VMPFK)	Dürtülerin kontrolü
Dorsal Anterior Cingulat Korteks	Dikkat
Ventral Anterior Cingulat Korteks	Emosyonel regülasyon
Amigdala	Korku
Hipokampus	Bellek

Magnetik Rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi; güçlü bir manyetik alan yardımı ile vücuttaki hidrojen atomlarının çekirdeklerindeki protonların uyarılması ve dokudaki hidrojen atomlarının yoğunluklarına ve hareketlerine göre görüntülenmesi prensibine dayanmaktadır. Yapısal MRG yöntemi dışında ROI (Region of Interest) ve VBM (Voxel Based Morphometry) gibi çizim temelli yöntemler; nöroanatomik yapıların hacim ve şekil gibi morfometrik parametrelerinin ölçümünde kullanılırlar.

Bipolar Bozukluk'ta yapısal MRG yönteminin kullanıldığı ilk çalışmalarda en sık gösterilen bulgular lateral ventrikül volüm artışı ve beyaz cevherde azalmadır (123, 124). Erişkin yaş grubunda yapılan son yapısal MRG çalışmalarında ise prefrontal korteks, anterior temporal korteks, insula ve anterior singulat korteksin (ASK) kortikal kalınlıkları ile gri ve beyaz cevher volümlerinde azalma saptanmış (125-133). Yapısal MRG ile BB hastalarının beyinlerinde yapısal değişikliklerin en çok rastlandığı bölgeler: Dorsolateral ve subgenual prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus, talamus, bazal ganglia ve serebellum olarak saptanmaktadır (134).

Geniş kapsamlı 21 çalışmanın dahil edildiği, erişkin yaş grubunda yapılan ve 660 BB hastası ile 770 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir meta-analizde; sol ASK ve sağ fronto-insular kortekste gri cevherde azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı meta-analizde bu bölgelerin amaca yönelik davranış (ASK), karar verme davranışı (insula), tepki inhibisyonun ve subkortikal yapıların inhibisyonun kontrolü (ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK)) gibi BB'un patofizyolojisinde önemli yer tutan duygusal işleme süreçleriyle ilişkili olduğu belirtilmiş (135). İçeriden ve dışarıdan, bilinçli ve/veya bilinçdışı, bellekte depolanmış olan ve organ merkezlerinden gelen tüm bilgileri regülasyonu ve entegrasyonunda görev alan beyin bölgesi olarak prefrontal korteksin sağlıklı gençlerde erken yetişkinliğe kadar olgunlaşmaya devam ettiği ancak BB olan gençlerde bu olgunlaşmanın aksadığı araştırmalarda gösterilmektedir (134, 136). Bir diğer meta-analiz çalışmasında ise; BB tanılı bireylerde ve sağ fronto-insular korteks ve sol rostral anterior singulat korteks hacimlerinde azalma olduğu; epizod süresinin uzun olmasının ise bazal gangliyonlar, subgenual anterior singulat korteks ve amigdalayı kapsayan gri cevher hacminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (135).

Ergenlerde yapılmış küçük örneklem boyutuna sahip bir araştırmada BB tanılı ergenlerde serebral hemisferlerde yapısal asimetride azalma gösterilmiştir (136). Risk grubunda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının incelendiği bir meta-analizde ise striatum,

talamus, amigdala, hipokampus ve pituiter volümlerde sağlıklı bireylere göre farklılık saptanmamıştır (137).

Nörogörüntüleme çalışmaları incelenen yaş grubuna veya hastalığın süresine göre de farklı sonuçlar verebilmektedir: Bir meta-analizde ergen yaş grubundaki BB tanılı bireylerde amigdala volümünde azalma olduğu bulunmuş ancak erişkin yaş grubundaki bireylerde amigdala volümleri benzer veya artmış olarak saptanmıştır (139). Bu meta-analizin yorumunda yaş grupları arasındaki amigdala hacim farklılıklarının; ilaç kullanımı, cinsiyet farklılığı, komorbiditelerin varlığı, gelişimsel kompensatuvar mekanizmalar veya hastalığın erken ya da geç başlamasının getirdiği patofizyolojik farklılıklar gibi nedenleri olabileceği vurgulanmıştır (139, 140). Benzer şekilde başka bir meta-analizde daha uzun hastalık süresine sahip bireylerde bazal ganglia, subgenual ASK ve amigdala volümlerinin artmış olarak bulunduğu ancak ilk epizod hastalarında bu bulguların görülmediği veya az gözlemlendiği saptanmış ve araştırma sonucunda daha uzun süre ilaca (özellikle duygudurum dengeleyicilere) maruz kalmanın bu duruma yol açmış olabileceği belirtilmiştir (135). BB tedavisinde kullanılan ilaçların beyin yapısı üzerine etkisinin araştırıldığı iki derlemede duygudurum dengeleyicilerin (özellikle lityumun) hipokampus, ASK ve amigdalada gri cevher volümlerini arttırması bu bulguları desteklemektedir (141, 142).

Bipolar Bozukluk tanılı bireyler ve birinci derece akrabalarında son dönemde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında özellikle insula ve inferior frontal korteks volümlerinin daha büyük, orbitofrontal korteks (OFK) ve serebellum volümlerinin ise daha küçük olduğu bulunmuştur (143-145). Aynı çalışmada akrabalarda parahipokampal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) hacimlerinin daha büyük olduğu saptanmıştır (143, 144). İnfierior frontal korteks (İFK) tepki kitleme ve duyguların düzenlenmesinde; serebellum ise PFK, ASK ve limbik sistemle kurduğu bağlantılarla biliş ve davranış süreçlerinde çok önemli görevleri olan beyin bölgelerindendir (143). BB tanı kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı ancak semptomların mevcut olduğu risk döneminde de beyinde medial ve inferior frontal korteks, ASK, ventral striatum, presantral girus, insular korteks ve OFK’de değişiklikler gözlemlenmiştir (146). Çocuk ve ergen BB tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre OFK ve subgenual PFK hacimlerinde azalma saptanırken (147) bazı çalışmalarda farklılık saptanamamıştır (148). BB tanılı olgularda hipokampus ve bazal ganglialarla ilgili nörogörüntüleme bulguları ise karmaşıktır. Bazı çalışmalarda hipokampus hacminin azaldığı (131, 149, 150) gösterilirken, bazılarında ise değişmediği (123, 151, 152) hatta arttığı (153) gösterilmiştir. Az sayıdaki çalışmalarda azalmış amigdala (150), caudat

nucleus, putamen, ventral striatum volümleri (131, 132, 154) ve artmış putamen volümü (152) bulunmuştur.

Bipolar Bozukluk tanılı olguların beyinlerinin kesitsel olarak incelendiği çalışmalarda hastalık süresinin, ilacın ve prognostik faktörlerin beyin yapıları üzerindeki etkisinin tam olarak saptanamaması nedeniyle ileriye dönük çalışmaların yapılması gerekmiştir. İleriye dönük çalışmalarda, kesitsel çalışmalara benzer şekilde; amigdala volümü ergenlik dönemindeki BB hastalarında daha küçük, erişkinlik dönemindeki BB hastalarında ise aynı saptanmıştır. Diğer beyin bölgeleri ile ilgili bilgiler ise değişken ve sınırlıdır (155). Çok az sayıda olmakla birlikte bu çalışmaların incelendiği bir derlemede; ASK, PFK (prefrontal korteks), temporal bölge, hipokampus, subkortikal bölge ve subgenual bölgede progresif gri cevher kaybı olduğu saptanmıştır (155). Hastalık patogenezindeki rolü hakkında bilgiler tam olarak net olmamakla birlikte; kötü prognozlu hastalarda PFK'de daha hızlı ve fazla gri cevher kaybı olduğu saptanmıştır (156). Başka bir derlemede ise hastalık prodrom döneminde fronto-insular kortekste gri cevher kaybıyla ilgili kanıtlar saptanamamıştır (135). Sonradan psikotik bozukluk ve BB tanısı alan riskli semptomatik bireylerde, hem hastalık öncesi dönemde hem de hastalık sonrası izlemde ASK'de gri cevher volüm kaybı olduğu ile ilgili kanıtlar artmaktadır. Emosyonel regülasyon ve amaca yönelik hareketlerin planlamasında rol alan singulat kortekste erken hacimsel değişikliklerin BB ve psikoz için erken bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir.

Bipolar Bozuklukta Beyaz Cevher Değişiklikleri

Bipolar Bozukluk tanılı hastalarda yapısal MRG çalışmalarının artması ve bu çalışmalarda oldukça sık olarak subkortikal, periventriküler ve kallosal alanlarda beyaz cevher hiperintensitesinin ortaya konması ile birlikte; son yıllarda beyaz cevheri göstermede daha etkili bir yöntem olan DTI çalışmaları hız kazanmıştır (157). DTI çalışma prensibi su moleküllerinin difüzyonunun ölçümüne dayanmaktadır: Su moleküllerinin belirli bir noktadan difüzyon uzaklığı, zamanı ve yönleri hesaplanarak 3 boyutlu şekiller elde edilebilmektedir. Su molekülleri beyin omurilik sıvısında her yöne eşit oranda (izotropik difüzyon) dağılma eğilimi gösterirken, beyaz cevherde daha belirgin olmak üzere beyaz ve gri cevherde farklı yönlerde farklı oranlarda (anizotropik difüzyon) dağılmaktadırlar. Suyun difüzyon oranlarındaki farklılıkların ölçümü için en sık kullanılan iki parametre Fractional Anisotropy (FA) ve Mean Diffusivity – Ortalama Difüzyon (MD - OD)'dur: FA'daki azalma veya

OD'daki artma bize miyelin veya aksonda meydana gelen hasarı, azalmış aksonal yoğunluk ve bütünlüğü gösterir. Difüzyondaki değişiklikler; ROI (traktografi), VBM (tüm beyin), TBSS (Tract-Based Spatial Statistics-FA kullanılarak hem tüm beyin hem de traktografi) yöntemleri ile incelenmektedir (157, 158).

Bipolar Bozukluk hastalarında yapılan DTI çalışmalarında saptanan temel bulgu fronto-limbik yollarda bozukluktur ve bunun sonucunda duyguların işlenmesi ve düzenlenmesi gibi süreçler etkilenmektedir. Benzer olgu grubunda saptanan bir diğer önemli DTI bulgusu ise temporal ve parietal korteksle ilişkili beyaz cevherdeki bozukluklardır. Temporo-parietal yolların etkilenmesi sonucu bu olgularda, hastalığın seyri boyunca görülen kognitif fonksiyonlardaki bozuklukların ortaya çıktığı düşünülmektedir (157). Corpus callosumun ön alanı (rostrum, genu ve cisminin bir kısmı), uncinate fasikül, ASK ve superior longitudinal fasiküldeki FA düşüklüğü ve/veya MD yüksekliği en sık saptanan bulgulardandır (158). Bu yolların, duyguların düzenlenmesinin yanında dikkat ve bellek gibi kognitif fonksiyonlarda da rolü olduğu bilinmektedir (157, 158). Son dönemlerde yapılan ve BB açısından yüksek riskli bireylerin incelendiği bir DTG çalışmada; BB tanısı olan ebeveynlerin çocuklarında beyaz cevherin corpus callosum, fornix ve serebrospinal yollarında FA değişiklikleri bulunmuştur. Bu çalışmada gri cevherle ilgili ise; fronto-limbik bölgelerde, serebellumda, supramarjinal girusta volüm değişiklikleri saptanmıştır. Aynı çalışmada, BB patofizyolojisinde önemli rol oynayan corpus callosumda; yüksek risk grubu ve sağlıklılara göre, çok yüksek risk grubunda azalmış FA düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak BB için çok yüksek riskli olan grupta, yüksek riskli ve sağlıklı gruba göre bilişsel ve yapısal değişikliklerin belirgin oldukları ve bu değişikliklerin hastalık gelişiminde öngördürücü olabilecekleri ileri sürülmüştür (159).

Bipolar Bozukluk risk grubu olarak, BB tanılı hastaların sağlıklı birinci derece akrabaları ile erişkin yaş grubunda yapılmış DTI çalışmalarında; corpus callosum, uncinat fasikül, superior longitudinal fasikül, inferior longitudinal fasikül, inferior fronto-okspital fasikül, internal kapsül ve talamik radyasyonda hem hasta bireylerde hem de risk grubu bireylerde, sağlıklı kontrollere göre farklılıklar saptanmıştır (160, 161). Bu yollar hastalığın ortaya çıkmasında rol alan dikkat, dürtüsellik, risk alma ve tepki önleme gibi işlevlerle ilişkilidirler (160). Son dönemde yapılan çalışmalarda; BB tanısı almamış ancak eşik altı manik semptomları olan bireylerde de benzer beyaz cevher yollarında değişiklikler olduğu bulunmuştur (162).

Bütün bu bulguların birçok çalışmada tekrarlayan bir şekilde saptanmalarına rağmen; gri cevherin incelendiği nörogörüntüleme çalışmalarında olduğu gibi ilaç kullanımı, hastalık süresi ve görüntüleme sırasında hastanın içinde bulunduğu epizodun tipi bu çalışmalarda da en önemli karıştırıcı faktörlerden kabul edilmektedir (157, 163). Bu karıştırıcı faktörlerin beyin yapılarına olan etkilerinin araştırıldığı çok az çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; lityum kullanım süresi ile corpus callosum, uncinat fasikülüs, ASK ve hipokampüste aksiyel bağlantı artışı olduğu saptanmıştır (164, 165). Başka bir çalışmada; depresif epizoddaki hastalarda önceki bulgulara ek olarak fronto-okspital fasikül (166, 167), medial ön-beyin yolağı ve ön talamik radyasyon gibi bağlantı yollarında da bozukluklar olduğu ve bunun BB seyrinde gelişen kognitif fonksiyonlardaki bozuklukları açıklayabileceği ileri sürülmüştür (168-171). Ergen yaş grubunda yapılan ve karıştırıcı faktörlerin incelendiği bir çalışmada ise; ilaç kullanmamış ergen yaş grubundaki manik epizod tanılı hastalarda da beyaz cevher hasarı bulunduğu saptanmıştır (13).

Bipolar Bozuklukta Fonksiyonel Beyin Değişiklikleri

Fonksiyonel Beyin Görüntüleme (fMRG) yöntemi; kan oksijen düzeyindeki değişimlerin (BOLD (Blood-Oxygen-Level Dependent)) belirlenmesi ile beyindeki nöronal aktivitenin saptandığı bir beyin görüntüleme yöntemidir (157, 158). BB hastalarında yapılan fMRG çalışmalarının gözden geçirildiği bir derlemede tekrarlayan bir şekilde saptanan temel bulgular; ventral anterior singulat korteks, ventral prefrontal korteks, ventral striatum, amigdala ve insulayı kapsayan 'ventral sistem'de aktivasyon artışı ve hipokampus, dorsal anterior singulat korteks ve dorsal prefrontal korteksi kapsayan 'dorsal sistem'de aktivasyon azalması olarak belirtilmiştir (140). Phillips ve arkadaşlarının erişkin yaş grubundaki BB hastalarının fMRG çalışmalarını incelediği derlemesinde ise duygusal regülasyon, tepki önleme ve kognitif fonksiyonları ölçen görevler sırasında VLPFK aktivitesi azalırken; amigdala, striatum, medial PFK, OFK (orbitofrontal korteks) ve temporal korteks aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Aynı derlemede; ödül mekanizmasını ölçen görevler sırasında ise VLPFK, OFK ve ventral striatum aktivitesinin arttığı belirtilmiştir (158). Bilişsel ve duygusal görevler sırasında inferior frontal korteks, medial frontal korteks, dorsal ve posterior singulat korteks ve precuneus gibi dorsal yapılarda baskın olarak bir aktivite azalması saptanmıştır (33). Bu alanda uzunlamasına (longitudinal) çalışmalar sayıca az olsa da bu çalışmaların incelendiği bir derlemede; olguların epizodda veya remisyon fazında olmasına göre fronto-

limbik yapıların aktiviteleri ve aralarındaki ilişkinin değişiklik gösterebildiği öne sürülmüştür. Manik epizodda VLPFK aktivitesinde azalma saptanırken amigdala, insula ve orta temporal korteks aktivitesinde artış bulunmuştur; depresif epizodda ise kaudat çekirdek aktivitesinin arttığı ve kaudat çekirdeği inhibe eden globus pallidus aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Hastalığın remisyon fazında ise VLPFK aktivitesinin arttığı, ASK aktivitesinin azaldığı görülmüştür (155).

Ergenlik dönemindeki BB tanılı olguların kognitif ve duygusal işleme süreçlerinin incelendiği fMRG araştırmalarında özellikle; duygusal yüz işleme, yanıt inhibisyonu, fröstürasyon ve kognitif esneklik gibi süreçlerde anormal fonksiyonlar gözlenmiştir ve bunlardan en sık saptanan duygusal yüz ifadelerinin işlenmesi sırasındaki anormalliklerdir (172). Yapılan çalışmalarda BB tanılı ergenlerin; mutlu yüzlere karşı sensitiviteilerinin daha düşük olduğu ve duygusal yüz ifadelerini kategorize etmekte daha fazla hata yaptıkları gözlemlenmiştir (173). İncelenen bu gençlerde; mutlu, kızgın ve nötral yüz ifadelerine bakarken, normal olmayan PFK – amigdala - striatal nöral aktivite artışı bulunmuştur (174, 175). Risk grubu çocuklarda (BB tanılı ebeveyne sahip çocuklarda) emosyonel yüz ifadelerinin işlenmesi süreçlerini inceleyen araştırmalarda da benzer bulgular saptanmıştır (176).

Kognitif ve emosyonel görevler sırasındaki süreçleri inceleyen diğer çalışmalarda striatal aktivasyonda artış ve davranışsal görevler sırasında ise aktivasyonda azalma gözlenmiştir (177, 178). BB tanılı ergenlerdeki impulsivite ve distraktibilitenin bir göstergesi olarak kabul edilen tepki önlemenin (yanıt inhibisyon) incelendiği araştırmalarda başarısız motor inhibisyon sırasında bu olgularda, kontrol grubuna göre striatal hata sinyalinin daha düşük olduğu bulunmuştur (179). Benzer süreçleri gösteren “go / no-go” görevinde bu gençlerde no-go ya karşın go denemelerinde sağ DLPFK’de kontrol grubuna göre nöral aktivasyonun daha fazla olduğu saptanmıştır (180).

Ödül ve cezanın değişmesine yanıt olarak kişinin, bu duruma düşünce ve davranışlarla uyum yapabilme kapasitesine “bilişsel esneklik” denmektedir ve BB’un klinik semptomları ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle ödüle verilen cevabın hastaların davranışlarını patolojik bir biçimde etkilediği durumun manik dönemde görülen hiperhedoni (sıkıntı veren sonuçlar doğurabilecek aktivitelere aşırı katılım) ve cezaya verilen cevabın hastanın davranışlarını patolojik bir biçimde etkilediği durumun depresif dönemde görülen hipohedoni (anhedoni) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (181). Bilişsel esneklik görevlerinin

uygulandığı fMRG çalışmaları; BB tanılı ergenlerin bu görevler sırasında kontrol grubu ile karşıt nöral cevaplar oluşturdıkları saptanmıştır (182).

Tablo 2: BB’ta yapılan yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında sıkça saptanan bulgular

	Gri Madde Hacmi	Aktivite
Tüm Beyin	↔	
PFK	↓	
VLPPK	↑	
OFK	↓	
Subgenual Korteks	↓	↑ (Ötimik dönem)
ASK	↓↓	↑ (Ötimik dönem)
Temporal Lob	↑	
Amigdala	↔	↑ veya ↓
Hipokampus	↔ veya ↑ veya ↓	↑ veya ↓
Fusiform Girus	↓	
Cuneus	↑	
Globus Pallidus		↓ (Depresif dönem)
Kaudat Çekirdek		↑ (Depresif dönem)
Bazal Ganglionlar	↑	

Bipolar Bozuklukta Risk Kavramı

Bipolar Bozukluk’un tanı süresini kısaltabilmek ve biyolojik açıdan hastalığın gelişiminde rol alan risk faktörlerini saptayabilmek amacıyla; duygudurum bozukluğu tanısı olan bireylerin akrabaları (evlat, kardeş, ikiz, ebeveyn), depresif bozukluk tanısı olan bireyler, eşikaltı manik septomları olan bireyler, siklotimik mizaç özellikleri olan bireyler ve BB BTA

tanısı olan bireyler gibi birçok risk grubu belirlenmiştir ve bu gruplarda klinik, genetik, nörokimya, nörobiliş ve nörogörüntüleme alanlarında çeşitli araştırmalar yapılmaktadır (6). Tanımlanan bu risk grupları içerisinde; duygudurum bozukluğu tanısı olan bireylerin akrabaları ve eşik altı manik semptomlara sahip bireyler daha çok risk altında olarak kabul edilmektedirler.

Birinci veya ikinci dereceden akrabalarında manik epizod öyküsü olan ve işlevselliği etkileyen kısa, tekrarlayan eşik altı hipomani/mani ve depresif epizodları olan gençlerin %50'sinden fazlasının 5 yıl içinde BB Tip I veya BB Tip II tanısı aldığını gösterilmiştir (183). Tek bir ebeveynde BB tanısı olması, çocuk ve ergenlerde bu hastalığın oluşma riskini önemli ölçüde arttırırken; her iki ebeveynde de BB tanısı olması halinde ebeveynlerinin birinde BB olan çocuklara göre BB görülme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. BB tanılı 233 ebeveynin 7-17 yaş arasındaki 388 çocuğunun incelendiği ve Pittsburgh Üniversitesi'nde yapılan BIOS (Bipolar Offspring Study) çalışmasında; her iki ebeveynde BB tanısının olduğu grupta daha fazla oranda BB tanısının olduğu, ebeveyninde ve kendisinde BB olan gençlerin %75'inin 12 yaşından önce BB-BTA veya depresyon için tanı ölçütlerini karşıladığı bildirilmiştir (184). Ebeveynlerinden biri veya her ikisinde BB tanısı olan çocuk ve ergenler, bu hastalığın prodrom dönem ve erken dönem görünümleri açısından oldukça önemli bilgi kaynakları olarak düşünülmektedirler (185). Araştırmalar göstermektedir ki; BB tanılı kişilerin çocuklarında, BB tip I veya tip II tanısının ortaya çıkmasından yaklaşık 10 yıl önce BB'un yüksek riskli, işlevsellik alanlarında ve yaşam kalitesi üzerinde bozulmaya sebep olan etkisi eşik altı semptomları gözlenebilmektedir ve bu semptomların gözleendiği dönem BB'un "prodrom" dönemi olarak kabul edilebilir (186, 187). BB'da "prodrom" dönem; ilk dönemde olgularda gözlenen davranışsal ve mental değişiklikleri kapsamaktadır ve bu döneme ait bir takım öngördürücü özellikler tanımlanmaya çalışılmaktadır. Yapılan araştırmalarda; BB tanılı bireylerin %50'sinde ilk epizodun başlamasından önceki dönemde prodromal semptomlar saptanabilmektedir. Bu semptomlar arasında; hastalığa özgül olmayan bazı psikopatolojiler (örn. işlevsellikte azalma, duygudurum labilitesi, öfke nöbetleri, sosyal izolasyon ve karşı olma/karşı gelme), eşik altı manik semptomlar (örn. iritabilite, fikir uçuşmaları, enerji artışı/amaca yönelik aktivite artışı), eşik altı depresif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve anhedoni) ve her iki epizoda da görülebilen eşik altı semptomlar (örn. dikkat eksikliği ve psikomotor ajitasyon) bulunmaktadır (188). Hastalığın prodromal dönemindeki semptomların çok çeşitli ve genellikle nonspesifik olmaları nedeniyle bu semptomların taranmasını sağlayan Bipolar Prodrom Symptom Görüşmesi ve Ölçeği (Bipolar Prodrome Symptom Interview and

Scale-Prospective (BPSS-P)) oluşturulmuş ve bu ölçeğin 12-23 yaş aralığındaki gençlerde geçerlik güvenirlik çalışmaları 2014 yılında yapılmıştır. Yazında BB prodrom dönemini belirlemek amacıyla bir takım ölçütler saptanarak BAR (Bipolar At Risk)/çok yüksek riskli olgular tanımlanmıştır. BAR olguları sahip oldukları semptomlara göre; eşik altı manik semptomları olan olgular, siklotimik özellikli depresyonu olan olgular ve depresyonu olup aynı zamanda genetik risk taşıyan olgular olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (189).

BAR Ölçütleri

Son 12 ayda aşağıdaki gruplardan en azından birinin tüm ölçütlerini içeren 15-25 yaş aralığındaki bireyler:

- GRUP 1: Eşikaltı mani belirtileri olan bireyler
 - 4 günden az olmak kaydıyla en azından ardışık 2 gün boyunca süren anormal ve sürekli yükselmiş, taşkın veya irritabl duygudurum ile birlikte aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi:
 - Artmış benlik saygısı veya grandiyözite
 - Uyku ihtiyacında azalma (3 saatlik uyku sonrası dinlenmiş hissetme)
 - Normalden farklı olarak çok konuşma veya baskılı konuşma
 - Düşünce uçuşması veya düşüncelerin yarışması
 - Distraktibilite
 - Amaca yönelik aktivite artışı (sosyal olarak, işte veya seksüel açıdan) veya psikomotor ajitasyon
- GRUP 2: Depresyon ile birlikte siklotimik özellikler
 - En azından son 1 haftada var olan depresyon: depresif duygudurum veya zevk veren aktivitelere ilgi kaybı ile aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi:
 - Belirgin kilo kaybı

- Hemen her gün olan insomni veya hipersomni
- Psikomotor retardasyon veya ajitasyon
- Halsizlik veya enerji kaybı
- Değersizlik veya suçluluk düşünceleri
- Dikkat veya düşünme yetisinde azalma
- Rekürren suicidal düşünceler veya ölüm düşünceleri

ARTI

- Siklotimik özellikler: Eşikaltı manik belirtileri olan ve grup 1 ölçütlerini karşılamayan birçok sayıda epizod ve depresif belirtileri içeren sayısız epizod; örneğin grup 1 de tanımlanan bir gün içinde sadece 4 saat süren ve en azından hayat boyu toplam 4 güne tekabül eden eşikaltı mani belirtileri
- GRUP 3: Genetik risk taşıyanlarda depresyon
 - En azından 1 hafta süren depresyon: depresif duygudurum veya zevk veren aktivitelere ilgi kaybı ile aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi:
 - Belirgin kilo kaybı
 - Hemen her gün olan insomni veya hipersomni
 - Psikomotor retardasyon veya ajitasyon
 - Bitkinlik veya enerji kaybı
 - Değersizlik ve suçluluk düşünceleri
 - Odaklanma ve düşünme yetisinde azalma
 - Rekürren ölüm düşünceleri veya suicidal düşünceler

ARTI

- Genetik risk: Birinci dereceden akrabada BB tanısı

Bipolar Bozukluk tanılı bireylerin çocukları, BB dışında başka ruhsal hastalık ve durumlar için de risk altındadır. Yapılan araştırmalara göre, bu çocuk ve gençlerde intihar düşünceleri kontrol grubuna göre daha fazla saptanmaktadır (190). BB tanılı ebeveyne sahip çocuk ve ergenlerin distraktibilitelerinin fazla olduğu, daha hareketli ve enerjik bir mizaca sahip oldukları ve DEHB tanı oranlarının daha yüksek belirtilmektedir (191, 192). Buna ek olarak bu çocuk ve gençler diğer duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve yıkıcı davranım bozuklukları açısından da risk altındadırlar (193, 194). Prodrom dönemde sıkça gözlenen anksiyete semptomları incelendiğinde; bu yaş grubunda gözlenen anksiyete veya dışa yönelim bozukluklarının ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek duygudurum bozukluğu için öncül belirti olabilecekleri öne sürülmüştür (195). Yüksek riskli grupta kabul edilen bu çocuk ve ergenlerin; bir duygudurum atağı geçirmeden önce prodromal duygudurum ve davranışsal belirtileri ile nörokognitif fonksiyonlarında ve beyin aktivasyonunda değişimlerin olduğu da saptanmaktadır (196-198).

Bipolar Bozukluk Risk Grubunda Gri Cevher Değişiklikleri

Bipolar Bozukluk'ta risk grubunu araştıran nörogörüntüleme araştırmalarının incelendiği bir derlemede; BB tanısı olan kişilerin birinci derece akrabalarında, daha büyük insular ve inferior frontal korteks (IFK) bulgularının sıkça gözlemlendiği ancak diğer bulguların tutarsız ve değişken oldukları ifade edilmiştir (146). Oldukça güncel olan nörogörüntüleme çalışmalarında da benzer şekilde BB tanılı olgular ve birinci dereceden akrabalarında daha büyük insular ve IFK hacimleri, daha küçük serebellar ve OFK hacimleri saptanırken (143-145); daha büyük parahipokampal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) hacimleri sadece birinci dereceden akrabalarında gözlemlenmiştir (143, 144). BB patofizyolojisinde büyük rol oynayan tepki ketleme ve emosyonel regülasyonda inferior frontal korteks kritik bir öneme sahiptir. Serebellum ise; birçok farklı beyin bölgesi ile bağlantılar kurmakta, özellikle PFK, ASK ve limbik sistemle kurduğu bağlantılar üzerinden kognisyon ve davranışsal süreçlerde çok önemli rol oynamakta ve motor fonksiyon ve emosyonel regülasyonda da dengeleyici olarak görev almaktadır (143). Aynı risk grubunu inceleyen nörogörüntüleme çalışmalarının incelendiği bir meta-analizde, bu gruptaki gri cevher değişiklikleri açısından; amigdala, hipokampus, striatum, talamus ve pituiter hacimlerde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler bulunmamıştır. Bu meta-analizde

ayrıca, hipokampal ve pituiter hacimler üzerine etki kalıplarına bakıldığında; çevresel ve stresörlerle ilişkili faktörlerin, genetik faktörlerden daha çok etki ettikleri bulunmuştur (138).

Bipolar Bozukluk risk grubundaki nörogörüntüleme bulguları ışığında özellikle ASK, ventral striatum, medial frontal korteks (MFK), presentral girus, insular korteks ve OFK ile ilgili gri cevher değişiklikleri öne çıkmaktadır (146). Bu bölgelerdeki hacimsel artış veya kalınlaşmaların açıklanmasında ise; hastalığın erken döneminde uygunsuz budanmaya bağlı anormal beyin matürasyonu veya hastalık direnci ile ilişkili koruyucu kompensasyon mekanizmaları ile açıklanmaktadır. Ancak bu bulguların çevresel faktörlerle (yaş, klinik özellikler, tedavi, hastalık süresi, ergenlik dönemi, hastalık başlangıç yaşı vs.) ilişkili olarak değişkenlik göstermeleri, gri cevherin incelendiği nörogörüntüleme çalışmalarında tutarsız sonuçlara neden olmaktadır (198-202). Benzer şekilde, şimdiye kadar yapılmış gri cevheri inceleyen çalışmaların araştırıldığı önemli bir derleme ve meta-analizde; tüm bulgular göz önüne alındığında BB risk grubunda hastalık gelişmeden önceki dönemdeki gri cevher değişikliklerinin şüpheli ve çelişkili olduğu tartışılmıştır (203, 204).

Bipolar Bozukluk Risk Grubunda Beyaz Cevher Değişiklikleri

Bipolar Bozukluk risk grubunda beyaz cevher değişikliklerinin araştırıldığı nörogörüntüleme çalışmaları kısıtlıdır ve bu çalışmaların büyük bir kısmında risk grubu olarak BB tanılı olguların sağlıklı birinci derece akrabaları olgu grubu olarak alınmıştır. Genel olarak bu çalışmalarda en sık rastlanan değişiklikler; superior longitudinal fasikulus (SLF), inferior longitudinal fasikulus (ILF), corpus callosum (CC), uncinate fasikül (UF), inferior fronto-okspital fasikül, internal kapsül ve talamik radyasyonda hem BB tanılı olgularda hem de sağlıklı birinci derece akrabalarında sağlıklı kontrollere göre FA düşüklüğü ve MD yüksekliğidir (160, 161). Risk grubundaki yaş ortalaması arttıkça beyaz cevher özellikleri arasında fark saptanamamaktadır (205, 206). Risk grubu olarak eşik altı manik semptomların olduğu bireylerin seçildiği yakın dönemde yapılan bir çalışmada da benzer beyaz cevher değişiklikleri saptanmıştır (162). Bu yollar BB patofizyolojisinde rol oynayan emosyonel regülasyon, impulsivite, dikkat, tepki ketleme, risk alma ve kurulumu değiştirme (set shifting) ile ilişkilidir (160). Bazı çalışmalarda beyaz cevher hacmindeki azalma ile genetik risk ve ailesel yüklülük arasında ilişki gösterilmiş (128, 205-207). Tüm bu bulgulara rağmen; BB'da yetersiz çalışma sayısı ve çelişkili bulgular nedeni ile beyaz cevher anormalliği, endofenotip belirteç olmaya uzaktır (128, 160).

BÖLÜM 3: GEREK VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Bu araştırma kesitsel, olgu-kontrol grupları içeren, gözlemsel bir çalışmadır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, 13 Mayıs 2017 – 17 Ağustos 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ve Radyodiagnostik Anabilim Dalları'nda yürütülmüştür. Örneklem; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ile Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalları'nda ulaşılmış, yapılandırılmış testler, kayıt formları ve ölçekler burada hekimler tarafından uygulanmıştır. Manyetik Rezonans görüntüleme Radyodiagnostik Anabilim Dalları'nda uygulanmıştır.

Araştırmanın Örneklemi

Yüksek Riskli Olgular:

Olgu-kontrol niteliğindeki bu çalışmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği ve Servisi'ne başvuran DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme - Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorder (SCID) görüşmeleri ile BB Tip I veya II tanısı almış hastaların 13-18 yaş arasındaki çocukları ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Polikliniği'ne başvuran ve ebeveynlerinden en az biri SCID görüşmeleri ile saptanan BB (Tip I veya II) tanılarına sahip 13-18 yaş arası çocuklar “Yüksek Riskli” olarak tanımlanmıştır. Ebeveynlerinden en az birisi BB Tip I ya da II tanısı almış olan ve 13-18 yaş arasındaki çocuklara Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları Ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi, Şimdi Ve Yaşamboyu Şekli (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version- KSADS-PL) uygulanarak yüksek risk grubu etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayrılmıştır:

Etkilenmiş Yüksek Riskli Grup:

Bu grubu, yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler (KSADS-PL) ile son 6 ay içinde madde/alkol kötüye kullanım ve bağımlılık, BB (I ve II), Şizofreni, Sanrısız Bozukluk, Şizoaffektif Bozukluk, Şizofreniform Bozukluk ve Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanıları dışında bir psikiyatrik bozukluk tanı veya semptom öyküsü olan ve en az 3 aydır remisyonda olan (Depresif Bozukluk öyküsü olan bireylerde CDRS-R $\leq$ 54, Anksiyete Bozukluğu olan bireylerde STAI $<$ 39 ve BB BTA öyküsü olan bireylerde CDRS-R $\leq$ 54 ve YMÖ $\leq$ 7 olmalıdır) yüksek riskli olgular oluşturmaktadır.

Etkilenmemiş Yüksek Riskli Grup:

Bu grubu, yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler (KSADS-PL) ile şimdi ve/veya geçmişte hiçbir psikiyatrik tanı almamış yüksek riskli olgular oluşturmaktadır.

Sağlıklı Kontrol Grubu:

Ebeveynlerinden SCID görüşmeleri ile en az biri BB tanısı almış hastaların çocukları ile cinsiyet ve eğitim düzeyleri açıdan eşleştirilmiş, ebeveynlerinde SCID görüşmeleri ile herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmayan ve K-SADS-PL görüşmeleri ile şimdi ve/veya geçmişte herhangi bir psikiyatrik tanıyı karşılamayan çocuk ve ergenler çalışmanın kontrol grubunu oluşturmaktadır. Sağlıklı gönüllülere ulaşmak için, hastane genelinde panolara çalışmayı tanıtan ilanlar asılmıştır. Bu ilanlar üzerine çalışmada sağlıklı gönüllü olmak için yazılı onam veren 13-18 yaş grubu çocuğu olan ebeveynlerin çocukları çalışmanın alınma ve dışlanma ölçütleri göz önünde bulundurularak sırayla çalışmaya alınmıştır. Ayrıca diğer polikliniklere başvuran veya hastane çevresinde ikamet eden işleme ölçütlerini karşılayan dışlama ölçütlerini karşılamayan ve yazılı onam veren bireyler de sağlıklı gönüllü olarak alınmıştır.

Araştırma gruplarına alınacak birey sayısını belirlemek üzere, daha önce BB hastalarının etkilenmiş ve etkilenmemiş çocuklarında nörogörüntüleme yöntemlerinin uygulandığı araştırmaların sayısının kısıtlı olması nedeniyle güç analizi yapılamamıştır.

Yüksek Risk Grubu Olarak Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

- 13-18 yaş arasında olmak,
- Etkilenmemiş yüksek risk grubundan olmak: Ebeveynlerinden en az birinin SCID görüşmeleri ile BB Tip I ya da II tanısı almış olması ve K-SADS-PL görüşmelerinde şimdi ve/veya geçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalığın tanı ölçütlerini karşılamıyor olması,
- Etkilenmiş yüksek risk grubundan olmak: Ebeveynlerinden en az birisi SCID görüşmeleri ile BB Tip I ya da II tanısı almış olan çocuk ve ergenlerde; son 6 ay içinde madde/alkol kötüye kullanım ve bağımlılık, BB (I ve II), şizofreni, sanrısız bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk ve yaygın gelişimsel bozukluk tanıları dışında bir psikiyatrik bozukluk tanı veya semptom öyküsü olması ve en az 3 aydır remisyonda olması (depresif bozukluk öyküsü olan bireylerde [CDRS-R $\leq$ 54], anksiyete bozukluğu olan bireylerde [STAI $\leq$ 36] ve BB BTA öyküsü olan bireylerde CDRS-R $\leq$ 54 ve YMÖ $\leq$ 7 olmalıdır),
- Olgu ve ebeveynlerinin çalışmaya gönüllü olarak katılmak için ayrı ayrı yazılı onam vermesi,
- IQ puanı ölçüm sonucu $\geq$ 70 olması,
- Çalışmanın yönergesini izleyecek yetide olmak.

Sağlıklı Gönüllü Olarak Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

- 13-18 yaş arasında olmak,
- Ebeveynlerinde SCID görüşmeleri ile herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmamış olması,
- K-SADS-PL görüşmelerinde şimdi ve/veya geçmişte herhangi bir birinci ya da ikinci eksen psikiyatrik tanı ölçütünü karşılamıyor olması,
- Olgu ve ebeveynlerinin çalışmaya gönüllü olarak katılmak için ayrı ayrı yazılı onam vermesi,

- IQ puanı ölçüm sonucu ≥ 70 olması.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri:

- Her grup için herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalığı, mental retardasyonu (IQ puanı < 70 olması), epilepsi, serebral tümör ya da serebro-vasküler hastalığı olması, bilinç yitimine yol açmış kafa travması geçirmiş olmak, ciddi bir medikal hastalığı olması,
- Mevcut (remisyonunda olmayan) herhangi bir psikiyatrik tanıya sahip olmak,
- Yüksek risk grubu için: BB Tip I ya da II, şizofreni, sanrısız bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk tanısı almış olmak,
- Son 48 saatte nörobilişsel testleri etkileyecek ilaç (benzodiazepin, uyarıcı madde, alkol vs.) almış olmak,
- MR çekimine engel herhangi bir kritere sahip olmak (örn. kalp pili olması gibi),
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermemek.

Araştırmanın Yöntemi:

Ebeveyni veya yasal vasisi ve kendisi bu çalışmayı kabul etmiş, 13-18 yaş aralığındaki Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine veya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıklarına başvuran ve SCID (DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders) görüşmeleri ile BB tanısı almış ebeveyni olan çocuk ve ergenler ile eğitim durumu ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gelişim gösteren anne, babalarında SCID görüşmeleri ile herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmayan çocuk ve ergenlere K-SADS-PL (Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli) uygulanarak durum saptaması yapılmış ve Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu verilmiştir. Yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler (K-SADS-PL) ile psikiyatrik hastalık öyküsü saptanan bireylere (etkilenmiş yüksek risk grubu) ayrıca Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu

(CDRS-R) verilmiş, Young Mani Ölçeği (YMÖ) ve Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI-TX1 ve STAI-TX2) uygulanmıştır. Ayrıca olgu kayıt formu doldurularak sosyodemografik verilere, geçmiş ve şu anki belirti bilgisine ulaşılmıştır. SCID görüşmeleri ile BB tanısı almış ebeveyni olan çocuk ve ergenlerden K-SADS-PL ile şimdi ve/veya geçmişte hiçbir tanıyı karşılamayan 12 olgu etkilenmemiş yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. BB tanısı almış ebeveyni olan çocuk ve ergenlerden; yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler (KSADS-PL) ile son 6 ay içinde madde/alkol kötüye kullanım ve bağımlılık, BB (Tip I ve II), Şizofreni, Sanrısız Bozukluk, Şizoaffektif Bozukluk, Şizofreniform Bozukluk ve Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanıları dışında bir psikiyatrik bozukluk tanı veya semptom öyküsü olan ve en az 3 aydır remisyonda olan (Depresif Bozukluk öyküsü olan bireylerde CDRS-R $\leq$ 54, Anksiyete Bozukluğu olan bireylerde STAI $<$ 39 ve BB BTA öyküsü olan bireylerde CDRS-R $\leq$ 54 ve YMÖ $\leq$ 7 olmalıdır) 7 olgu ise etkilenmiş yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Anne, babalarında SCID görüşmeleri ile herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmayan çocuk ve ergenlerden K-SADS-PL ile şimdi ve/veya geçmişte hiçbir psikiyatrik tanıyı karşılamayan 13 olgu sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktadır. Tüm örneklem grubuna DTI yöntemi uygulanarak nörogörüntüleme özellikleri toplanmıştır. Klinik ve radyolojik veri toplama araçları aşağıda belirtilmiştir.

Klinik Veri Toplama Araçları:

Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu:

Bu formda çocuk ve ergenlere çalışma ve çalışmada uygulanacak yöntemler hakkında ayrıntılı bilgi verilmektedir. Katılımcılar, çalışma ile ilgili bu bilgileri öğrendikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda doldurulan ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

Sosyodemografik Veri Formu:

Çalışmada yer alan çocuk ve ergenlerinin sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; SCID-I):

First ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir. SCID-I tanısal değerlendirmenin standart biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'nin geçerlilik, güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşlarınca yapılmıştır (208).

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version (K-SADS-PL):

Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından (209) çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere Chambers ve arkadaşları tarafından geliştirilen (1984) K-SAD-P'den uyarlanmış ve son şekli verilmiştir. Hem çocuklara hem de ebeynlerine uygulanan bu yarı-yapılandırılmış görüşme duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar olmak üzere beş adet tanı eki, bu tanıların alt tanı ekleri ve çocuklar için genel değerlendirme ölçeğini içermektedir. Türkçe'de geçerlilik, güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır (210).

Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (CDRS-R):

Klinik örnekleme Çocuklar için Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu depresyonun şiddeti ve depresif belirtiler hakkında genel bilgi sağlar. Ölçek, hastalık tanısının konulmasını takiben başlangıçta ve izlem sürecinde tedaviye yanıtın ölçümü ile ilgili bilgi edinilmesini sağlar. Klinik dışı örnekleme ise, örneğin okullarda veya çocuk hastalıkları uzmanları ve aile hekimleri içinse çocukluk çağı ve ergenlerde depresyonun taranması için kullanılabilir. Uygun eğitim aldıkları takdirde psikiyatristler, aile hekimleri, sosyal çalışmacılar, pediatristler, okul psikologları, okul hemşireleri gibi profesyoneller de ölçeği kolaylıkla uygulayabilirler. Ölçek tarafından değerlendirilen 17 belirtiden 14'ü, klinik görüşme sırasında çocuğun kendisine yöneltilen sorulara verdiği sözel yanıtlara göre

değerlendirilir. Bu belirti alanları; hafiften şiddetliye doğru puanlamanın yapıldığı; bozulmuş okul işlevselliği, eğlenme/keyif almada güçlük, sosyal içe çekilme, iştahta bozulma, uykunun bozulması, aşırı halsizlik hali, fiziksel yakınmalar, irritabilite, yoğun suçluluk duyguları, düşük benlik saygısı, depresif duygular, morbid fikirler, intihar fikirleri ve yoğun ağlama olarak maddeleştirilmiştir. Geri kalan 3 belirti alanı, depresif belirtilerin sözel olmayan özellikleri arasında yer alan ve görüşmecinin değerlendirdiği, depresif afekt, cansız konuşma ve hipoaktivitedir. Her ne kadar, CDRS-R 6-12 yaş arası çocuklarda depresyonu taramak için tasarlansa da ergenler içinde başarı ile uygulanabilmektedir CDRS-R formunun ergenler için psikometrik özellikleri Mayes ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada değerlendirilmiştir (211). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği 2012 yılında Alşen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (212).

Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI-TX1 ve TX2):

Durumluluk ve Sürekli kaygı seviyelerini saptamak amacıyla Spielberger ve arkadaşları tarafından 1970 yılında geliştirilmiştir (213). Durumluk kaygı, öznel gerilim ve korku duygularıyla karakterize olan geçici duygusal bir durum olarak tanımlanmaktadır. Sürekli kaygı ise, görece olarak bireyde varolan kaygı eğilimini göstermekte olup, durumluk kaygının yoğunlaşması ve süreklilik kazanması halidir. Ölçeğin ülkemizdeki geçerlik ve güvenirlik çalışması Özusta (1995) tarafından yapılmıştır (214). Ölçekte 20-39 düşük, 40-59 orta, 60-80 yüksek anksiyete skoru olarak belirlenmiştir.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) (Young Mania Rating Scale):

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. YMÖ 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. 7 madde beşli Likert tipinde 4 madde ise 9'lu Likert tipindedir. 9'lu Likert tipindeki 4 madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilebilmesi için ağırlığı artırılarak hazırlanmıştır. Belirtiler son 1 hafta dikkate alınarak değerlendirilir. Her bir maddeden elde edilen puanların toplamı ölçek toplam puanını oluşturur. Türkçe'de geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2001 yılında Karadağ ve ark. tarafından yayınlanmıştır (215). Türkçe versiyonunda kesme puanı hesaplanmamıştır.

Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R):

Wechsler tarafından 1949 yılında geliştirilen Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeğinin (WISC) 1974 yılında gözden geçirilmiş şekli olan WISC-R, sözel ve performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Sözel Alt testlerde; Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Yargılama ve Sayı Dizileri; Performans Alt testlerde ise; Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre bulunmaktadır. WISC-R'ın Türk çocukları üzerinde standardizasyonu Savaşır ve Şahin (1988) tarafından 1638 kişilik bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmiştir (216).

Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği (WAIS):

Wechsler Testlerinin ilki 1939'da Wechsler-Bellevue adı altında basılmıştır (217). 1955'de daha da geliştirilip yayınlanan Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği (WAIS) 1981'de yeniden gözden geçirilmiştir (218). Türkçe uyarlaması olan testin Türk normları mevcut değildir. Üniversite örnekleriyle yapılan bir araştırma Amerikan normlarının üniversite örneğinde oldukça uygun olduğunu göstermiştir (219).

Radyolojik Veri Toplama Araçları

Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTI):

Bütün hastalar 1.5 T Phillips Achieva MR Scanner ile değerlendirilmiştir.

MR-DTI (Diffüzyon Tensör Görüntüleme) Parametreleri:

Transvers STIR-EPI DT MR görüntüleri HEAD koil kullanılarak elde olunacaktır. FOV: 230 mm, RFOV: 90%, kesit sayısı: 24, tarama yüzdesi: 80, EPI faktör: 79, SENSE faktör: 2, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 0 mm, matriks: 112 x 128, b-faktör 0 ve 1000 s/mm², motion probing gradient: 6 axis, TR: 3464 ms, TE: 89 ms, NEX: 1, flip angle: 90, acquisition time: 45- 50 s.

3D T1 GRE Görüntüleme Parametreleri:

FOV: 200 mm, RFOV: 90% (100 mm), kesit sayısı: 150, tarama yüzdesi: 70, SENSE faktör: 1.7, kesit kalınlığı: 2 mm, gap: 1 mm, matriks: 400x512, motion probing gradient: 3 axis; TR: 25 ms, TE: 30 ms, NEX: 1, flip angle: 30, acquisition time: 6 dk.

3D T1 IR Görüntüleme Parametreleri:

FOV: 200 mm, RFOV: % 100, kesit sayısı: 70, tarama yüzdesi: 100, kesit kalınlığı: 2 mm, gap: 1 mm, matriks: 176 x 256, IR delay: 390 ms, TR: 2016 ms, TE:14 ms, TSE faktör 5 NEX:1.

DTI incelemesinde ise OD ve FA haritaları üzerinde, beyaz cevherde belirlenen noktalardan ROI (Region of Interest) yöntemi ile FA ve OD değerleri ölçülmüştür. Tanımlanan bölgelere, bilateral ve simetrik olarak, anatomik bölgelere göre çapları değişen, 10-15 piksel genişliğinde ROI'ler yerleştirilmiştir. Ölçüm yapmayı planladığımız alanlar; frontal korteks, korpus kallosum genu-splenium, her iki singulat girus ve uncinate fasikül olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sosyodemografik ve Klinik Verilerin İstatistiksel Analizi

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 24 paket istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası farklarının belirlenmesinde Pearson Ki-Kare (χ^2) kullanılırken; sürekli değişkenlerin incelenmesinde, Shapiro-Wilk ve Levene normallik testleri ile normal dağılıma uygunluklarına göre üçlü gruplarda Kruskal Wallis ya da ANOVA testleri, ikili gruplarda Bağımsız T-Testi ya da Mann-Whitney-U testleri kullanılmıştır. Üçlü grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark saptandığında, farkın kaynaklandığı grubu saptamak için Kruskal Wallis testi için Pair-wise analizi, ANOVA testi için ise Bonferroni analizi uygulanmıştır.

Diffüzyon Tensor Görüntüleme Verilerinin İstatistiksel Analizi

ROİ analizinde, her bir yolak için belirlenen FA değerlerinin gruplar arası farklarını belirlemek amacı ile normal dağılıp dağılmadıklarına göre üçlü gruplarda Kruskal Wallis ya da ANOVA testleri, ikili gruplarda Bağımsız T-Testi veya Mann-Whitney-U analizleri uygulanmıştır. Üçlü grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark saptandığında, farkın kaynaklandığı grubu saptamak için Kruskal Wallis testi için Pair-wise analizi, ANOVA testi için ise Bonferroni analizi uygulanmıştır.

Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişkenler:

- Diffüzyon tensör MR değişim birimleri

Bağımsız Değişkenler:

- Psikiyatrik durum (risk grubu ya da kontrol grubunda olma)
- Varsa psikiyatrik belirtilerin şiddeti

BÖLÜM 4: BULGULAR

Bipolar Bozukluk tanılı ebeveynlerin 13-18 yaş aralığında bulunan, çalışmanın içleme-dışlama ölçütlerini karşılayan toplam 19 çocuk ve ailesi, yüksek riskli olgu grubu olarak çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Kontrol grubunda ise olgu grubu ile cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş, 13-18 yaş aralığında bulunan, çalışmanın içleme-dışlama ölçütlerini karşılayan toplam 13 çocuk ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

Sosyodemografik Özellikler

Yaş

Tablo 3: Grupların yaş özellikleri

Yaş Ortalamaları	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Toplam Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)
Ay olarak	185,42 (±18,57)	164 (±6,16)	177,52 (±12,28)	199,38 (±14,32)
Yıl olarak	15,45 Min=13 Max=18,5	13,67 Min=13,08 Max=14,25	14,79 Min=13 Max=18,5	16,62 Min=13 Max=18,67

Olgu grubu yöntem bölümünde ölçütleri tanımlanmış olan, etkilenmiş risk grubu (n=12) ve etkilenmemiş risk grubu (n=7) olarak ikiye ayrılmıştır; çalışma grubundaki çocukların ay ve yıl olarak yaş ortalamaları *Tablo 3* de yer almaktadır. Olgu grubu etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ikiye ayrılarak kontrol grubu ile üçlü grup karşılaştırması yapılmış, ardından olgu grubu tek bir grup olarak kontrol grubu ile ikili grup şeklinde karşılaştırılmıştır.

Tablo 4 ve 5: Grupların yaş özelliklerinin normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Normallik Testleri

	Olguların Tanısal Grupları	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	N	p	İstatistik	N	p
Olguların Ay Cinsinden Yaşları	Etkilenmiş Risk Grubu	,229	12	,082	,910	12	,215
	Etkilenmemiş Risk Grubu	,282	7	,098	,775	7	,023
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,241	13	,037	,866	13	,046

Normallik Tesleri

	Olguların Tanısal Grupları	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	N	p	İstatistik	N	p
Olguların Ay Cinsinden Yaşları	Yüksek Risk Grubu	,180	19	,106	,950	19	,392
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,241	13	,037	,866	13	,046

Gruplar içinde yaş değerlerinin normal dağılmaması (Tablo 4 ve 5) nedeniyle ortalamaların karşılaştırılmasında non-parametrik testler kullanılmıştır. Üçlü gruplarda yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş (**p=0,021**; Kruskal-Wallis testi, Tablo 6) ve yapılan “Pair-wise” incelemede etkilenmemiş yüksek risk grubunun yaş ortalamasının sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde küçük olduğu saptanmıştır (p=0,016, Kruskal – Wallis testinin Pair – wise incelenmesi). İkili gruplarda da yaş ortalamaları açısından, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması daha büyük olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (**p=0,027**; Mann-Whitney U testi, SKG>YRG, Tablo 6).

Tablo 6: Grupların yaş ortalamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması		Mann – Whitney U p	Kruskal – Wallis P
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,068	0,021
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,186	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,068	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,008 (SKG>Etkilenmemiş YRG)	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,186	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,008 (SKG>Etkilenmemiş YRG)	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,027 (SKG>YRG)	

Olguların yaş değerleri 12-15 yaş aralığı ve 16-18 yaş aralığı olacak şekilde kategorik veri haline getirilerek gruplar arasındaki farklılık araştırılmıştır. Yüksek risk grubunun etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak iki ayrı grup olarak alındığı üçlü grup analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasına rağmen ($p=0,01$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 7*); etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının birleştirildiği ikili grup analizinde bu farklılık ortadan kaybolmuştur ($p=0,072$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 8*).

Tablo 7: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde yaş ortalamaları açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Yaş Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
12-15	5 (%42)	7 (%100)	4 (%31)	0,01
16-18	7 (%58)	0	9 (%69)	

* Pearson Ki-kare testi

Tablo 8: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde yaş ortalamaları açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Yaş Grubu	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
12-15	12 (%63)	4 (%31)	0,072
16-18	7 (%37)	9 (%69)	

* Pearson Ki-kare testi

Cinsiyet

Olgu ve kontrol grupları, hem olgu grubu etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayrılarak kontrol grubu ile hem üçlü grup ($p=0,302$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 9*) , hem de ikili grup ($p=0,163$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 10*) halinde karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 9: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde cinsiyet açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Cinsiyet	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=19)	p*
Kız	7 (%58)	3 (%43)	10 (%77)	0,302
Erkek	5 (%42)	4 (%57)	3 (%23)	

* Pearson Ki-kare testi

Tablo 10: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde cinsiyet açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Cinsiyet	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Kız	10 (%53)	10 (%77)	0,163
Erkek	9 (%47)	3 (%23)	

* Pearson Ki-kare testi

Eğitim Durumu

Olgu ve kontrol grupları eğitim düzeyleri açık lise, lise, ortaokul ve ilkokul şeklinde ayrılarak incelendiğinde, üçlü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (**p=0,009**; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 11*). Etkilenmemiş yüksek risk grubunda tüm olgular ortaokul düzeyindedir. Ancak etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının birleştirildiği ikili gruplar arasındaki analizde bu farklılık kaybolmuştur (p=0,076; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 12*).

Tablo 11: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı ve gruplar halinde eğitim durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Eğitim Durumu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
İlkokul	0	0	0	0,009
Orta Okul	4 (%28,5)	7 (%100)	3 (%23)	
Lise	7 (%63,1)	0	10 (%77)	
Açık Lise	1 (%8,4)	0	0	

* Pearson Ki-kare testi

Tablo 12: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde eğitim durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Eğitim Durumu	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
İlkokul	0	0	0,076
Orta Okul	11 (%58)	3 (%23)	
Lise	7 (%37)	10 (%77)	
Açık Lise	1 (%5)	0	

* Pearson Ki-kare testi

Okul Başarısı

Okula devam etmeyen, okul başarısı pekiyi, iyi, orta ve kötü düzeyde olan bireyler etkilenmiş yüksek risk, etkilenmemiş yüksek risk ve sağlıklı kontrol gruplarında üçlü grup olarak okul başarısı açısından karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Etkilenmemiş yüksek risk ve sağlıklı kontrol gruplarında okul başarısı iyi ve pekiyi olan bireylerin oranının etkilenmiş yüksek risk grubundan yüksek olduğu saptanmıştır

($p=0,018$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 13*). Ancak etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının birleştirildiği ikili gruplar arasındaki analizde bu farklılık kaybolmuştur ($p=0,052$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 14*).

Tablo 13: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde okul başarısı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Okul Başarısı	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Kötü	3 (%25)	0	0	0,018
Orta	3 (%25)	0	0	
İyi	0	0	3 (%23)	
Pekiyi	5 (%42)	7 (%100)	10 (%77)	
Devamsız	1 (%8)	0	0	

* Pearson Ki-kare testi

Tablo 14: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde okul başarısı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Okul Başarısı	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Kötü	3 (%16)	0	0,052
Orta	3 (%16)	0	
İyi	0	3 (%77)	
Pekiyi	12 (%63)	10 (%77)	
Devamsız	1 (%5)	0	

* Pearson Ki-kare testi

Anne ve Baba Yaşı

Annenin yaşı açısından üçlü gruplar incelendiğinde; etkilenmemiş yüksek riskli olguların anne yaş ortalaması 39,57 ($\pm 5,15$), etkilenmiş yüksek riskli olguların anne yaş ortalaması 42 ($\pm 3,7$), sağlıklı kontrol grubunun ise 46,54 (± 2) olarak bulunmuştur. Her grup için normal dağılım sağlanmaktadır. Uygulanan One-way ANOVA testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,01$; One-way ANOVA); Post-hoc değerlendirmede Bonferroni kullanılmıştır. Sonuçta etkilenmemiş yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anne yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**$p=0,014$** ; Post-hoc Bonferroni, SKG > Etkilenmemiş YRG, *Tablo 15*). Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının birleştirildiği ikili gruplar arasındaki analizde de bu farklılık mevcuttur (**$p=0,004$** ; Bağımsız T – testi)

Tablo 15: Gruplar arası anne yaşının karşılaştırılmasında kullanılan One-way ANOVA sonrası uygulanan Post-hoc Bonferroni incelemesi

		Ortalama Farklılık	p*
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	2,43	0,904
	Sağlıklı Kontrol Grubu	-4,54	0,080
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	-2,43	0,904
	Sağlıklı Kontrol Grubu	-6,97	0,014
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	4,54	0,080
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	6,97	0,014

*Bonferroni tesİ

Babanın yaşı açısından üçlü gruplar incelendiğinde; etkilenmemiş yüksek riskli olguların baba yaş ortalaması 48,08 ($\pm 4,23$), etkilenmiş yüksek riskli olguların baba yaş ortalaması 43,14 ($\pm 3,68$), sağlıklı kontrol grubunun ise 49,63 ($\pm 2,37$) olarak bulunmuştur. Her

grup için normal dağılım sağlanmaktadır. Uygulanan One-way ANOVA testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,036$; One-way ANOVA); Post-hoc değerlendirmede Bonferroni kullanılmıştır. Sonuçta etkilenmemiş yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında baba yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,033$; Post-hoc Bonferroni, SKG > Etkilenmemiş YRG, *Tablo 16*). Ancak etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının birleştirildiği ikili gruplar arasındaki analizde bu farklılık kaybolmaktadır ($p=0,088$; Bağımsız T – testi)

Tablo 16: Gruplar arası baba yaşının karşılaştırılmasında kullanılan One-way ANOVA sonrası uygulanan Post-hoc Bonferroni incelemesi

		Ortalama Farklılık	p*
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	4,94	0,159
	Sağlıklı Kontrol Grubu	-1,61	1,000
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	-4,94	0,159
	Sağlıklı Kontrol Grubu	-6,55	0,033
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	1,61	1,000
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	6,55	0,033

*Bonferroni testi

Ebeveynlerin Çalışma Durumu

Ebeveynlerin çalışma durumları; memur, işçi, serbest meslek, emekli veya çalışmıyor olmak üzere beş gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Etkilenmiş yüksek risk grubunda olan çocukların annelerinin toplamda 3'ünün çalıştığı, 4'ünün emekli olduğu, 5'inin ise çalışmadığı; etkilenmemiş yüksek risk grubunda olan çocukların annelerinin toplamda 1'inin çalıştığı, 1'inin emekli olduğu, 5'inin ise çalışmadığı; sağlıklı kontrol grubunda olan çocukların annelerinin toplamda 9'unun çalıştığı, 1'inin emekli olduğu, 3'ünün ise

çalışmadığı öğrenilmiştir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan anneler, çalışma durumları açısından ikili ve üçlü gruplar olarak karşılaştırıldığında; gruplar arasında üçlü karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,106$; Pearson Ki-kare Testi, *Tablo 17*) ancak ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,041$; Pearson Ki-kare Testi, *Tablo 18*).

Tablo 17: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde annelerin çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Annenin İşi	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Memur	1 (%8)	1 (%14)	6 (%46)	0,106
İşçi	2 (%17)	0	1 (%8)	
Serbest Meslek	0	0	2 (%15)	
Emekli	4 (%33)	1 (%14)	1 (%8)	
Çalışmıyor	5 (%42)	5 (%62)	3 (%23)	

* Pearson Ki-kare testi

Tablo 18: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde annelerin çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Annenin İşi	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Memur	2 (%10,5)	6 (%46)	0,041
İşçi	2 (%10,5)	1 (%8)	
Serbest Meslek	0	2 (%15)	
Emekli	5 (%26)	1 (%8)	
Çalışmıyor	10 (%53)	3 (%23)	

* Pearson Ki-kare testi

Etkilenmiş yüksek risk grubunda olan çocukların babalarının toplamda 10'unun çalıştığı, 1'inin emekli olduğu, 1'inin ise çalışmadığı; etkilenmemiş yüksek risk grubunda olan çocukların babalarının hepsinin çalıştığı; sağlıklı kontrol grubunda olan çocukların babalarının toplamda 12'sinin çalıştığı, 1'inin emekli olduğu öğrenilmiştir. Olgü ve kontrol grubunda yer alan babalar, çalışma durumları açısından ikili ($p=0,588$; Pearson Ki-kare Testi, *Tablo 19*) ve üçlü ($p=0,325$; Pearson Ki-kare Testi, *Tablo 20*) gruplar olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 19: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı ve gruplar halinde babaların çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Babanın İşi	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Memur	2 (%17)	2 (%28,5)	5 (%38)	0,588
İşçi	4 (%33)	3 (%43)	1 (%8)	
Serbest Meslek	4 (%33)	2 (%28,5)	6 (%46)	
Emekli	1 (%8,5)	0	1 (%8)	
Çalışmıyor	1 (%8,5)	0	0	

* Pearson Ki-kare testi

Tablo 20: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde babaların çalışma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Babanın İşi	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Memur	4 (%21,5)	5 (%38)	0,325
İşçi	7 (%37)	1 (%8)	
Serbest Meslek	6 (%31,5)	6 (%46)	
Emekli	1 (%5)	1 (%8)	
Çalışmıyor	1 (%5)	0	

* Pearson Ki-kare testi

Anne ve Babanın Eğitim Düzeyleri

Ebeveynlerin eğitim düzeyleri; okur-yazar olmama, ilköğretim mezunu olma (ilkokul veya ortaokul mezunu olma), lise mezunu olma ve üniversite veya yüksekokul mezunu olma olarak dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan anneler, eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,101$; Pearson Ki-kare Testi, *Tablo 21*).

Tablo 21: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde annelerin eğitim düzeyi açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Annenin Eğitim Düzeyi	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
İlköğretim	6 (%31,5)	2 (%15,5)	0,101
Lise	6 (%31,5)	2 (%15,5)	
Üniversite – Yüksekokul	5 (%26,5)	9 (%69)	
Okuma-yazma Yok	2 (%10,5)	0	

* Pearson Ki-kare testi

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan babalar, eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,122$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 22*).

Tablo 22: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde babaların eğitim düzeyi açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Babanın Eğitim Durumu	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
İlköğretim	7 (%37)	1 (%8)	0,122
Lise	6 (%31,5)	4 (%31)	
Üniversite – Yüksekokul	6 (%31,5)	8 (%61)	
Okuma-yazma Yok	0	0	

* Pearson Ki-kare testi

Ebeveynlerin Medeni Durumu

Çocukların ebeveynlerinin medeni durumu incelendiğinde yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ebeveynlerin medeni durumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,515$; Pearson Ki- kare Testi, *Tablo 23*).

Tablo 23: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ebeveynlerin birliktelik durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Anne – Babanın Birliktelik Durumu	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Boşanmış	4 (%21,5)	2 (%15)	0,515
Evli	14 (%73,5)	10 (%77,5)	
Boşanmış, birlikte yaşıyor	1 (%5)	0	
Ebeveynlerden biri ölmüş	0	1 (%7,5)	

* Pearson Ki-kare testi

Ailenin Algıladığı Sosyoekonomik Düzeyi

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ailenin sosyoekonomik düzey (SED) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,133; Pearson Ki-kare testi, Tablo 24).

Tablo 24: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ailenin algıladığı SED açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Ailenin Algıladığı Sosyoekonomik Düzey	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
İyi	3 (%16)	2 (%15)	0,133
Orta	12 (%63)	4 (%30)	
Kötü	4 (%21)	7 (%55)	

* Pearson Ki-kare testi

Ailelerin Yaşadığı Yer

Etkilenmiş yüksek risk grubunda 9 ailenin şehir merkezinde, 3 ailenin şehir çevresindeki yerleşim bölgelerinde; etkilenmemiş yüksek risk grubunda 5 ailenin şehir merkezinde, 2 ailenin şehir çevresindeki yerleşim bölgelerinde; sağlıklı kontrol grubundan ise sadece tüm ailelerin şehir merkezinde yaşadığı belirlenmiştir. Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ailenin yaşadığı yer açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (**p=0,044**; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 25*).

Tablo 25: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ailenin yaşadığı yer açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Ailenin Yaşadığı Yer	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Şehir Merkezi	14 (%73,5)	13 (%100)	0,044
Şehir Çevresi	5 (%26,5)	0	
Kırsal	0	0	

* Pearson Ki-kare testi

Sigara Kullanımı

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu hayat boyu sigara kullanımı açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,337; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 26*).

Tablo 26: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde hayat boyu sigara kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Olguların Hayat Boyu Sigara Kullanımı	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Kullanıyor	2 (%10,5)	3 (%23)	0,337
Kullanmış ve Bırakmış	17 (%89,5)	10 (%77)	
Hiç Kullanmamış	0	0	

* Pearson Ki-kare testi

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu şimdiki sigara kullanım miktarı açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,683$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 27*).

Tablo 27: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde şimdiki sigara kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Olguların Şimdiki Sigara Kullanımı	Yüksek Risk Grubu (n=12)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Kullanmıyor	17 (%84,5)	11 (%85)	0,683
1-9 Sigara/Gün	0	0	
10-19 Sigara/Gün	2 (%15,5)	2 (%15)	
20+ Sigara/Gün	0	0	

* Pearson Ki-kare testi

Alkol Kullanımı

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu hayat boyu alkol kullanımı açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,282$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 28*).

Tablo 28: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde hayat boyu alkol kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Alkol Kullanımı	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Kullanıyor	4 (%21)	5 (%38,5)	0,282
Kullanmıyor	15 (%79)	8 (%61,5)	

* Pearson Ki-kare testi

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu şimdiki alkol kullanım miktarı açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,354$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 29*).

Tablo 29: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde şimdiki alkol kullanımı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Alkol Kullanım Sıklığı	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Ayda 1-2	4 (%21)	4 (%30,5)	0,354
Haftada 1-2	0	1 (%8)	
Kullanmıyor	15 (%79)	8 (%61,5)	

* Pearson Ki-kare testi

Madde Kullanımı

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubunda madde kullanım öyküsü olan olgu saptanmamıştır.

El Dominansı

Yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında el dominansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,835$; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 30*).

Tablo 30: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde el dominansı açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

El Dominansı	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Sağ	14 (%73,5)	10 (%77)	0,835
Sol	5 (%26,5)	3 (%23)	

* Pearson Ki-kare testi

Psikiyarik Özellikler

Ebeveynlerdeki Psikiyatrik Hastalıklar

Etkilenmiş risk grubundaki olguların %58,5'inde (n=7) annede, %41,5'inde (n=5) babada; etkilenmemiş risk grubundaki olguların ise %57'sinde (n=4) anneden, %43'ünde (n=7) babada BB tanısı olduğu saptanmıştır. Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubunda hangi ebeveynde BB tanısı olduğu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (p=0,96; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 31*)

Tablo 31: Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının BB tanılı ebeveynler açısından karşılaştırılması

BB Tanılı Ebeveyn	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	p*
Anne	7 (%58,5)	4 (%57)	0,96
Baba	5 (%41,5)	3 (%43)	

* Pearson Ki-kare testi

Diğer ebeveyndeki hastalıklar açısından incelendiğinde; etkilenmiş yüksek risk grubunda diğer ebeveynlerden birinde Major Depresif Bozukluk (MDB); etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubunda ebeveynlerde herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı bulunmadığı saptanmıştır.

Akrabalardaki Psikiyatrik Hastalıklar

Akrabalardaki psikiyatrik hastalıklar açısından incelendiğinde; etkilenmiş yüksek risk grubunda bir olgunun ikinci dereceden akrabasında MDB, bir olgunun ikinci dereceden akrabasında BB, bir olgunun üçüncü dereceden akrabasında Şizofreni (SCh), iki olgunun ikinci dereceden akrabalarında Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), beş olgunun ikinci ve üçüncü dereceden akrabalarında tam olarak saptanamayan psikiyatrik tanıları mevcutken; etkilenmemiş yüksek risk grubunda bir olgunun ikinci dereceden akrabasında MDB, bir olgunun ikinci dereceden akrabasında BB, bir olgunun üçüncü

dereceden akrabasında tam olarak saptanamayan psikiyatrik tanının mevcut olduğu görülmektedir (*Tablo 32*). Sağlıklı kontrol grubunda bir olgunun ikinci dereceden akrabasında MDB ve bir olgunun üçüncü dereceden akrabalarında tam olarak saptanamayan psikiyatrik tanısı olduğu bildirilmiştir (*Tablo 32*).

Tablo 32: Olguların 2. ve 3. derece akrabalarındaki psikiyatrik tanılarının incelenmesi

Akrabalarda Tanımlı Psikiyatrik Hastalıklar	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)
MDB	1 (%8,5)	1 (%14)	2 (%15)
BB	1 (%8,5)	1 (%14)	0
SCh	1 (%8,5)	0	0
DEHB	2 (%17)	0	0
Bilinmiyor	5 (%40,5)	1 (%14)	1 (%7,5)
Yok	2 (%17)	4 (%58)	10 (%77,5)

Yüksek riskli olgu grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ikinci ve üçüncü derece akrabalarda psikiyatrik hastalık bulunması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır (**p=0,012**; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 33*).

Tablo 33: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde 2. ve 3. derece akrabalarda psikiyatrik hastalık tanısı bulunması açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

İkinci ve Üçüncü Derece akrabalarda Psikiyatrik Hastalık	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Var	13 (%68,5)	3 (%23)	0,012
Yok	6 (%31,%)	10 (%77)	

* Pearson Ki-kare testi

Ailede Bipolar Bozukluk Yüklülüğü

Etkilenmiş risk grubunun %16,5'inin (n=2) ikinci ve üçüncü derece akrabalarında BB tanısının mevcut olduğu, etkilenmemiş risk grubunun ise %28,5'inin (n=2) ikinci ve üçüncü derece akrabalarında BB tanısının mevcut olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda hiçbir olgunun ikinci veya üçüncü derece akrabasında BB tanısı mevcut değildir. Etkilenmiş ve etkilenmemiş risk grubu ikinci ve üçüncü dereceden akrabalarda BB yüklülüğü açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (p=0,539; Pearson Ki-kare testi, *Tablo 34*).

Tablo 34: Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun, 2. ve 3. derece akrabalarında BB tanısı bulunması açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Ailede BB Yüklülüğü	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	p*
Var	2 (%16,5)	2 (%28,5)	0,539
Yok	10 (%83,5)	5 (%71,5)	

* Pearson Ki-kare testi

Risk Grubundaki Geçmiş Tanılar, Şimdiki Tanılar ve Tedaviler

Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı anda mevcut olan tanılar *Tablo 5*'te yer almaktadır. Etkilenmiş risk grubunun %66,5'i herhangi bir tanıyı karşılamamasına rağmen mevcut veya geçmişte mevcut olan psikiyatrik belirtileri nedeniyle etkilenmiş gruba dahil edilmişlerdir. Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı dönemde remisyonda olup geçmişte saptanan psikiyatrik tanıları *Tablo 36*'da sunulmuştur.

Tablo 35: Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı anda mevcut olan tanıların incelenmesi

Şimdiki Psikiyatrik Hastalık Tanıları	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)
Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu	2 (%16,75)
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	2 (%16,75)
Tanı yok/Semptom düzeyinde	8 (%66,5)

Tablo 36: Etkilenmiş risk grubunda geçmişte mevcut olan tanıların incelenmesi

Geçmişteki Psikiyatrik Hastalık Tanıları	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)
Major Depresif Bozukluk	5 (%42)
Davranım Bozukluğu	1 (%8,5)
Anksiyete Bozukluğu	2 (%16,5)
Tanı yok/Semptom düzeyinde	4 (%33)

Etkilenmiş risk grubunda görüşmelerin ve testlerin yapıldığı dönemde olguların %25'inin (n=3) ilaç tedavilerinin devam etmekte olduğu, psikiyatrik semptom veya tanılarının olmasına rağmen olguların %41,5'inin (n=5) hiç ilaç tedavisi kullanmadığı saptanmıştır. Geçmiş dönemde tanıları olup remisyonda olan ve olmayan bireylerin de %58,5'inde (n=7) ilaç tedavisi gereksinimi olduğu öğrenilmiştir (Tablo 37).

Tablo 37: Etkilenmiş yüksek risk grubunun geçmiş dönemdeki ve şimdiki ilaç kullanım durumunun incelenmesi

	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubunda Geçmişte İlaç Tedavisi Kullanımı	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubunda Günümüzde İlaç Tedavisi Kullanımı
Var	7 (%58,5)	3 (%25)
Yok	5 (%41,5)	9 (%75)

Şimdiki tanıları için ilaç tedavisi uygulanan bireylerin kullandıkları ilaçlar *Tablo 38*'de sunulmuştur. Geçmiş dönemde ilaç tedavisi kullananların kullandıkları ilaçlar *Tablo 39*'da yer almaktadır. Etkilenmiş yüksek risk grubunda ilaç kullanmış olan 7 olgunun ortalama ilaç kullanım süresi 19,86 ay iken en az 2 ay en fazla 60 ay ilaç kullanımı mevcuttur.

Tablo 38: Etkilenmiş yüksek risk grubunun şimdiki dönemde kullandığı ilaçların incelenmesi

	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubunda Günümüzde İlaç Tedavisi Kullanımı
Duygudurum Düzenleyici + Antipsikotik	1 (%8,33)
Antipsikotik	1 (%8,33)
Stimülan	1 (%8,33)
İlaç Kullanmıyor	9 (%75)

Tablo 39: Etkilenmiş yüksek risk grubunun geçmiş dönemde kullandığı ilaçların incelenmesi

	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubunda Geçmişte İlaç Tedavisi Kullanımı
Antidepresan	2 (%16,75)
Antipsikotik	2 (%16,75)
Stimülan	3 (%25)
İlaç Kullanmıyor	5 (%41,5)

Ruhsal ve Fiziksel Travmaya Maruz Kalma

Geçmişteki ruhsal travma yaşama açısından karşılaştırıldığında; etkilenmiş yüksek risk grubu, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan üçlü karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,415$; Pearson Ki-kare Testi, *Tablo 40*). Yüksek riskli olgu ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada da geçmişte ruhsal travma yaşama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,397$; Pearson Ki-kare Testi, *Tablo 41*).

Tablo 40: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar halinde ruhsal travmaya maruz kalma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Ruhsal Travma	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu (n=12)	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu (n=7)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Var	6 (%50)	2 (%28,5)	3 (%23)	0,343
Yok	6 (%50)	5 (%71,5)	10 (%77)	

* Pearson Ki-kare testi

Tablo 41: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde ruhsal travmaya maruz kalma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Ruhsal Travma	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Var	8 (%42)	3 (%23)	0,266
Yok	11 (%58)	10 (%77)	

* Pearson Ki-kare testi

Etkilenmiş yüksek risk grubunun %16,5'inde (n=2) geçirilmiş fiziksel travma/travmaların olduğu, etkilenmemiş yüksek risk grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda ise geçirilmiş fiziksel travmaların olmadığı saptanmıştır. Yüksek riskli olgu ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada geçirilmiş fiziksel travma varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,227; Pearson Ki-kare Testi, Tablo 42).

Tablo 42: Yüksek risk grubunun tek bir grup halinde fiziksel travmaya maruz kalma durumu açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Fiziksel Travma	Yüksek Risk Grubu (n=19)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=13)	p*
Var	2 (%10,5)	0	0,227
Yok	17 (%89,5)	13 (%100)	

* Pearson Ki-kare testi

Semptom Varlığı

Etkilenmiş yüksek risk grubundaki olguların psikiyatrik semptomlarının ortalama başlama yaşı 9,41 ($\pm 1,72$), en erken başlama yaşı 6, en geç başlama yaşı 15 olarak saptanmıştır. Etkilenmiş yüksek risk grubu tanıya bağımlı olmadan semptomlar açısından karşılaştırıldığında; olguların %16,5'inde (n=2) emosyonel labilite, %16,5'inde (n=2)

irritabilite, %8,25’inde (n=1) uyku sorunları, %16,5’inde (n=2) dikkat sorunları ve %42,25’inde ılımlı depresyon/anksiyete semptomları saptanmıştır. Etkilenmiş yüksek risk grubundaki olguların %33,3’ünde (n=4) yukarıdaki semptomlara ek olarak ikinci psikiyatrik semptomun mevcut olduğu gözlemlenmiştir.

Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (CGAS)

CGAS puanları ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubunda 70,58 ($\pm 6,43$); etkilenmemiş yüksek risk grubunda 89,86 ($\pm 4,97$), etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubu birleştirildiğinde 77,68 ($\pm 6,16$), sağlıklı kontrol grubunda 93,46 ($\pm 2,23$) olarak saptanmıştır. Her grup için uygulanan normallik testlerinde değerlerin normal dağılıma uydukları gözlenmektedir (*Tablo 43 ve 44*).

Tablo 43 ve 44: Grupların CGAS puanlarının normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Normallik Testleri

	Olguların Tanısal Grupları	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	N	p	İstatistik	N	p
CGAS Puanı	Etkilenmiş Risk Grubu	,149	12	,200	,972	12	,930
	Etkilenmemiş Risk Grubu	,299	7	,059	,840	7	,100
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,211	13	,118	,870	13	,053

Normallik Testleri

	Olguların Tanısal Grupları	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	N	p	İstatistik	N	p
CGAS Puanı	Yüksek Risk Grubu	,148	19	,200	,943	19	,304
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,211	13	,118	,870	13	,053

Üçlü grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p<0,001$; One-way ANOVA); Post-hoc değerlendirmede Bonferroni kullanılmıştır. Sonuçta etkilenmiş yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ($p<0,001$; Post-hoc Bonferroni, Etkilenmiş YRG > SKG, *Tablo 45*) ve etkilenmiş yüksek risk grubu ile etkilenmemiş yüksek risk grubu arasında CGAS puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$; Post-hoc Bonferroni, Etkilenmiş YRG > Etkilenmemiş YRG, *Tablo 45*). Etkilenmemiş yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,865$; Post-hoc Bonferroni, *Tablo 45*). Yüksek risk grubunun tek bir grup olarak ele alındığı ikili karşılaştırmada ise; yüksek riskli olgu grubunun CGAS puanları, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$, Bağımsız T-Testi).

Tablo 45: Gruplar arası CGAS puanlarının karşılaştırılmasında kullanılan One-way ANOVA sonrası uygulanan Post-hoc Bonferroni incelemesi

		Ortalama Farklılık	p*
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	-19,27	<0,001
	Sağlıklı Kontrol Grubu	-22,88	<0,001
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	19,27	<0,001
	Sağlıklı Kontrol Grubu	-3,60	0,865
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	22,88	<0,001
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	3,60	0,865

*Bonferroni testi

Olgu grubu özellikle çocuk yaş grubunda BB'a dönüşme riskinin yüksek olduğu düşünülen irritabilite ve/veya emosyonel labilite belirtisi olanlar ile olmayanlar şeklinde gruplandırılmış ve CGAS puanları incelenmiştir. Her iki grupta da CGAS puanları normal

dağılıma uymaktadır (Tablo 46). İkili grupların ortalamaları karşılaştırıldığında; iritabilite ve/veya labilite belirtisi olanlar ile olmayanlar arasında CGAS puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,109$; Bağımsız T-testi).

Tablo 46: İritabilite ve/veya emosyonel labilite semptomu olan ve olmayan grupların CGAS puanlarının normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Normallik Testleri							
	İritabile ve/veya Emosyonel Labilite	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	N	P	İstatistik	N	p
CGAS Puanı	Var	,222	5	,200	,963	5	,829
	Yok	,195	7	,200	,966	7	,871

Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ), STAI-TX1 ve TX2 (Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ)

Olguları çalışmaya dahil edip etmemek amacıyla belirti varlığı açısından taramaya yönelik uygulanmış olan ÇDDÖ, YMÖ, STAI-I ve II puanları gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Parametrik veya non-parametrik analiz yöntemlerinin seçimi için verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edilmiştir. ÇDDÖ puanları sağlıklı kontrol grubunda, YMÖ puanları etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubunda, STAI-I puanları etkilenmiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubunda, STAI-II puanları ise etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunda normal dağılmamaktadır (Tablo 47).

Tablo 47: Grupların ÇDDÖ, YMÖ, STAI-I ve STAI-II puanlarının normal dağılıma uyup uymadığının araştırılması

Normallik Testleri							
	Olguların Tanısal Grupları	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	N	p	İstatistik	N	p
CDDÖ Puanları	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	,167	12	,200	,961	12	,801
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	,244	7	,200	,867	7	,176
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,264	13	,013	,696	13	,001
YMÖ Puanları	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	,182	12	,200	,885	12	,103
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	,270	7	,133	,759	7	,016
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,289	13	,004	,787	13	,005
STAI-I Puanları	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	,235	12	,066	,854	12	,041
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	,178	7	,200	,925	7	,509
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,175	13	,200	,865	13	,045
STAI-II Puanları	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	,266	12	,019	,802	12	,010
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	,297	7	,062	,779	7	,025
	Sağlıklı Kontrol Grubu	,128	13	,200	,938	13	,428

ÇDDÖ puanları etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları için karşılaştırıldığında; etkilenmiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ÇDDÖ puanları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$; Kruskal – Wallis testi, Etkilenmiş YRG>SKG, *Tablo 48*). YMÖ, STAI-I ve STAI-II ile yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (*Tablo 49*).

Tablo 48: Gruplar arası ÇDDÖ puanlarının karşılaştırılmasında kullanılan Kruskal – Wallis analizi sonrası uygulanan Pair-wise karşılaştırmaların incelemesi

ÇDDÖ için Kruskal – Wallis Analizinin Pair-wise Karşılaştırmaları	P
Sağlıklı Kontrol – Etkilenmemiş Risk Grubu	0,192
Sağlıklı Kontrol – Etkilenmiş Risk Grubu	<0,001
Etkilenmiş Risk Grubu – Etkilenmemiş Risk Grubu	0,394

Tablo 49: Gruplar arası ÇDDÖ, YMÖ, STA-I ve STA-II puanlarının karşılaştırılması

Kruskal – Wallis Analizi	ÇDDÖ puanlarının karşılaştırılması	YMÖ puanlarının karşılaştırılması	STAI-I puanlarının karşılaştırılması	STAI-II puanlarının karşılaştırılması
χ^2	15,764	0,904	2,574	0,928
p	<0,001	0,637	0,276	0,629

Nörogörüntüleme Özellikleri

Corpus Callosum Genu Bölgesinin Fraksiyonel Anizotropi Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Corpus Callosum Genu bölgesinin FA değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için 0,859 ($\pm 0,048$; CI: 0,811 – 0,907), etkilenmemiş yüksek risk grubu için 0,817 ($\pm 0,104$; CI: 0,717 – 0,925), bu iki grup birleştirildiğinde oluşan

yüksek risk grubu için 0,845 ($\pm 0,043$; CI: 0,802 – 0,889), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,852 ($\pm 0,030$; CI: 0,822 – 0,881) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymamaları (etkilenmiş yüksek risk grubu ve yüksek risk grubunda) nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann – Whitney U testi kullanılmıştır. Corpus Callosum Genu bölgesinin FA değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,51$; Kruskal – Wallis testi, *Tablo 50*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,623$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 50*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,482$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 50*).

Tablo 50: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Genu bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Corpus Callosum Genu Bölgesinin FA Değerlerinin Karşılaştırılması		Mann – Whitney U p	Kruskal – Wallis P
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,482	0,51
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,295	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,482	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,643	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,295	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,643	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,623	

Corpus Callosum Genu Bölgesinin Ortalama Diffüzyon Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Corpus Callosum Genu bölgesinin MD değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için 1,276 ($\pm 0,182$; CI: 1,094 – 1,457), etkilenmemiş yüksek risk grubu için 1,309 ($\pm 0,203$; CI: 1,106 – 1,512), bu iki grup birleştirildiğinde oluşan yüksek risk grubu için 1,288 ($\pm 0,124$; CI: 1,164 – 1,412), sağlıklı kontrol grubu için ise 1,306 ($\pm 0,074$; CI: 1,232 – 1,38) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymalarına rağmen varyanslarının eşit olmaması (**p=0,021**; Levene testi) nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann – Whitney U testi kullanılmıştır. Corpus Callosum Genu bölgesinin MD değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,586; Kruskal – Wallis testi, *Tablo 51*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,545; Mann – Whitney U testi, *Tablo 51*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,536; Mann – Whitney U testi, *Tablo 51*).

Tablo 51: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Genu bölgesinin OD değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Corpus Callosum Genu Bölgesinin MD Değerlerinin Karşılaştırılması		Mann – Whitney U p	Kruskal - Wallis p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,536	0,586
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,320	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,536	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,843	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,320	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,843	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,545	

Corpus Callosum Splenium Bölgesinin Fraksiyonel Anizotropi Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Corpus Callosum Genu bölgesinin FA değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için 0,918 ($\pm 0,026$; CI: 0,892 – 0,943), etkilenmemiş yüksek risk grubu için 0,895 ($\pm 0,041$; CI: 0,854 – 0,936), bu iki grup birleştirildiğinde oluşan yüksek risk grubu için 0,909 ($\pm 0,020$; CI: 0,889 – 0,929), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,922 ($\pm 0,019$; CI: 0,903 – 0,942) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymaması (sağlıklı kontrol grubunda) nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann – Whitney U testi kullanılmıştır. Corpus Callosum Splenium bölgesinin FA değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,374$; Kruskal – Wallis testi, *Tablo 52*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,323$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 52*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,384$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 52*).

Tablo 52: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Splenium bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Corpus Callosum Splenium Bölgesinin FA Değerlerinin Karşılaştırılması		Mann – Whitney U p	Kruskal - Wallis p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,384	0,374
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,689	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,384	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,157	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,689	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,157	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,323	

Corpus Callosum Splenium Bölgesinin Ortalama Diffüzyon Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Corpus Callosum Splenium bölgesinin MD değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için $1,190 (\pm 0,122; CI: 1,068 - 1,311)$, etkilenmemiş yüksek risk grubu için $1,255 (\pm 0,071; CI: 1,184 - 1,325)$, bu iki grup

birleştirildiğinde oluşan yüksek risk grubu için 1,214 ($\pm 0,077$; CI: 1137 – 1290), sağlıklı kontrol grubu için ise 1,248 ($\pm 0,128$; CI: 1,120 – 1,375) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymalarına rağmen varyanslarının eşit olmaması ($p=0,02$; Levene testi) nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann – Whitney U testi kullanılmıştır. Corpus Callosum Splenium bölgesinin MD değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,629$; Kruskal – Wallis testi, *Tablo 53*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,850$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 53*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,699$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 53*)

Tablo 53: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Corpus Callosum Splenium bölgesinin OD değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Corpus Callosum Splenium Bölgesinin MD Değerlerinin Karşılaştırılması		Mann – Whitney U p	Kruskal - Wallis p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,384	0,629
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,574	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,384	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,699	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,574	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,699	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,850	

Frontal Korteks Bölgesinin Fraksiyonel Anizotropi Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Frontal Korteks bölgesinin FA değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için 0,667 ($\pm 0,040$; CI: 0,627 – 0,707), etkilenmemiş yüksek risk grubu için 0,645 ($\pm 0,091$; CI: 0,554 – 0,736), bu iki grup birleştirildiğinde oluşan yüksek risk grubu için 0,659 ($\pm 0,037$; CI: 0,622 – 0,696), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,545 ($\pm 0,048$; CI: 0,595 – 0,693) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymaları ve varyanslarının eşit olması nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA, ikili grupların karşılaştırılmasında Bağımsız T – testi kullanılmıştır. Frontal Korteks bölgesinin FA değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,731$; One way ANOVA, *Tablo 54*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,600$; Bağımsız T – testi, *Tablo 54*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,551$; Bağımsız T – testi, *Tablo 54*).

Tablo 54: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Frontal Korteks bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Frontal Korteks Bölgesinin FA Değerlerinin Karşılaştırılması		Bağımsız T - testi p	One way ANOVA p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,551	0,731
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,436	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,551	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,987	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,436	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,987	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,600	

Frontal Korteks Bölgesinin Ortalama Diffüzyon Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Corpus Callosum Splenium bölgesinin MD değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için 0,877 ($\pm 0,043$; CI: 0,834 – 0,919), etkilenmemiş yüksek risk grubu için 0,866 ($\pm 0,030$; CI: 0,836 – 0,895), bu iki grup birleştirildiğinde oluşan yüksek risk grubu için 0,873 ($\pm 0,030$; CI: 0,845 – 0,900), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,883 ($\pm 0,041$; CI: 0,841 – 0,926) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymaları ve varyanslarının eşit olması nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA, ikili grupların karşılaştırılmasında Bağımsız T – testi kullanılmıştır. Frontal Korteks bölgesinin MD değerleri; etkilenmiş,

etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,835$; One way ANOVA, *Tablo 55*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,633$; Bağımsız T – testi, *Tablo 55*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,384$; Bağımsız T – testi, *Tablo 55*).

Tablo 55: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Frontal Korteks bölgesinin OD değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Frontal Korteks Bölgesinin MD Değerlerinin Karşılaştırılması		Bağımsız T – testi p	One way ANOVA P
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,384	0,835
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,690	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,384	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,690	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,689	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,536	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,633	

Anterior Singulat Korteks Bölgesinin Fraksiyonel Anizotropi Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Anterior Singulat Korteks bölgesinin FA değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için $0,676 (\pm 0,054; CI: 0,621 - 0,730)$, etkilenmemiş yüksek risk grubu için $0,619 (\pm 0,149; CI: 0,470 - 0,768)$, bu iki grup birleştirildiğinde oluşan

yüksek risk grubu için 0,655 ($\pm 0,057$; CI: 0,598 – 0,712), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,731 ($\pm 0,041$; CI: 0,690 – 0,771) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uyamamaları (etkilenmiş yüksek risk grubu ve yüksek risk grubunda) nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann – Whitney U testi kullanılmıştır. Anterior Singulat Korteks bölgesinin FA değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,215$; Kruskal – Wallis testi, *Tablo 56*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,099$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 56*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,711$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 56*).

Tablo 56: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Anterior Singulat Korteks bölgesinin fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Anterior Singulat Korteks Bölgesinin FA Değerlerinin Karşılaştırılması		Mann – Whitney U p	Kruskal - Wallis p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,711	0,215
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,270	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,711	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,081	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,270	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,081	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,099	

Anterior Singulat Korteks Bölgesinin Ortalama Diffüzyon Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Anterior Singulat Korteks bölgesinin MD değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için 0,951 ($\pm 0,094$; CI: 0,857 – 1,045), etkilenmemiş yüksek risk grubu için 0,909 ($\pm 0,031$; CI: 0,877 – 0,939), bu iki grup birleştirildiğinde oluşan yüksek risk grubu için 0,935 ($\pm 0,057$; CI: 0,878 – 0,993), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,878 ($\pm 0,018$; CI: 0,859 – 0,896) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uyamamaları (etkilenmiş yüksek risk grubu ve yüksek risk grubunda) nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann – Whitney U testi kullanılmıştır. Anterior Singulat Korteks bölgesinin FA değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,061$; Kruskal – Wallis testi, *Tablo 57*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında; yüksek risk grubunun Anterior Singulat Korteks bölgesinin MD değerleri daha fazla olacak şekilde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (**$p=0,018$** ; Mann – Whitney U testi, *Tablo 57*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,837$; Mann – Whitney U testi, *Tablo 57*).

Tablo 57: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Anterior Singulat Korteks bölgesinin OD değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Anterior Singulat Korteks Bölgesinin MD Değerlerinin Karşılaştırılması		Mann – Whitney U P	Kruskal - Wallis p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,837	0,061
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,040 (EYRG>SKG)	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,837	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,067	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,040 (EYRG>SKG)	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,067	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,018 (YRG>SKG)	

Uncinate Fasikül'ün Fraksiyonel Anizotropi Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Uncinate Fasikül'ün FA değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için 0,549 ($\pm 0,043$; CI: 0,506 – 0,592), etkilenmemiş yüksek risk grubu için 0,529 ($\pm 0,072$; CI: 0,457 – 0,602), bu iki grup birleştirildiğinde oluşan yüksek risk grubu için 0,542 ($\pm 0,034$; CI: 0,508 – 0,576), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,531 ($\pm 0,031$; CI: 0,499 – 0,563) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymaları ve varyanslarının eşit olması nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA, ikili grupların karşılaştırılmasında Bağımsız T – testi kullanılmıştır. Uncinate Fasikül'ün FA değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş

yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,735$; One way ANOVA, *Tablo 58*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,647$; Bağımsız T – testi, *Tablo 58*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,466$; Bağımsız T – testi, *Tablo 58*).

Tablo 57: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Uncinate Fasikül'ün fraksiyonel anizotropi değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Uncinate Fasikül'ün FA Değerlerinin Karşılaştırılması		Bağımsız T – testi P	One way ANOVA p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,571	0,735
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,466	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,571	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,951	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,466	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,951	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,647	

Uncinate Fasikül'ün Fraksiyonel Anizotropi Değerleri

Yapılan değerlendirme sonuçlarında Uncinate Fasikül'ün MD değerleri ortalaması; etkilenmiş yüksek risk grubu için $0,974 (\pm 0,027; CI: 0,947 - 1,000)$, etkilenmemiş yüksek risk grubu için $0,984 (\pm 0,031; CI: 0,953 - 1,015)$, bu iki grup birleştirildiğinde oluşan yüksek

risk grubu için 0,978 ($\pm 0,019$; CI: 0,959 – 0,996), sağlıklı kontrol grubu için ise 0,982 ($\pm 0,036$; CI: 0,945 – 1,017) olarak saptanmıştır.

Değerlerin normal dağılıma uymaları ve varyanslarının eşit olması nedeniyle analizde; üçlü grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA, ikili grupların karşılaştırılmasında Bağımsız T – testi kullanılmıştır. Uncinate Fasikül’ün MD değerleri; etkilenmiş, etkilenmemiş yüksek risk grubu ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,883$; One way ANOVA, *Tablo 59*). Yüksek risk grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,813$; Bağımsız T – testi, *Tablo 59*). Etkilenmiş yüksek risk grubu ve etkilenmemiş yüksek risk grubunun birbiri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,589$; Bağımsız T – testi, *Tablo 59*).

Tablo 59: Yüksek risk grubunun ayrı ayrı gruplar ve tek bir grup halinde Uncinate Fasikül’ün OD değerleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

Uncinate Fasikül’ün MD Değerlerinin Karşılaştırılması		Bağımsız T – testi P	One way ANOVA p
Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,589	0,883
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,708	
Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,589	
	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,926	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Etkilenmiş Yüksek Risk Grubu	0,708	
	Etkilenmemiş Yüksek Risk Grubu	0,926	
Yüksek Risk Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	0,813	

BÖLÜM 5: TARTIŞMA

Araştırma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yaptığımız çalışmada; ebeveynlerinden en az birinde BB tanısı olan 13-18 yaş aralığındaki 19 çocuk ve ergen Yüksek Risk Grubu'nu (YRG) oluşturmaktadır. YRG; kendi arasında etkilenmiş YRG (n=12) ve etkilenmemiş YRG (n=7) olarak ayrılmıştır. Bu gruplar sosyodemografik özellikler, sosyoekonomik özellikler, ailesel özellikler, ailesel psikiyatrik hastalıklar ve nörogörüntüleme sonuçları açısından Sağlıklı Kontrol Grubu'nu (SKG) oluşturan toplam 13 çocuk ve ergen ile karşılaştırılmıştır.

Sosyodemografik verilere ait sonuçlar bakıldığında; cinsiyet, eğitim düzeyi ve okul başarısı bakımından grupların benzer olduğu ancak yaş açısından belirgin farklılık olduğu görülmektedir. Araştırmamıza katılan çocuk ve ergenleri birçok nedenden dolayı yaş açısından eşleştirmemiz mümkün olmamıştır. Olguların yaşları açısından bakıldığında; etkilenmemiş YRG'ndaki olguların yaş ortalaması 185,42 ($\pm 18,57$) ay, etkilenmiş YRG'ndaki olguların yaş ortalaması 164 ($\pm 6,16$) ay, etkilenmiş ve etkilenmemiş YRG birleştirildiğinde yaş ortalaması 177,52 ($\pm 12,28$) ay, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 199,38 ($\pm 14,32$) ay olarak bulunmuştur. Araştırmamıza katılan olgulardan etkilenmemiş YRG'ndaki olguların yaşlarının belirgin olarak küçük olduğu gözlenmektedir. Yazındaki çalışmalar incelendiğinde, BIOS (Bipolar Offspring Study) çalışmasının sonuçlarına göre; her iki ebeveynde BB tanısının olduğu grupta daha fazla oranda BB tanısının olduğu, ebeveyninde ve kendisinde BB olan gençlerin %75'inin 12 yaşından önce BB-BTA veya depresyon için tanı ölçütlerini karşıladığı bildirilmiştir (184). Ebeveynlerinden biri veya her ikisinde BB tanısı olan çocuk ve ergenler, bu hastalığın prodrom dönem ve erken dönem görünümleri açısından oldukça önemli bilgi kaynakları olarak düşünülmektedirler (185). Araştırmalar göstermektedir ki; BB tanılı kişilerin çocuklarında, BB tip I veya tip II tanısının ortaya çıkmasından yaklaşık 10 yıl önce BB'un yüksek riskli, işlevsellik alanlarında ve yaşam kalitesi üzerinde bozulmaya sebep olan etkisi eşik altı semptomları olarak gözlenebilmektedir ve bu semptomların gözleendiği dönem BB'un "prodrom" dönemi olarak kabul edilebilir (186, 187). Hastalık başlangıcının pik yaptığı dönem çoğu araştırmada 15-25 yaş aralığı olarak bildirilmektedir (81), buradan yola çıkılarak birçok olguda semptomların 15 yaşından itibaren başlayabileceği düşünülebilir. Araştırmamızdaki sonuçlarda da benzer olarak etkilenmemiş YRG'ndaki

olguların 12-15 yaş aralığında yoğunlaştığı gözlenmektedir ve bu durum literatür ile paralel olarak, araştırmamızda gözlemlediğimiz yaş farklılığını açıklamaktadır.

Olguların eğitim düzeyi ve okul başarısı açısından karşılaştırıldığı analizler daha dikkatli incelendiğinde; etkilenmiş YRG, etkilenmemiş YRG ve SKG'larının üçlü analizlerinde etkilenmiş YRG'nun okul başarısı ve eğitim durumu açısından daha düşük seviyede olduğu istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Buna rağmen etkilenmiş ve etkilenmemiş YRG'nun birleştirildiği ikili analizlerde bu fark ortadan kaybolmuştur. Bu sonuçlar bize göstermektedir ki; belirgin bir fark olduğu söylenemese bile, etkilenmiş YRG'nun eğitim düzeyi ve okul başarısı diğer gruplardan daha kötü olacak şekilde bir eğilim mevcuttur. Yapılan bir araştırmada; BB tanılı ebeveynlerin çocuklarının kontrol grubuna yakın zeka puanına sahip olmalarına karşın aritmetik ve okuma-yazma alanlarında daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (220). Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sınıf tekrarı yapma oranları arasında fark olmasa da; BB tanılı hastaların çocuklarının daha yüksek oranda özel eğitim gereksinimi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (221). Aynı zamanda BB tanılı hastalarda mesleki, kognitif, sosyal ve ailesel yaşamıyla ilgili sorunlar yüksek oranda görülmektedir. Bulgularımız sonucunda etkilenmiş YRG ile diğer gruplar arasında görülen bu farklılık eğiliminin, yazında da sıkça tekrarlandığı gibi yüksek risk grubunda olması, bir takım semptomlara çoktan sahip olması ve bu nedenle okul performansının düşmesinden kaynaklanabileceği gibi çocuk ve ergenin her alandaki işlevselliğini oldukça bozan BB tanılı anne/babaya sahip olmanın getirdiği sorunların okul işlevselliğinde de bozulmaya yol açması veya etkilenmiş risk grubunda var olan semptomların olumsuz olarak yansımalarından kaynaklanmış olabileceğini akla getirmektedir. Bu verilere göre aynı zamanda çocukların akademik başarılarındaki düşüklüğün olası nörobilişsel sorunlardan da etkilendiği düşünülebilir.

Geçmişte yapılan çalışmalar incelendiğinde ileri ebeveyn yaşının (özellikle ileri baba yaşının) çocuklarda BB gelişmesi açısından risk faktörü olduğunu gösteren sonuçlar göze çarpmaktadır (222). Araştırmamızda; etkilenmemiş yüksek riskli olguların anne yaş ortalaması 39,57 ($\pm 5,15$), etkilenmiş yüksek riskli olguların anne yaş ortalaması 42 ($\pm 3,7$), sağlıklı kontrol grubunun ise 46,54 (± 2) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anne yaşı açısından; SKG'nun ortalaması etkilenmemiş yüksek risk grubununkinden daha yüksek olacak şekilde anne yaşlarının ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Etkilenmemiş yüksek riskli olguların baba yaş ortalaması 48,08 ($\pm 4,23$), etkilenmiş yüksek riskli olguların baba yaş ortalaması 43,14 ($\pm 3,68$), sağlıklı kontrol

grubunun ise 49,63 ($\pm 2,37$) olarak bulunmuştur. Etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk gruplarının birleştirildiği ikili gruplar arasındaki analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmasa da; üçlü analizde SKG'nun ortalaması etkilenmemiş YRG'nunkinden daha yüksek olacak şekilde baba yaşlarının ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Araştırmamızda ileri yaş annelerin ve babaların çocuklarının sağlıklı kontrol grubunda yoğunlaşması literatür ile çelişen bir durumdur. Bunun nedeni olarak çalışmanın örneklem seçim alanları ve yöntemi gösterilebilir. Yaptığımız çalışmada yüksek risk grubunu çoğunlukla, erişkin psikiyatri polikliniğine başvuran BB hastası kişilerin çocukları oluşturmaktayken; sağlıklı kontrol grubunu ise çoğunlukla kendisi hastanede bir şekilde eğitim amacıyla bulunan veya ailesinden en az bir kişi hastanemizde çalışan çocuk ve ergenler oluşturmaktadır. Çalışmamızda ebeveynlerin eğitim düzeyleri; okur-yazar olmama, ilköğretim mezunu olma (ilkokul veya ortaokul mezunu olma), lise mezunu olma ve üniversite veya yüksekokul mezunu olma şeklinde dört gruba ayrılarak incelenmiştir. YRG ve SKG'ndaki çocuk ve ergenlerin anneleri, eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı olmayan bir farklılık ($p=0,1$) saptanmıştır. Bu durumun nedeni çalışmamızda YRG grubunda BB tanılı annelerin de olması ve BB'un sonucu oluşan işlevsellikte bozulmalar sebebiyle kontrol grubuna kıyasla bir kısmının daha ileri eğitim seviyelerine ulaşamamış olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. YRG ve SKG'ndaki çocuk ve ergenlerin babaları eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde BB tanılı bireylerde MDB tanılı hastalara ve sağlıklı kontrollere göre yükseköğretim ve üstü eğitim alma oranının daha düşük olduğu, ancak daha düşük eğitim düzeyleri açısından fark saptanmadığı bildirilmektedir (223). BB'ta düşük eğitim seviyesinin sadece hızlı döngülülük ve tekrarlayıcı depresif epizodlar ile ilişkili olduğunu, bu özelliklere sahip olmayan BB tanılı hastaların kontrol grubuyla benzer eğitim seviyesinde olduklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur (224, 225). Yapılan incelemelerde gruplar arasında ebeveynlerin eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da; sağlıklı kontrol grubundaki ebeveynlerin toplam eğitim süreleri daha uzundur. Bu nedenle SKG'nu oluşturan çocukların ebeveynlerinin geçmişte genellikle daha uzun eğitim süreleri olduğundan dolayı daha geç çocuk sahibi oldukları düşünülebilir ve bu çalışmamızdaki örneklemde elde ettiğimiz istatistiksel sonuçların literatür ile çelişen kısımlarını açıklayabilir.

Birçok araştırmanın sonucunda da değinildiği üzere BB herhangi bir yaşta başlayabilmesine rağmen, en sık görülen başlangıç yaşı 15-25 yaş arasındadır ve 15 yaş altı

ile 45 yaş üstünde BB başlangıcı daha az görülmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak genelleme yapacak olursak; başlangıç yaşı büyük oranda 25-45 yaşları arasında değişmektedir (81, 226). Yapılan çalışmalarda; hastalığın başlangıcı çocukluk döneminde değil ancak ergenlik döneminde olan BB Tip I tanılı olguların birçoğunun hastalıktan önceki dönemdeki akademik başarısının oldukça iyi olduğu saptanmıştır (227). Yaptığımız araştırmada da YRG'ndaki çocuk ve ergenlerin babalarından bir bölümünün BB tanısı olmasına rağmen; hastalığın başlangıç yaşının sıklıkla ergenlik dönemi veya daha ilerleyen yaşlarda olması nedeniyle eğitim düzeyleri ile ilgili gruplar arası farklılık saptanamamış olabilir. Yaptığımız incelemelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olamamasına karşın; çalışma durumları karşılaştırıldığında YRG ve SKG'nda babalar arasında görülen farkın, BB'u olan babaların eğitim dönemi sonrası ilerleyen yıllarda semptomlarının başlaması ve akabinde profesyonel iş hayatında yaşadıkları işlevsellik sorunlarında kaynaklanıyor olabileceği düşünülebilir. Örneklemenin küçük olması nedeniyle de araştırmamızda bu alanlarda farklılık saptanamamış olabileceği başka bir olasılık olarak akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda ebeveynlerin çalışma durumu; memur olarak çalışanlar, işçi olarak çalışanlar, serbest meslekte çalışanlar, emekli olanlar ve çalışmayanlar olmak üzere beş gruba ayrılmış ve karşılaştırmalar yapılmıştır. Analizler sonucunda etkilenmiş YRG, etkilenmemiş YRG ve SKG'nda yer alan anneler, çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Aynı şekilde YRG ve SKG'nda yer alan anneler, çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Anlamlı farklılık saptanamamasının nedeni; ülkemizin kültürel özelliklerine baktığımızda, genellikle babaların çalıştığı ve annelerin ev işleriyle ilgilendiği bir aile yapısına sahip olmakla ilişkilendirilebilir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan babalar, çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın fakat anlamlı olmayan bir fark ($p=0,066$) saptanmıştır. Bu durum çalışmaya alınan olgu grubundaki babaların bir kısmındaki BB belirti şiddetinin fazla olabileceği ve bu nedenle erken emekli olmuş olmalarından ya da işlevsellikleri bozuk olup çalışamayacak durumda olmalarından kaynaklanmış olabilir.

Araştırmamızda uygulanan analizler sonucunda ebeveynlerin medeni durumu incelendiğinde; etkilenmiş YRG, etkilenmemiş YRG ve SKG arasında ebeveynlerin medeni durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Yazındaki araştırmalarda BB tanılı kişilerin tek başına yaşama oranları ve sadece çocuğuyla birlikte yaşama oranları kontrollere göre yüksek bulunmuştur (223). Bizim araştırmamızda fark

bulunmamasının nedeni; geleneksel kültürel aile yapısına ve bunun korunmasının önemine atfedilebileceği düşünülmektedir.

Literatürde; yüksek SED'in BB gelişimi açısından daha fazla risk oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur (228). Buna rağmen SED ile BB riski arasındaki ilişki tam açıklanamamış; gruplar arasında saptanan farkın, yüksek SED'e sahip ailelerin çocukları için sağlık hizmetlerinden yararlanma fırsatlarının daha fazla oluşuna bağlı olabileceğine vurgu yapılmıştır. Bizim araştırmamızda gruplar arasında SED açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda ailelerin yaşadığı yerler; şehir merkezi, şehir çevresi ve kırsal alanlar olmak üzere üç gruba ayrılmış ve karşılaştırmalar yapılmıştır. Etkilenmiş YRG, etkilenmemiş YRG ve SKG'lerinin üçlü analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Buna rağmen etkilenmiş ve etkilenmemiş YRG'nun birleştirildiği ikili analizlerde; YRG ve SKG arasında istatistiksel olarak anlamlı ve belirgin bir fark saptanmıştır. Bu farkın saptanmasının nedeni olarak yukarıda da değinildiği gibi çalışmanın örneklem seçim alanları ve yöntemi gösterilebilir. Yaptığımız çalışmada yüksek risk grubunu çoğunlukla, erişkin psikiyatri polikliniğine başvuran BB hastası kişilerin çocukları oluşturmaktayken; sağlıklı kontrol grubunu ise çoğunlukla ailesinden en az bir kişi hastanemizde çalışan çocuklar oluşturmaktadır. Bu nedenle SKG'undaki ailelerin büyük oranda şehir merkezinde yaşamaları, olgu seçim yöntemi nedeniyle beklenen bir durumdur.

Yaptığımız analizlerde yüksek riskli olgu ve sağlık kontrol grupları arasında hayat boyu/şimdiki sigara kullanımı, hayat boyu/şimdiki alkol kullanımı ve madde kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubu çocukların yaş grubunun görece küçük olması ve kötü akran çevresi, dürtü kontrol sorunları, hasta ebeveynin süpervizyonunun yetersizliği gibi risk faktörlerine maruziyetlerinin görece az veya yeni olması düşünülebilir.

Yazındaki çalışmalar incelendiğinde; annedeki BB'un çocuklarında BB görülme riskini, babada BB görülmesi durumundan daha fazla arttırdığı gözlenmesine rağmen (229, 230) bazı çalışmalarda annede veya babada BB görülmesi durumları arasında fark saptanmamıştır (231, 232). Araştırmamızda yüksek riskli ve sağlıklı çocuk ve ergenlerin anne ve babalarındaki ruhsal hastalıkların saptanması amacıyla ebeveynlerine DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; SCID) uygulanmıştır. Etkilenmiş yüksek risk grubundaki olguların %58,5'inde (n=7), etkilenmemiş

yüksek risk grubundaki olguların ise %57'sinde (n=4) BB'un annede; etkilenmiş yüksek risk grubundaki olguların %41,5'inde (n=5), etkilenmemiş yüksek risk grubundaki olguların ise %43'ünde (n=3) BB'un babada olduğu saptanmıştır. Etkilenmiş yüksek risk grubundaki olguların BB tanısı olmayan diğer ebeveynlerinin sadece bir tanesi psikiyatrik hastalık tanısı (MDB) almaktadır. Kontrol grubu oluşturulurken ebeveynlerinde herhangi bir hastalık bulunmayan çocuk ve ergenler çalışmamıza dahil edilmiştir. Araştırmamızda hem etkilenmiş hem de etkilenmemiş yüksek risk grubunda BB tanılı olan ebeveyn yaklaşık olarak benzer oranlarla daha sık olarak annedir ancak babalarla oranları kısmen birbirine yakındır. Bu nedenle literatürde değinildiği gibi biz de çocuklardaki etkilenmenin BB tanısının annede olmasından kaynaklandığını tam olarak söyleyemesek de bu konuda ileri araştırmalara gereksinim olduğu kesindir. Buna ek olarak; 1. derece akrabalar dışındaki akrabalarda BB olmasının, olgularda hastalık belirtilerinin daha erken yaşta başlamasına yol açtığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (233). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında ailedeki BB yüklülüğü açısından fark saptanmamıştır.

Akrabalardaki psikopatolojiler incelendiğinde; etkilenmiş YRG'ndaki çocuk ve ergenlerin %40,5'inde (n=5) akrabalarından en az birinde bilinen bir psikiyatrik hastalık tanısı mevcutken, etkilenmemiş YRG'nda ise bu oran %28 (n=2) olarak saptanmıştır. SKG'ndaki çocuk ve ergenlerin akrabalarında ise %15 oranında (n=15) psikiyatrik hastalık tanısının mevcut olduğu öğrenilmiştir. YRG ve SKG grubu arasında 2. ve 3. derece akrabalarda psikiyatrik hastalık bulunması açısından; YRG'da daha fazla olacak şekilde anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ve bu durum literatür ile uyumludur. Psikiyatrik hastalıklar açısından tek tek incelendiğinde; etkilenmiş YRG'nda bir olgunun akrabasında MDB, bir olgunun akrabasında BB, bir olgunun akrabasında şizofreni ve iki olgunun akrabasında DEHB olduğu; etkilenmemiş YRG'nda bir olgunun akrabasında MDB, bir olgunun akrabasında BB olduğu; SKG'nda ise iki olgunun akrabasında MDB olduğu gözlenmektedir. Araştırmamızda YRG ve SKG'ndaki çocuk ve ergenlerin 2. ve 3. derece akrabalarındaki psikiyatrik hastalıklar tamamen ebeveynlerin beyanına dayanarak öğrenilmiştir; ayrıca büyük oranda psikiyatrik rahatsızlıklarının olduğu ancak tam olarak tanı almadıkları ve/veya tanılarının bilinmediği saptanmıştır. Olgu ve kontrol grubunda 2. ve 3. derece akrabalarındaki hastalıklar arasında fark saptanmasına rağmen, bu sonuçlara dikkatle yaklaşılmalıdır çünkü akrabalarındaki hastalıkların kişisel bildirimlerle öğrenilmesi bir takım dezavantajlar getirmiş olabilir. Yaptığımız incelemede görülmektedir ki; etkilenmiş YRG'nun %8,5'inde (n=1) 2. ve 3. derece akrabalarda BB tanısının mevcutken, etkilenmemiş YRG'nda ise %14'ünde (n=1) 2. ve 3.

derece akrabalarda BB tanısının mevcuttur. Benzer şekilde literatüre göre etkilenmiş YRG'nda BB yüklülüğünün daha fazla olması beklenirken; fark saptanmamasının nedeni BB yüklülüğünün öğrenilme şeklinin ebeveynlerin beyan yöntemine dayanmasından ve örneklemin küçük olmasından kaynaklanan sorunlar olabileceği düşünülebilir.

Araştırmamızda nörogörüntüleme özelliklerini etkileyebileceği düşünülerek; son 6 ay içinde madde/alkol kötüye kullanım ve bağımlılık tanısının olmaması, BB (tip I ve II), şizofreni, sanrısız bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluk tanıları dışında bir psikiyatrik bozukluk tanısı veya semptom öyküsü olması ve en az 3 aydır remisyonda olması (depresif bozukluk öyküsü olan bireylerde $\text{ÇDDÖ} < 65$, anksiyete bozukluğu olan bireylerde $\text{STAI} < 39$) ile klinik olarak mental retardasyonun dışlanması ölçütlerine göre etkilenmiş YRG oluşturmuştur. Etkilenmemiş YRG ve SKG'na örneklem seçiminde, okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi, şimdi ve yaşam boyu şekli (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version- KSADS-PL) ile hiçbir psikiyatrik tanı almamış olma ölçütü konmuştur. Bu sebeple görüşmeler sırasında aktif olarak depresif dönemde olan veya anksiyete bozukluğu ölçütlerini karşılayan olgular çalışmadan dışlanmıştır. Ancak belirtilen psikiyatrik bozukluklar dışındaki olgular ile ılımlı semptomları olan olgular çalışmada etkilenmiş YRG içine dahil edilmiştir. Çalışmamızda etkilenmiş YRG'nun %42'sinde (n=5) geçmiş dönemde MDB tanısı, %8,5'inde (n=1) geçmiş dönemde Davranım Bozukluğu (DB) tanısı, %16,5'inde (n=2) geçmiş dönemde Anksiyete Bozukluğu (AB) tanısı olduğu ve %33'ünde (n=4) herhangi bir tanıyı karşılamamasına rağmen geçmişte psikiyatrik semptomların olduğu saptanmıştır. Görüşmelerin yapıldığı dönemde etkilenmiş YRG'nun psikiyatrik semptom ve tanıları incelendiğinde; olguların %16,75'inde (n=2) Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu (YDDB) tanısı, %16,75'inde (n=2) DEHB tanısı olduğu ve %66,5'inde herhangi bir tanı olmadığı veya bulguların semptom düzeyinde oldukları görülmüştür. Yazındaki çalışmalara bakıldığında; BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında psikopatoloji gelişme riskinin arttığı, özellikle BB tip I tanılı ebeveyn çocuklarında kontrol grubuna göre psikiyatrik tanı oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir (234). Çocuk ve ergenlerdeki psikopatolojilerin şiddetinin ise; ebeveynlerdeki BB başlangıç yaşı ve diğer ebeveynde mevcut olan psikopatoloji ile ilişkili olduğu saptanmıştır (231); ancak diğer ebeveyndeki psikopatoloji ile çocuklardaki psikopatoloji arasında ilişki saptanamamış araştırmalar da mevcuttur (230, 235). Ebeveyndeki BB tanısının süresi ne kadar uzunsa; çocuklardaki psikopatoloji sıklığı aynı derecede artmaktadır (229,

236). Araştırmaların birçoğunda BB ebeveynlerin çocuklarında duygudurum bozukluklarının (DDB) özellikle de MDB'un artmış olduğu saptanmıştır ve bu bizim araştırmamızdaki sonuçlarla uyumludur (221, 237, 238). Türkiye'de BB tip I tanısına sahip anne ve babaların çocuklarında yapılan bir araştırmada; olguların %42,7'sinde AB, %41,7'sinde yıkıcı davranış bozuklukları, %33,3'ünde dışa atım bozuklukları, %25'inde DDB, %5,6'sında tik bozuklukları ve %2,8'inde psikotik bozukluk olduğu saptanmıştır (239). Diğer bir araştırmada ise BB tip I tanılı ebeveynlerin çocuklarının % 40'ında Davranım Bozukluğu, %20'sinde AB, %20'sinde MDB ve %8,6'sında BB tip I ve BB-BTA (DSM-IV- TR tanı ölçütlerine göre BB-Başka Türü Adlandırılmayan) tanılarının bulunduğu belirtilmiştir. Özellikle MDB sıklığının etkilenmiş YRG'da fazla olmasının gözlenmesine rağmen bu alanda daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Etkilenmiş YRG'nda tanıdan bağımsız olarak görüşmenin yapıldığı dönemdeki semptomlar incelendiğinde; olguların psikiyatrik semptomlarının ortalama başlama yaşı 9,41 ($\pm 1,72$), en erken başlama yaşı 6, en geç başlama yaşı 15 olarak saptanmıştır. Olguların %41,5'inde (n=5) ılımlı depresyon/anksiyete belirtileri, %16,5'inde (n=2) dikkat sorunları, %16,5'inde (n=2) emosyonel labilite, %8,5'inde (n=1) uyku sorunları, %8,5'inde (n=1) davranım ve/veya öfke kontrol sorunları, %33,3'ünde (n=4) irritabilite semptomları saptanmıştır. Olguların %33,3'ünde (n=4) birden fazla semptom olduğu gözlenmiştir. İlımlı depresif ve anksiyete belirtilerinin BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında görülmesi literatürde de belirtilmektedir ve bu açıdan araştırmamız literatür ile uyumludur (239). Ancak önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki olgu ve kontrol grubunun yaş ortalaması daha küçüktür ve çalışmamızda saptanan oranlar olguların şu anki değil geçmiş tanılarını vermektedir. Bu nedenle çalışmamızda belirtilen hastalık oranları yazında belirtilenden farklı saptanmış olabilir. Buna rağmen YRG'ndaki çocuk ve ergenlerin uzun süreli izlemleri ile BB'a dönüşme riski açısından elde edilen bilgiler erken tanı ve tedavi için faydalı olabilir. Buna ek olarak yine literatürde belirtildiği üzere BB'un prodromal dönemde birçok belirtiliyle başlayabileceği, bu açıdan etkilenmiş olgularda var olan bu belirtilerin hemen hepsinin prodromal bir süreç olabileceği akılda tutulmalıdır (188). Bu süreçte hangi bulguların daha sıklıkla BB'a dönüşeceğinin saptanması için uzun süreli takiplere gereksinim vardır.

Etkilenmiş YRG'ndaki olguların geçmiş ve mevcut dönemdeki ilaç kullanımları; ileride tartışılacağı üzere, nörogörüntüleme özelliklerini etkileyebileceği için çalışmamız açısından önemlidir. Etkilenmiş YRG'nda görüşmelerin ve testlerin yapıldığı dönemde olguların

%25'inin (n=3) ilaç kullanımlarının devam etmekte olduğu, psikiyatrik tanısının olmasına rağmen üç olgunun da tedavi almadığı öğrenilmiştir. Geçmiş dönemde ilaç kullanım gereksinimleri olan olguların %16,75'inin (n=2) antidepresan, %16,75'inin (n=2) antipsikotik, %25'inin (n=3) stimülan kullandıkları öğrenilmiştir. Geçmiş dönemde tanıları olup remisyonda olan ve olmayan bireylerin de %57'sinde ilaç kullanım gereksinimleri olduğu saptanmıştır. Şimdiki tanıları için olguların %8,33'ünün (n=1) antipsikotik, %8,33'ünün (n=1) duygudurum düzenleyici ve antipsikotik, %8,33'ünün (n=1) stimülan kullanmakta olduğu öğrenilmiştir.

Araştırmamızda hem YRG hem de SKG için geçmiş dönemde yaşadıkları ruhsal ve fiziksel travma sonrası etkilenme durumuna bakılmıştır. YRG ve SKG arasında yapılan istatistiksel analizlerde ruhsal travmaya maruz kalma açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda çalışmamızda etkilenmiş risk grubu ve kontrol grubu arasında fiziksel travma maruziyeti açısından yapılan istatistiksel analizlerde belirgin derecede anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ruhsal travma öyküsü olanlarda ruhsal travma nedenleri detaylı incelendiğinde; etkilenmiş YRG'nda ruhsal travmanın nedeni olguların %25'inde (n=3) cinsel istismar, %8,5'inde (n=1) yakın birinin ölümü, %8,5'inde (n=1) sevdiği bir insandan ayrılma ve %8,5'inde (n=1) ise ebeveynlerden birinin kronik hastalık tanısı alması olarak gösterilebilir. Yazındaki araştırmalar incelendiğinde, bu gruptaki çocuk ve ergenlerde psikolojik sağlamlığın BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında daha düşük olduğu bunun da nedeninin; özellikle Duygudurum Bozukluğu tanısı olan kadınların genellikle sağlıksız yaşam biçimine sahip oldukları, yetersiz sosyal desteği olan bireyler oldukları ve bu annelerin çocuklarına yetersiz bakım verdikleri, BB'ta psikopatolojinin yetersiz bakım vermeye neden olabileceği, bu durumun önemli bir çevresel risk etkeni olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (240). Ayrıca BB risk grubunda çocukluk çağı travmasının ilk majör manik epizoddan önceki spesifik prodromal özelliklerle ilintili olduğu saptanmıştır (117). Bu bilgiler ışığında YRG grubunda geçmiş dönemde psikolojik travma öyküsünün daha fazla olması beklenmesine rağmen araştırmamızda gruplar arasında farklılık saptanmamasının nedeni; bu bilgilerin olguların beyanına dayalı olarak alınması ve örneklem grubunun küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Etkilenmiş YRG'nun %16,5'inde (n=2) geçirilmiş fiziksel travma/travmaların olduğu, etkilenmemiş risk grubunda ve kontrol grubunda ise geçirilmiş fiziksel travmaların olmadığı öğrenilmiştir. Literatürde sıkça vurgulandığı üzere; BB tanılı ebeveynle yaşamının getirdiği aile içi ilişkilerde sorunlar nedeniyle yaşanan ebeveyn şiddeti ve/veya risk grubu çocuklarda dürtüsellik artışı (241) ile şiddet olaylarına daha sık dahil olma

ile ilişkili olarak YRG’da fiziksel travma oranının yüksek saptanması beklenmektedir. Buna rağmen araştırmamızda gruplar arasında farklılık saptanmamasının nedeni; benzer olarak bu bilgilerin olguların beyanına dayalı alınması ve örneklem grubunun küçük olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamıza katılan çocuk ve ergenlere Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (CGAS) uygulanmış ve olgu ile kontrol grupları arasında yapılan ikili ve üçlü grup istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu anlamlılık etkilenmiş YRG’nun CGAS puanlarının hem etkilenmemiş YRG hem de SKG’ndan düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grubu birleştirilerek SKG ile karşılaştırıldığında YRG’nun CGAS puanları belirgin olarak düşük saptanmıştır. Bu durum YRG’nda grubunda, etkilenmiş YRG’nun bulunması ve aktif olarak belirtilerinin devam etmesi nedeniyle olgu grubunun işlevselliğinin daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Tıpkı BB’ta epizodlar sırasında işlevselliğin azalması gibi, bu etkilenmiş yüksek riskli olguların da BB öncülü olabileceklerini düşündüğümüzde işlevsellikteki kayıp oldukça anlamlıdır ve literatür ile uyumlu olarak olguların tanı almadan önceki dönemde de işlevselliklerinin bozulduğunun bir göstergesidir. Buna ek olarak bu durumun bir diğer nedeni ise; olguların ileride BB geliştirip geliştirmediğine bakılmaksızın, sadece var olan belirtilerin şiddeti nedeniyle de işlevsellikte kayıp yaşıyor olabilecekleridir.

Olguları araştırmadan dışlanıp dışlanmayacaklarını belirlemek üzere psikiyatrik semptomları tarama amacıyla uygulanmış olan ÇDDÖ, STAI-I, STAI-II ve YMÖ puanları gruplar arasında karşılaştırılmış; etkilenmiş YRG ve SKG grupları arasında ÇDDÖ puanları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Etkilenmiş grupta ÇDDÖ puanlarının yüksek olmasının ılımlı düzeyde olan depresif semptomlardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Yazın incelendiğinde bulduğumuz sonuçlarla benzer olarak birçok araştırmada da BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında duygudurum bozukluklarının (DDB) özellikle de MDB’un artmış olduğu ifade edilmektedir (237-239). STAI-I, STAI-II ve YMÖ ile yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Araştırmamızda olguların nörogörüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması için, DTI kullanılmıştır. DTI’den elde edilen en önemli veri; beyaz cevher yollarının myelinizasyonunu ve bütünlüğünü yansıtan FA değeridir. Düşük FA değerlerinin, beyaz cevheri oluşturan bölge ve yollardaki miyelin hasarını veya bağlantı bozukluklarını yansıttığı düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında; fronto-temporal anormalliklerin BB

gelişiminde büyük etkilerinin olduğu, davranışsal nöroanatomik çalışmalarda ve nörogörüntüleme çalışmalarında belirtilmektedir. Özellikle vPFC’de olmak üzere prefrontal kortekste beyin lezyonlarının; depresif semptomlar ve uygunsuz öfori hali gibi mani-benzeri semptomlara yol açabildiği belirtilmektedir (25-29). Buna ek olarak BB tanılı hastalarda özellikle etkilenen başlıca beyin bölgelerinden birinin de anterior singulat korteks (ASK) olduğu belirtilmektedir (32). Duygusal uyaranlara yanıtın incelendiği çalışmalarda BB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla, ASK’in daha aktif olduğu saptanmıştır (33). BB’un nörobiyolojik modellerinde belirtilen ise; kognitif ağlar tarafından inhibisyonu kısıtlı olan ventral-limbik bağlantıların bir parçası kabul edilen ASK’in hiperaktivasyonu sonucunda duygu regülasyonunda bozuklukların geliştiğidir (34). Hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynayan bölgelerden olan amigdala, hipokampus ve ASK’in arasındaki bağlantıyı sağladığı için, Uncinate Fasikül’ün (UF) BB’da etkilenen yapısal beyaz cevher bölgelerinden olduğu düşünülmektedir. Erişkin BB hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında; BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre özellikle sol UF’da lif dansitesinde artış saptanmıştır (37,38). Tüm bu literatür bilgileri ışığında araştırmamızda frontal korteks, corpus callosum (splenium ve genu), ASK ve UF bölgelerinin FA değerleri gruplar arasında karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak; örneklem sayımızın küçüklüğü, MR çekimlerinin yapıldığı cihazın manyetik gücünün düşüklüğü ve ROI incelemesi sırasında maskelerin oluşturulmasında doğabilecek yöntemsel hatalar sayılabilir. Tüm bunlara rağmen araştırmamızda FA değerlerine ek olarak OD değerlerine de bakılmıştır. OD değeri; su moleküllerinin üç boyutlu ortamda her üç ekseninde toplam kat ettikleri difüzyon miktarının (eigen vector) üçe bölünmesi ile bulunmaktadır. Genellikle FA değerleri ile ters orantılı olarak, miyelin hasarı veya bağlantı bozukluğu olan bölgelerde su molekülleri daha kolay diffüze olabilecekleri için daha yüksek saptanmaktadır. Literatürdeki bilgilerden yola çıkarak; YRG’ndaki olgularda ASK’in hiperaktivasyonuna bağlı olarak FA değerinin daha yüksek, buna karşın MD değerinin daha düşük olması beklenmektedir. BB tanılı bireyler yapılan DTI çalışmalarından 10 tanesinin araştırıldığı bir meta-analizde özellikle sağ ASK’de FA değerlerinin arttığını ve dolayısıyla MD değerlerinin azaldığını gösteren iki çalışmadan bahsedilmektedir (33, 242). Bununla birlikte yine aynı meta-analizde, ASK’de FA değerlerinin azaldığını gösteren başka iki çalışma daha olduğu belirtilmektedir (243, 244). BB hastalarının beyinlerindeki beyaz cevher yolaklarının incelendiği bir DTI traktografi çalışmasında; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, olgu grubunun Singulat Korteks bölgesinde daha düşük FA değerleri, dolayısıyla daha yüksek MD değerleri olacak şekilde istatistiksel bir eğilim saptanmıştır (245). Yine erişkin yaş grubundaki BB hastalarıyla

yapılan bir DTI çalışmasında 33 BB hastası 40 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve ASK'de düşük FA değerleri saptanmıştır (15). Çocuk ve ergen yaş grubunda yapılan bir DTI çalışmasında, erken başlangıçlı BB ve unipolar depresyon tanılı olgular incelenmiş; BB grubunda özellikle ASK'in subgenual bölgesinde düşük FA ve yüksek MD değerleri saptanmıştır (246). Pediyatrik BB tanılı olgularda gri cevher Voxel-tabanlı morfometri (VBM) ve beyaz cevher Trakt-tabanlı spasyal istatistik (TBSS) yöntemleri kullanılarak yapılmış bir çalışmada yine ASK'in FA değerleri düşük ve MD değerleri yüksek saptanmıştır (247). Literatür taraması yapıldığında görülmektedir ki BB tanılı hastaların ASK'lerinin MD değerleri ve FA değerleri ile ilgili bulgular çelişkilidir, ayrıca BB risk grubunda bu konuda yapılan çalışma sayısı çok azdır. Bunlara rağmen araştırmamızda YRG'nun ASK bölgesinin MD değerleri, SKG'na göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu durum hipotezimiz ile çalışmakta ancak yazındaki çoğu kaynaklarla paralellik göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçların tüm BB risk grubuna genellemek uygun bir yaklaşım olmayacaktır; çünkü çalışmamızda mevcut olabilecek kısıtlılıklar veya yöntemsel hatalar akılda tutulmalıdır. Bu açıdan bakıldığında olgu ve kontrol grubu arasındaki yaş farkını göz önünde bulundurmak da önemli olacaktır; çünkü yaş ile birlikte beyin bölgelerinin yapısı psikiyatrik hastalıklardan bağımsız olarak değişebilmektedir. Ayrıca bu duruma etki eden diğer bir faktör; YRG'ndaki çoğu çocuk ve ergenin geçmiş dönemde ve/veya incelemelerin yapıldığı dönemde psikotropik ilaç kullanımı öyküsünün olması da olabilir. Yazında ilaç kullanımının direk beyin bölgelerinin MD değerlerine etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır ve BB yüksek risk grubunu bu açıdan inceleyen çalışma yoktur; ancak yine de medikasyonda kullanılan ilaçların bazı beyin bölgelerinde MD değerlerinin etkileyebileceği düşünülebilir. İlaçların BB'ta beyin yapısı üzerine etkisinin araştırıldığı iki derlemede duygudurum dengeleyicilerin (özellikle lityumun) hipokampus, ASK ve amigdalada gri cevher völümlerini arttırdığı belirtilmektedir (141, 142); ancak DTI ile eşleştirilmiş bir çalışma henüz yoktur. Yazında da görüldüğü üzere bu konudaki verilerimiz kısıtlı ve çelişkilidir, ayrıca birçok faktörden etkilenebilmektedir; bu nedenle alanda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Araştırmanın Kısıtlılıkları

Yaptığımız çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının azlığıdır. BB tanısı olan ebeveyn ile yaşamının getirdiği stresör faktörlere ek olarak genetik yatkınlık da düşünülecek olursa, çoğu yüksek risk grubu çocuk erken dönemlerde semptom ve/veya psikopatoloji

geliştirmekte; bu nedenle de özellikle etkilenmemiş yüksek risk grubuna örneklem seçimi oldukça zor olmaktadır. Bununla ilişkili olarak olgu ve kontrol gruplarının yaş açısından eşleştirilmesi de güçleşmektedir. Ayrıca yukarıda da değinildiği gibi örneklem seçimlerimizin yöntemleri özellikle sağlıklı kontrol grubu için bir taraflılık oluşturmuş olabilir.

Çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Çalışmanın kesitsel olması; neden sonuç ilişkisi kurulması ve riskli bireylerde hastalık öncesi ve sonrasında meydana gelen değişikliklerin gösterilmesine imkan vermemektedir. Bu nedenle risk gruplarında uzunlamasına çalışmalar yapılması hastalık öncesi ve hastalığın başlangıcında meydana gelen patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasında kritik bir öneme sahiptir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı; heterojenite yaratan ve bulgulara etki eden alt grupların (yaş, klinik özellikler, tedavi, hastalık süresi, puberte dönemi, hastalık başlangıç yaşı, hasta olan ebeveynin prognostik belirleyicileri, genetik yük vs.) ve çevresel faktörlerin etkisinin incelenememiş olmasıdır. Çok büyük örneklemli çalışmalar yapılması bu karıştırıcı faktörlerin kontrol edilmesi ve bulgular üzerine etkisinin anlaşılmasına yardımcı olacak bir faktördür, ancak bizim çalışmamızda bu mümkün olmamıştır. Bunda bazı klinik bilgilerin tamamıyla ebeveynlerin beyanına dayalı olmasının da payı göz ardı edilmemelidir.

Son olarak, çalışmamızda hasta grubunun olmayışı kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ancak hasta grubunun olması bir taraftan elde edilen bulguların hastalık öngörücüsü oluşu ile ilgili yorum gücümüzü arttırırken; diğer taraftan hastalık başlangıç yaşı, süresi, hastalık tipi, tedavi, ailesellik vs. karıştırıcı faktörlerin oluşmasına yol açabilecektir.

BÖLÜM 6: SONUC VE ÖNERİLER

Yaptığımız araştırmada, uzunlamasına klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında BB tanısı olan anne ve babaların çocuklarından etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek risk grupları oluşturulmuş ve sosyodemografik özellikler ile difüzyon tensör görüntüleme bulguları incelenmiştir. Literatürde sıkça değinildiği üzere; BB tanılı bireylerin çocukları tanısız sınıflandırmalara göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk için tanı ölçütlerini karşılamasalar bile, özellikle psikiyatrik belirtileri olanlar veya BB'a dönüşme açısından yüksek risk taşıyanlar prodrom belirtileri açısından takip edilebilmekte, hatta gerektiğinde tedavi yaklaşımları uygulanabilmektedir. Bu yaklaşımlarla önleyici girişimler yapılarak hastalığın ilerlemesi hatta ortaya çıkması engellenebilir. Ayrıca bu olguların uzunlamasına izlemleri sonucu elde edilecek veriler ışığında BB prodrom belirtileri saptanabilir. Literatürde bu alandaki çalışmaların örneklem grupları genellikle erişkin yaş grubundan seçilmektedir; bu açıdan son dönemde bizim araştırmamıza benzer şekilde, çocuk ve ergen risk grubunda yapılan çalışmalar artsa da halen yetersizdir. Daha küçük yaş gruplarıyla çalışmak o dönemdeki öncül belirtileri saptama olanağı sağlayacağı gibi daha erken dönemde bozulmaları saptama, ilerleyici gidişi engelleme ve nörogörüntüleme yöntemlerinin klinik pratikte daha fazla yer edinmesine olanak sağlayabilir.

Bu gruptaki çalışmalarda nedenselliğin ortaya konabilmesi, hastalık öncesi ve sonrası nörobiyolojik bulgulardaki değişikliklerin izlenebilmesi için uzunlamasına çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca sonuçlara etkisi olduğunu düşündüğümüz etkenlerin (eşitlikler, tedavi, ailesel ve genetik farklar, yaş, puberte, hastalık evresi vs.) kontrol edilebilmesi için büyük örneklemelerde alt grupların oluşturulması ayrıca öneme sahiptir. Sonuç olarak çalışmamızın ve benzer çalışmaların sonuçlarına göre, çok yüksek riskli bireylerde işlevselliğin iyileştirmesini ve hastalık ortaya çıkmasını geciktirmeyi veya engellemeyi amaçlayan, nörobiyolojik bulgulardaki değişikliklere yönelik tedavi stratejisi geliştirilmesi gelecekte önemli bir çalışma alanı olarak göze çarpmaktadır.

BÖLÜM 7: KAYNAKLAR

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC ve ark. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry 2013;68(3):241-51.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB ve ark. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51(1):8-19.
3. Hirschfeld RM, 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. Journal of Clinical Psychiatry 2003;64(2):161-74.
4. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK ve ark. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? J Affect Disord 1999;52(1-3):135-44.
5. Birmaher B, Axelson D, Strober M. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry 2006;63(2):175-83.
6. Hauser M, Corred CU. The Significance of At-Risk or Prodromal Symptoms for Bipolar I Disorder in Children and Adolescents. Can J Psychiatry 2013;58(i):22-23i.
7. Duffy A, Grof P, Robertson C, Alda M. The implications of genetic studies of major mood disorders for clinical practice. Journal of Clinical Psychiatry 2000;61:630–637.
8. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C ve ark. Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. Journal of Affective Disorders 2013;150(2):363-369.
9. Kim EY, Miklowitz DJ. Childhood mania, attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder: a critical review of diagnostic dilemmas. Bipolar Disorders 2002;4(4):215–25.

10. Donfrancesco R, Miano S, Martines F, Ferrante L ve ark. Bipolar disorder co-morbidity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 2011;186(2–3):333–37.
11. Le Bihan D. Looking into the functional achitecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:469-80.
12. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M ve ark. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *Bipolar Discord* 2004;6:197-203.
13. Adler CM, Adams J, DelBello MP, ve ark. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2006;163:322–24.
14. Frazier JA, Breeze LJ, Papadimitriou G, Kennedy DN ve ark. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Discord* 2007;9:799-809.
15. Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG ve ark. Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry* 2008;64:730-33.
16. Macritchie KA, Lloyd AJ, Bastin ME, Vasudev K ve ark. White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2010;196(1):52-58.
17. Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M ve ark. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2009;66:516–21.
18. Fried I, Cameron KA, Yashar S, Fong R ve ark. Inhibitory and excitatory responses of single neurons in the human medial temporal lobe during recognition of faces and objects. *Cereb Cortex* 2002;12:575–84.
19. Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:563–73.

20. Bauman MD, Lavenex P, Mason WA, Capitanio JP ve ark. The development of social behavior following neonatal amygdala lesions in rhesus monkeys. *J Cogn Neurosci* 2004;16:1388–411.
21. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron* 2005;48:175–87.
22. Bachevalier J, Loveland K.A. The orbitofrontal-amygdala circuit and self-regulation of social-emotional behavior in autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;30:97–117.
23. Nauta WJ. The problem of the frontal lobe: A reinterpretation. *J Psychiatr Res* 1971;8:167–87.
24. Rolls ET. *The Orbitofrontal Cortex, The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions içinde*, editörler: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. New York, NY, USA: Oxford University Press, 1998.
25. Jastrowitz M. Beiträge zur localisation im grosshirn und über deren praktische verwerthung. *Dtsch Med Wochenschr* 1888;14:81–83.
26. Oppenheim H. Zur pathologie der grosshirngeschwulste. *Arch Psychiatry* 1889;21:560–78.
27. Cummings JL, Mendez MF. Secondary mania with focal cerebrovascular lesions. *Am J Psychiatry* 1984;141:1084–87.
28. Damasio AR, Anderson SW. *The Frontal Lobes, Clinical Neuropsychology 3rd ed. içinde*, editörler: Heilman KM, Valenstein E. New York, NY, USA: Oxford University Press, 1993.
29. Rolls, ET, Hornak J, Wade D, McGrath J. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1518–24.
30. Flor-Henry P. Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy: Etiological factors. *Am J Psychiatry* 1969;126:400–4.
31. Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977;34:454–67.

32. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophr Res* 2010;117:1-12.
33. Wessa M, Linke J. Emotional processing in bipolar disorder: behavioural and neuroimaging findings. *Int Rev Psychiatry* 2009;21(4):357-67.
34. 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(829):833–57.
35. Metzler-Baddeley C, Jones DK, Belaroussi B, Aggleton JP ve ark. Frontotemporal connections in episodic memory and aging: a diffusion MRI tractography study. *J Neurosci* 2011;31(37):13236–13245.
36. McCrea SM. Bipolar disorder and neurophysiologic mechanisms. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(6):1129–53.
37. Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M ve ark. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Molecular Psychiatry* 2007;12(11):1001–10.
38. Torgerson CM, Irimia A, Leow AD, Bartzokis G ve ark. DTI Tractography and White Matter Fiber Tract Characteristics in Euthymic Bipolar I Patients and Healthy Control Subjects. *Brain Imaging Behav* 2013;7(2):129–39.
39. McIntosh AM, Moorhead TW, Job D, Lymer GK ve ark. The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Molecular Psychiatry* 2008;13:1054–59.
40. Arnone D, McIntosh AM, Chandra P, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(5):357-62.
41. Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG ve ark. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1294-97.

42. Narr KL, Cannon TD, Woods RP, Thompson PM ve ark. Genetic contributions to altered callosal morphology in schizophrenia. *J. Neurosci* 2002;22(9):3720–29.
43. Bellani M, Brambilla P. Social cognition, schizophrenia and brain imaging. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2008;17:117–9.
44. Hellige JB, Taylor KB, Lesmes L, Peterson S. Relationships between brain morphology and behavioral measures of hemispheric asymmetry and interhemispheric interaction. *Brain Cogn* 1998;36:158–92.
45. Brambilla P, Macdonald 3rd AW, Sassi RB, Johnson MK ve ark. Context processing performance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007;9:230–37.
46. Bellani M, Brambilla P. The use and meaning of the continuous performance test in schizophrenia. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2008;17:188–91.
47. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM ve ark. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: State- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:601–9.
48. Öztürk MO, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 13. baskı, Ankara, 2015; 261-335.
49. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, çeviri ve editörler: Aydın H, Bozkurt A, 8. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2007; 1559-1718.
50. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999;36(8):585-94.
51. Işık E. *Depresyon ve bipolar bozukluklar*, Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003; 5-11.
52. American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub, 2013.
53. Dubovsky SL, Dubovski AN. *Mood Disorders, Textbook of Clinical Psychiatry içinde*, editörler: Hales RE, Yudofsky SC. IV. Baskı, Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2003; 439-542.

54. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2 Suppl 1):4S-14S.
55. Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara, Golden Print Matbaası, 2008;155- 71.
56. Soykan Aysev A, Işık Taner Y. İkiüçlü Bozukluk, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları içinde. İstanbul, 2007;373-81.
57. Weller EB, Weller RA, Fristad MA. Bipolar disorder in children: misdiagnosis, underdiagnosis, and future directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(6):709-14.
58. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü baskı, Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR), çeviri ve editör: Köroğlu E. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007; 489-615.
59. Köroğlu E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Beşinci baskı, Ankara, HYB, 2013.
60. Geller B ve ark. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. *J Affect Disord* 1995;34(4):259-68.
61. Birmaher B ve ark. Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2009;11(1):52- 62.
62. Geller B ve ark. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12(1):11-25.
63. Kowatch RA ve ark. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005;7(6):483-96.
64. Birmaher B ve ark. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166(7):795-804.
65. Wozniak J ve ark. The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth. *J Affect Disord* 2004;82(Suppl 1):S59-S69.

66. Carlson GA. Child and adolescent mania - diagnostic considerations. *J Child Psychol Psychiatry* 1990;31(3):331-41.
67. Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(4):461-8.
68. Duffy A. Does bipolar disorder exist in children? A selected review. *Can J Psychiatry* 2007;52(7):409-17.
69. Leibenluft E, Rich BA. Pediatric bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2008;4:163-87.
70. Fergus EL ve ark. Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord* 2003;77(1):71-8.
71. Birmaher B. Pediatric Psychopharmacology, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry içinde, editörler: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Vol. 8th ed, Philadelphia, Lippincott, Williams, and Wilkins pub, 2005; 3363-3375.
72. Akiskal HS ve ark. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl 1):S5-S30.
73. Karamustafalıoğlu N, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Journal of Psychiatry* 2004;5:28-36.
74. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003;73(1-2):123-31.
75. Subramaniam M ve ark. Prevalence, correlates, comorbidity and severity of bipolar disorder: results from the Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord* 2013;146(2):189-96.
76. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from

The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Journal of Affective Disorders* 2002;68(2):203-13.

77. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE ve ark. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543–52.

78. van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72(9):1250-6.

79. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR ve ark. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55(9):875–81.

80. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd ed, New York, NYC, Oxford University Pres, 2007.

81. Baldessarini RJ ve ark. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry* 2012;11(1):40-6.

82. İblioğlu AO. Bipolar-I, Bipolar-II ve Majör Depresif Bozuklukta Ayrıışan Sosyodemografik, Klinik ve Mizaç Özellikleri. *Türk Psikiyatri Derg* 2011;22(3):159-65.

83. Egeland JA ve ark. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(10):1245-52.

84. Leboyer M ve ark. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005;7(2):111-8.

85. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A ve ark. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2013;148(2):161-9.

86. Angst J, Paksarian D, Cui L, Merikangas KR ve ark. The epidemiology of common mental disorders from age 20 to 50: results from the prospective Zurich cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:1-9.

87. Azorin J M, Belzeaux R, Kaladjian A, Adida M ve ark. Risks associated with gender differences in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2013;151(3):1033-40.
88. Carvalho AF, McIntyre RS, Dimelis D, Gonda X ve ark. Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: a systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2014;163:56-64.
89. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 1995;59(1-2):57-64.
90. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Erken Başlangıçlı İki Uçlu Bozukluk, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry içinde, çeviri ve editörler: Aydın H, Bozkurt A, 8. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2007; 3274-3279.
91. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001;178(Suppl 41):S128-S33.
92. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno D ve ark. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. Australian and New Zealand. *Journal of Psychiatry* 2015;49(9):785- 802.
93. Özerdem A. İkiuçlu Bozukluklar, Yetişkin psikiyatri içinde, editörler: Yemez B, Tunca Z. İzmir, Rotatıp, 2013; 141-173.
94. Straub RE ve ark. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3. *Nat Genet* 1994;8(3):291-6.
95. Ceylan ME, Çetin M. Duygudurum Bozuklukları, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri içinde. Birinci baskı, İstanbul, 2001(4); 1-71.
96. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia, Lippincott, Williams, and Wilkins pub, 2007.
97. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011;43:977–83.

98. Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA, Mattheisen M ve ark. Genome-wide association study identifies genetic variation in neuro-can as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2011;88:372–81.
99. Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, Arad M ve ark. CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol* 2012;99:1– 14.
100. Soeiro-de-Souza MG, Bio DS, Dias VV, Vieta E ve ark. The CACNA1C risk allele selectively impacts on executive function in bipolar type I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:362–9.
101. Shi J, Wittke–Thompson JK, Badner JA, Hattori E ve ark. Clock gen esmay in fluence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1047–55.
102. Maier W ve ark. Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder: overlapping inheritance or discrete genotypes? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(3):159-66.
103. Hayden EP, Nurnberger Jr. J.I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes Brain Behav* 2006;5(1):85-95.
104. Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2006;2:199-235.
105. Bottlender R ve ark. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant- induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001;63(1-3):79-83.
106. Ackenheil M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disord* 2001;62(1-2):101-11.
107. Eker MÇ, Gönül AS. İki uçlu duygudurum bozukluğunun nörobiyolojisi, Temel Psikofarmakoloji içinde, editör: Uysal N. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi, No: 11, 2010; 719-745.
108. Havermans R ve ark. Patterns of salivary cortisol secretion and responses to daily events in patients with remitted bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(2):258-65.

109. Ellenbogen MA ve ark. Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(10):1164-80.
110. de Sá AS, Campos C, Rocha NB, Yuan TF ve ark. Neurobiology of bipolar disorder: abnormalities on cognitive and cortical functioning and biomarker levels. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016;15(6):713-22.
111. Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol* 2006;18(4):1181-211.
112. Leibenluft E ve ark. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):430-7.
113. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149(8):999-1010.
114. Johnson L ve ark. Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. *J Affect Disord* 2000;59(2):139-48.
115. Leverich GS ve ark. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002;51(4):288-97.
116. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Ankara, 2002; 291- 342.
117. Noto MN ve ark. Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37(4):280-8.
118. Garino JL ve ark. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005;186:121-5.
119. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet* 2006;367(9516):1040-2.
120. Alloy LB ve ark. The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev* 2005;25(8):1043-75.
121. Johnson SL ve ark. Increases in manic symptoms after life events involving goal attainment. *J Abnorm Psychol* 2000;109(4):721-7.

122. Zahn-Waxler C ve ark. A follow-up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145(4):506-9.
123. Hallahan B, Newell J, Soares JC ve ark. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: An international collaborative meta-analysis of individual adult patient data. *Biological Psychiatry* 2011;69:326–35.
124. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U ve ark. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 2008;65:1017–32.
125. Stanfield AC, Moorhead TW, Job DE, McKirdy J ve ark. Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11:135–44.
126. Matsuo K, Kopecek M, Nicoletti MA, Hatch JP ve ark. New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17:412–20.
127. van der Schot AC, Vonk R, Brouwer RM, van Baal GC ve ark. Genetic and environmental influences on focal brain density in bipolar disorder. *Brain* 2010;133:3080–92.
128. van der Schot AC, Vonk R, Brans RG, van Haren NE ve ark. Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:142–51.
129. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield AC ve ark. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord* 2012;14:135–45.
130. Tost H, Ruf M, Schmääl C, Schulze TG ve ark. Prefrontal-temporal gray matter deficits in bipolar disorder patients with persecutory delusions. *J Affect Disord* 2010;120:54–61.
131. Almeida JR, Akkal D, Hassel S, Travis MJ ve ark. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res* 2009;171:54–68.

132. Haller S, Xekardaki A, Delaloye C, Canuto A ve ark. Combined analysis of grey matter voxelbased morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:391–401.
133. Ivleva EI, Bidesi AS, Keshavan MS, Pearlson GD ve ark. Gray matter volume as an intermediate phenotype for psychosis: Bipolar- Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry* 2013;170:1285–96.
134. Monkul E.S, Özerdem A. Structural magnetic resonance imaging (MRI) studies in bipolar disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2003;14(3):225-32.
135. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological psychiatry* 2010;67(11):1097-105.
136. Fleck CM. Neurodevelopment in bipolar disorder: a neuroimaging perspective, *Understanding bipolar disorder: A developmental psychopathology perspective içinde, çevirmen ve editörler: Miklowitz DJ, Cicchetti D. New York, Guilford Pres, 1020; 259-281.*
137. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50(8):873-80.
138. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37(3):170.
139. Pfeifer JC ve ark. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(11):1289-98.
140. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S ve ark. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2013;47(4):321-32.
141. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM ve ark. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar disorders* 2012;14(4):375-410.

142. Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2008;165(3):313-20.
143. Sariçiçek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, Çavuşoğlu B, Taş C ve ark. Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: a voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives. *J Affect Disord* 2015;186:110–8.
144. Eker C ve ark. Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. *Bipolar Disord* 2014;16(3):249-61.
145. Sandoval H ve ark. Confirmation of MRI anatomical measurements as endophenotypic markers for bipolar disorder in a new sample from the NIMH Genetics of Bipolar Disorder in Latino Populations study. *Psychiatry Res* 2016;247:34-41.
146. Nery FG, Monkul ES, Lafer B. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(12):1124-35.
147. Wilke M ve ark. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res* 2004;131(1):57-69.
148. Sanches M ve ark. Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2005;138(1):43-9.
149. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, Fennema-Notestine C ve ark. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:41–50.
150. Wijeratne C, Sachdev S, Wen W, Piguet O ve ark. Hippocampal and amygdala volumes in an older bipolar disorder sample. *Int Psychogeriatr* 2013;25:54-60.
151. Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD ve ark. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport* 2008;19:221–4.

152. Hajek T, Kopecek M, Höschl C, Alda M. Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:333–43.
153. Javadapour A, Malhi GS, Ivanovski B, Chen X ve ark. Hippocampal volumes in adults with bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:55–62.
154. Ong D, Walterfang M, Malhi GS, Styner M ve ark. Size and shape of the caudate nucleus in individuals with bipolar affective disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:340–51.
155. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M ve ark. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013;37(3):418-35.
156. Arango C, Rapado-Castro M ve ark. Progressive brain changes in children and adolescence adolescents with first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry* 2012;69:16–26.
157. Bellani M, Boschello F, Delvecchio G, Dusi N ve ark. DTI and Myelin Plasticity in Bipolar Disorder: Integrating Neuroimaging and Neuropathological Findings. *Frontiers in psychiatry* 2016;7:21.
158. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *American Journal of Psychiatry* 2014;171(8):829-43.
159. Can GŞ. Bipolar bozukluk tanılı hastaların çocuklarında nörobiliş ve nörogörüntüleme özellikleri: Karşılaştırmalı bir yüksek risk çalışması, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2017.
160. Arat HE, Chouinard VA, Cohen BM, Lewandowski KE ve ark. Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophr Res* 2015;161:329–39.
161. Sarıçiçek A, Zorlu N, Yalın N, Hıdıroğlu C ve ark. Abnormal whitematter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder. *Psychol Med* 2016;46(7):1547–58.

162. Paillère Martinot ML, Lemaitre H, Artiges E, Miranda R ve ark. White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms. *Mol Psychiatry* 2014;19(4):462–70.
163. Benedetti F, Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harvard review of psychiatry* 2014;22(6):338-41.
164. Benedetti F, Bollettini I, Barberi I ve ark. Lithium and GSK3-beta promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:313–27.
165. Wessa M, Houenou J, Leboyer M ve ark. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2009;11:504–14.
166. Zanetti MV, Jackowski MP, Versace A ve ark. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:316–28.
167. Lu LH, Zhou XJ, Keedy SK, Reilly JL ve ark. White matter microstructure in untreated first episode bipolar disorder with psychosis: comparison with schizophrenia. *Bipolar Disord* 2011;13:604–13.
168. Forstmann BU, Jahfari S, Scholte HS, Wolfensteller U ve ark. Function and structure of the right inferior frontal cortex predict individual differences in response inhibition: a model-based approach. *J Neurosci* 2008;28:9790–6.
169. Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, Urbach H ve ark. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:223–36.
170. Schoene-Bake JC, Parpaley Y, Weber B, Panksepp J ve ark. Tractographic analysis of historical lesion surgery for depression. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2553–63.
171. Sexton CE, McDermott L, Kalu UG ve ark. Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late life depression. *Psychol Med* 2011;1–8.

172. Thapar A, Pine DS, Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, Taylor EA, Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, 6th Edition. Wiley Blackwell pub; 2015.
173. Seymour KE ve ark. Emotional face identification in youths with primary bipolar disorder or primary attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52(5):537-46 e3.
174. Pavuluri MN ve ark. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(2):158-67.
175. Kalmar JH ve ark. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(6):636-42.
176. Brotman MA ve ark. Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(12):1455-61.
177. Blumberg HP ve ark. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1201-8.
178. Frazier JA ve ark. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1256-65.
179. Leibenluft E ve ark. Neural circuitry engaged during unsuccessful motor inhibition in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164(1):52-60.
180. Singh MK ve ark. Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(1):15-24.
181. Cools R ve ark. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2002;22(11):4563-7.
182. Dickstein DP ve ark. Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar Disord* 2010;12(7):707-19.
183. Axelson D ve ark. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(10):1139-48.

184. Birmaher B ve ark. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(3):287-96.
185. Pavuluri MN ve ark. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord* 2005;7(3):266-73.
186. Luby JL, Navsaria N. Pediatric bipolar disorder: evidence for prodromal states and early markers. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(4):459-71.
187. Carlson GA ve ark. AACAP 2006 Research Forum - Advancing research in early-onset bipolar disorder: barriers and suggestions. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(1):3-12.
188. Correll CU ve ark. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull* 2007;33(3):703-14.
189. Almeida KM ve ark. Personality traits in bipolar disorder type I: a sib-pair analysis. *Bipolar Disord* 2011;13(7-8):662-9.
190. Goldstein TR ve ark. Risk for suicidal ideation among the offspring of bipolar parents: results from the Bipolar Offspring Study (BIOS). *Arch Suicide Res* 2011;15(3):207-22.
191. Wagner KD ve ark. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(5):519-32.
192. Singh MK, DelBello MP, Strakowski SM. Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(6):589-93.
193. Fountoulakis KN ve ark. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(7):1015-26.
194. Goldstein BI ve ark. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(4):388-96.

195. Joshi G ve ark. A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(1):7-14.
196. Klimes-Dougan B ve ark. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 2006;60(9):957-65.
197. Duffy A ve ark. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010;121(1-2):127-35.
198. Ladouceur CD, Almeida JR, Birmaher B, Axelson DA ve ark. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(5):532–9.
199. van Erp TG, Thompson PM, Kieseppä T, Bearden CE ve ark. Hippocampal morphology in lithium and non-lithium-treated bipolar I disorder patients, non-bipolar co-twins, and control twins. *Hum Brain Mapp* 2012;33(3):501–10.
200. Walterfang M, Wood AG, Barton S, Velakoulis D ve ark. Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(6):1050–7.
201. Boccardi M, Almici M, Bresciani L, Caroli A ve ark. Clinical and medial temporal features in a family with mood disorders. *Neurosci Lett* 2010;468(2):93–7.
202. Hajek T, Gunde E, Bernier D, Slaney C ve ark. Pituitary volumes in relatives of bipolar patients: high-risk study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(6):357–62.
203. Nery FG, Gigante AD, Amaral JA, Fernandes FB ve ark. Gray matter volumes in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Psychiatry Res* 2015;234(2):188–93.
204. Fears SC, Schür R, Sjouwerman R, Service SK ve ark. Brain structure-function associations in multi-generational families genetically enriched for bipolar disorder. *Brain* 2015;138:2087–102.

205. Chaddock CA, Barker GJ, Marshall N, Schulze K ve ark. White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. *Br J Psychiatry* 2009;194(6):527–34.
206. Emsell L, Chaddock CA, Forde N, Van Hecke W ve ark. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychol Med* 2014;44(10):2139– 50.
207. Sprooten E, Brumbaugh MS, Knowles EE, McKay DR ve ark. Reduced whitematter integrity in sibling pairs discordant for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170(11):1317–25.
208. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE ve ark. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1999.
209. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn ve ark. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997;36(7):980–988.
210. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ ve ark. Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T) *Turk J Child Adolesc Ment Health* 2004;11(3):109-116.
211. Mayes TL, Bernstein IH, Haley CL, Kennard BD ve ark. Psychometric properties of the Children's Depression Rating Scale-Revised in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(6), 513-516.
212. Alşen S. Çocuklar için depresyon değerlendirme ölçeği-gözden geçirilmiş formunun Türkçe uyarlamasının Türk popülasyonundaki ergenlerde psikometrik özellikleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2012.
213. Spielberger CD. Preliminary Manuel for the State-Trait Anxiety Inventory for children. Palo Alto, Consulting Psychologists Pres, 1973.

214. Özusta Ş. Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin Uyarlama, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Türk Psikoloji Dergisi 1995;10,32-44.
215. Karadağ F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale. Turk Psikiyatri Derg 2002;13(2):107-14.
216. Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği uygulama kitapçığı. Ankara, Türk Psikologlar Derneği, 1995.
217. Kaufman AS, Lichtenberger E. Assessing Adolescent and Adult Intelligence (3rd ed.). Hoboken, NJ, Wiley Pres, 2006; 3.
218. Wechsler D. Manual for Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised. San Antonio, TX, The Psychological Corp, 1981.
219. Sezgin N, Baştuğ G, Yargıcı Karaağaç S, Yılmaz B. Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) Türkiye Standardizasyonu: Ön Çalışma. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih - Coğrafya Fakültesi Dergisi, 2014;54(1):451-80.
220. McDonough-Ryan P ve ark. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: A test of the nonverbal learning disability model. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2002;24(3):280-285.
221. Henin A ve ark. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: A controlled study. Biological Psychiatry 2005;58(7):554-61.
222. Chudal R ve ark. Parental age and the risk of bipolar disorders. Bipolar Disorders 2014;16(6):624-32.
223. Shippee ND ve ark. Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample. Health and Quality of Life Outcomes 2011;9.
224. Schoeyen HK ve ark. Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population. Journal of Affective Disorders 2011;129(1-3):68-74.

225. Sorensen HJ ve ark. Premorbid intelligence and educational level in bipolar and unipolar disorders: A Danish draft board study. *Journal of Affective Disorders* 2012;136(3):1188-91.
226. Kessler RC ve ark. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry* 2007;20(4):359-64.
227. Kutcher S, Robertson HA, Bird D. Premorbid functioning in adolescent onset bipolar I disorder: a preliminary report from an ongoing study. *Journal of Affective Disorders* 1998;51(2):137-44.
228. Tsuchiya KJ, Agerbo E, Byrne M, Mortensen PB. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychological Medicine* 2004;34:787-93.
229. Duffy A ve ark. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63(12):1171-8.
230. Klein DN, Depue RA, Slater JF. Cyclothymia in the adolescent offspring of parents with bipolar affective disorder. *J Abnorm Psychol* 1985;94(2):115-27.
231. Grigoriu-Serbanescu M ve ark. Psychopathology in children aged 10-17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology. *J Affect Disord* 1989;16(2-3):167-79.
232. LaRoche C ve ark. Children of parents with manic-depressive illness: a follow-up study. *Can J Psychiatry* 1987;32(7):563-9.
233. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E ve ark. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar disorders* 2012;14(6):641-53.
234. İnal-Emiroglu FN ve ark. Mood and disruptive behavior disorders and symptoms in the offspring of patients with bipolar I disorder. *World Psychiatry* 2008;7(2):110-2.
235. Radke-Yarrow M ve ark. Young children of affectively ill parents: a longitudinal study of psychosocial development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(1):68-77.

236. LaRoche C ve ark. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar affective disorders. *Can J Psychiatry* 1985;30(5):337-43.
237. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(4):453-60.
238. Decina P ve ark. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *Am J Psychiatry* 1983;140(5):548-53.
239. Akdemir D, Gokler B. Psychopathology in the children of parents with bipolar mood disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2008;19(2):133-40.
240. Jablensky AV ve ark. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):79-91.
241. Sanches M ve ark. Impulsivity in children and adolescents with mood disorders and unaffected offspring of bipolar parents. *Compr Psychiatry* 2014;55(6):1337-41.
242. Mahon K, Wu J, Malhotra AK, Burdick KE ve ark. A voxel-based diffusion tensor imaging study of white matter in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1590-600.
243. Benedetti F, Yeh PH, Bellani M, Radaelli D ve ark. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biol Psychiatry* 2011;69(4):309-19.
244. Liu JX, Chen YS, Hsieh JC, Su TP ve ark. Differences in white matter abnormalities between bipolar I and II disorders. *J Affect Disord* 2010;127(1-3):309-15.
245. Fuchun L, Shenhong W, Baojun X, Guangyao W ve ark. Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: A DTI tractography study. *J Affect Disord* 2011;131:299-306.
246. Serafini G, Pompili M, Borgwardt S, Houenou J ve ark. Brain changes in early-onset bipolar and unipolar depressive disorders: A systematic review in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:1023-41.

247. Gao W, Jiao Q, Qi R, Zhong Y ve ark. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. J Affect Disord 2013;150:70-76.



BÖLÜM 8: EKLER

1. Ebeveynler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
2. Çocuklar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
3. Ebeveynler İçin Sağlıklı Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu
4. Çocuklar İçin Sağlıklı Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formu
5. Sosyodemografik Veri Formu
6. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)
7. STAI-I ve II (Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri)
8. Young Mani Ölçeği (YMÖ)
9. Etik Kurul Onay Belgesi

EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bipolar bozukluk ciddi, tekrarlayıcı, yeti yitimine sebep olan ve bireyin kendisinde, ailesinde ve içinde bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğunun güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteç(ler) bulunmamakta ve tanısı klinik yöntemlerle konmaktadır. Bu durum, hastalık başlangıcı ile bipolar bozukluğun tanısının konması arasında geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olmasına ve hastaların %40 ile %70'inin yanlış tanı almasına sebep olmaktadır. Tüm dünyada psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisine başlanabilmesinin önemi her geçen gün yapılan çalışmalar ile artarak vurgulanmaktadır.

Bu çalışma bir yüksek risk çalışmasıdır. Bipolar bozukluk için tanımlanmış çeşitli yüksek risk grupları bulunmaktadır. Kuşkusuz bu risk gruplarının en önemlilerinden birini bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin çocukları oluşturmaktadır. Normal popülasyonda bipolar bozukluk görülme oranı %2.5-3 iken yüksek riskli grupta bu oran %10-15'e çıkmaktadır.

Yüksek genetik risk taşıyan bireylerde yapılan az sayıdaki yapısal, fonksiyonel ve difüzyon tensor beyin görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla beyinde beyaz, gri cevherde ve bazı önemli bağlantı yollarında yapısal ve fonksiyonel farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı ebeveynlerinden en az biri bipolar bozukluk tanısı almış olan ve kendilerinde şu an ve geçmişte hiçbir psikiyatrik belirti bulunmayan bireyleri yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile beyindeki bazı bölgelerin yapısal özelliklerini beyin görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırmaktır.

Öncelikle sizinle ve çocuğunuzla ruhsal durumunuzu gözden geçirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşmeler yapılacaktır, bazı ölçekler doldurmanız istenecek ve bizim tarafımızdan bazı ölçekler uygulanacaktır. Bu bağlamda size ve çocuğunuza demografik özelliklerinize, varsa hastalık geçmişinize, hastalık gidiş özelliklerinize, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öykünüze, tıbbi hastalık öykünüze, aile öykünüze ve varsa önceki tedavilerinize yönelik sorular sorulacaktır. Daha sonra Manyetik Rezonans Görüntüleme – Diffüzyon

Tensör Görüntüleme yöntemleri ile beyin görüntülemesi yapılacaktır. Bu testlerin tamamlanması yaklaşık 20 dakika sürecektir.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30 bipolar bozukluk tanılı bireylerin çocukları ve benzer yaş, cinsiyet vb. özelliklere sahip 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 60 kişi olarak planlanmıştır.

Bu çalışma nedeniyle tedaviniz ya da izlenme programınız değişmeyecektir. Size herhangi bir tıbbi ya da deneysel bir girişim uygulanmayacaktır. Bu çalışmada hayati risk oluşturacak bir uygulama bulunmamaktadır. Çalışmanın çocuğunuz için tek riski beyin görüntüleme sırasında kaygı belirtileri veya panik atak ortaya çıkması olabilir. Bu durumda çocuğunuz eline işlem öncesi verilecek olan uyarı butonuna basabilir. Çocuğunuz butona bastığında hemen işlem durdurulacak ve gerekli müdahale yapılacaktır. Görüşme ya da ölçek doldurulması sırasında size sorulacak bazı sorular sizi rahatsız edebilir. Sizi rahatsız eden soruları cevaplamak zorunda değilsiniz. Bu çalışma sizin açınızdan rutin bir klinik görüşmede ya da günlük yaşantınızda olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu durumda güvenliğinizi için ek başka testler yapılması gerekip gerekmediği hakkında bilgilendirileceksiniz. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Ancak Yerel Etik Kurulların ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız kendilerine açık olacaktır. Çalışmada elde edilen veriler, çalışma sürecinde gerek görüldüğü takdirde araştırma kapsamında farklı istatistiksel karşılaştırmalar için kullanılabilir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Ali Mert BEŞENEK ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 554-4187575

Katılımınız öncelikle kendi tıbbi riskleriniz ve durumunuz hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla sizinle aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının Veli/Vasisi adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
....

ÇOCUKLAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bipolar bozukluk ciddi, tekrarlayıcı, yeti yitimine sebep olan ve bireyin kendisinde, ailesinde ve içinde bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğunun güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteç(ler) bulunmamakta ve tanısı klinik yöntemlerle konmaktadır. Bu durum, hastalık başlangıcı ile bipolar bozukluğun tanısının konması arasında geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olmasına ve hastaların %40 ile %70'inin yanlış tanı almasına sebep olmaktadır. Tüm dünyada psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisine başlanabilmesinin önemi her geçen gün yapılan çalışmalar ile artarak vurgulanmaktadır.

Bu çalışma bir yüksek risk çalışmasıdır. Bipolar bozukluk için tanımlanmış çeşitli yüksek risk grupları bulunmaktadır. Kuşkusuz bu risk gruplarının en önemlilerinden birini bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin çocukları oluşturmaktadır. Normal popülasyonda bipolar bozukluk görülme oranı %2.5-3 iken yüksek riskli grupta bu oran %10-15'e çıkmaktadır.

Yüksek genetik risk taşıyan bireylerde yapılan az sayıdaki yapısal, fonksiyonel ve difüzyon tensor beyin görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla beyinde bazı önemli bağlantı yollarında farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı ebeveynlerinden en az biri bipolar bozukluk tanısı almış olan ve kendilerinde şu an ve geçmişte hiçbir psikiyatrik belirti bulunmayan bireyleri yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile beyindeki bazı bölgelerin yapısal özelliklerini beyin görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırmaktır.

Öncelikle seninle ruhsal durumunu değerlendirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşme yapılacak ve senden bazı ölçekler doldurman istenecek ve bizim tarafımızdan sana bazı ölçekler uygulanacaktır. Bu bağlamda sana demografik özelliklerine, varsa hastalık geçmişine, hastalık gidiş özelliklerine, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öyküne, tıbbi hastalık öyküne, aile öyküne ve varsa önceki tedavilerine yönelik sorular sorulacaktır. Daha sonra Manyetik Rezonans Görüntüleme – Diffüzyon Tensör Görüntüleme yöntemleri ile beyin görüntülenmesi yapılacaktır. Bu testlerin tamamlanması yaklaşık 20 dakika sürecektir.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30 bipolar bozukluk tanılı bireylerin çocukları ve benzer yaş, cinsiyet vb. özelliklere sahip 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 60 kişi olarak planlanmıştır.

Bu çalışma nedeniyle tedavin ya da izlenme programının değişmeyecektir. Sana herhangi bir tıbbi ya da deneysel bir girişim uygulanmayacaktır. Bu çalışmada hayati risk oluşturacak bir uygulama bulunmamaktadır. Çalışmanın senin için tek riski beyin görüntüleme sırasında kaygı belirtileri veya panik atak ortaya çıkması olabilir. Bu durumda eline işlem öncesi verilecek olan uyarı butonuna basabilirsin. Sen butona bastığında hemen işlem durdurulacak ve gerekli müdahale yapılacaktır. Görüşme ya da ölçek doldurulması sırasında sana sorulacak bazı sorular seni rahatsız edebilir. Seni rahatsız eden soruları cevaplamak zorunda değilsin. Bu çalışma senin açınızdaki rutin bir klinik görüşmede ya da günlük yaşantıda olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsin. Katılmaman size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinde bu formu imzalaman gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezsen incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu durumda güvenliğin için ek başka testler yapılması gerekip gerekmediği hakkında bilgilendirileceksin. İstemin dışında klinik açıdan senin yararına olamazsa, çalışmanın gereklerini izlemezsen ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımın araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde zamanında bilgilendirileceksin.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğun resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Ancak Yerel Etik Kurulların ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız kendilerine açık olacaktır. Çalışmada elde edilen veriler, çalışma sürecinde gerek görüldüğü takdirde araştırma kapsamında farklı istatistiksel karşılaştırmalar için kullanılabilir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Ali Mert BEŞENEK ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 554-4187575

Katılımın öncelikle kendi tıbbi risklerin ve durumun hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla seninle aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağını unutma. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınla bilim dünyasına yapacağın olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
....
.....
....

EBEVEYNLER İÇİN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Herhangi bir ruhsal bozukluğunuz bulunmamaktadır. Bu araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir.

Bipolar bozukluk ciddi, tekrarlayıcı, yeti yitimine sebep olan ve bireyin kendisinde, ailesinde ve içinde bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğunun güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteç(ler) bulunmamakta ve tanısı klinik yöntemlerle konmaktadır. Bu durum, hastalık başlangıcı ile bipolar bozukluğun tanısının konması arasında geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olmasına ve hastaların %40 ile %70'inin yanlış tanı almasına sebep olmaktadır. Tüm dünyada psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisine başlanabilmesinin önemi her geçen gün yapılan çalışmalar ile artarak vurgulanmaktadır.

Bu çalışma bir yüksek risk çalışmasıdır. Bipolar bozukluk için tanımlanmış çeşitli yüksek risk grupları bulunmaktadır. Kuşkusuz bu risk gruplarının en önemlilerinden birini bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin çocukları oluşturmaktadır. Normal popülasyonda bipolar bozukluk görülme oranı %2.5-3 iken yüksek riskli grupta bu oran %10-15'e çıkmaktadır.

Yüksek genetik risk taşıyan bireylerde yapılan az sayıdaki yapısal, fonksiyonel ve difüzyon tensor beyin görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla beyinde beyaz, gri cevherde ve bazı önemli bağlantı yollarında yapısal ve fonksiyonel farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı ebeveynlerinden en az biri bipolar bozukluk tanısı almış olan ve kendilerinde şu an ve geçmişte hiçbir psikiyatrik belirti bulunmayan bireyleri yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile beyindeki bazı bölgelerin yapısal özelliklerini beyin görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırmaktır.

Öncelikle sizinle ve çocuğunuzla ruhsal durumunuzu gözden geçirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşmeler yapılacak, bazı ölçekler doldurmanız istenecek ve bizim

tarafımızdan bazı ölçekler uygulanacaktır. Bu bağlamda size ve çocuğunuza demografik özelliklerinize, varsa hastalık geçmişinize, hastalık gidiş özelliklerinize, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öykünüze, tıbbi hastalık öykünüze, aile öykünüze ve varsa önceki tedavilerinize yönelik sorular sorulacaktır. Daha sonra Manyetik Rezonans Görüntüleme – Diffüzyon Tensör Görüntüleme yöntemleri ile beyin görüntülemesi yapılacaktır. Bu testlerin tamamlanması yaklaşık 20 dakika sürecektir.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30 bipolar bozukluk tanılı bireylerin çocukları ve benzer yaş, cinsiyet vb. özelliklere sahip 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 60 kişi olarak planlanmıştır.

Görüşme ya da ölçek doldurulması sırasında size sorulacak bazı sorular sizi rahatsız edebilir. Sizi rahatsız eden soruları cevaplamak zorunda değilsiniz. Bu çalışmada hayati risk oluşturacak bir uygulama bulunmamaktadır. Çalışmanın çocuğunuz için tek riski beyin görüntüleme sırasında kaygı belirtileri veya panik atak ortaya çıkması olabilir. Bu durumda çocuğunuz eline işlem öncesi verilecek olan uyarı butonuna basabilir. Çocuğunuz butona bastığında hemen işlem durdurulacak ve gerekli müdahale yapılacaktır. Bu çalışma sizin açınızdan rutin bir klinik görüşmede ya da günlük yaşantınızda olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu durumda güvenliğinizi için ek başka testler yapılması gerekip gerekmediği hakkında bilgilendirileceksiniz. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Ayrıca Yerel Etik Kurulların ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız kendilerine açık olacaktır. Çalışmada elde edilen veriler, çalışma sürecinde gerek görüldüğü takdirde araştırma kapsamında farklı istatistiksel karşılaştırmalar için kullanılabilir. Çalışma

verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Ali Mert BEŞENEK ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 554-4187575

Katılımınız öncelikle kendi tıbbi riskleriniz ve durumunuz hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla sizinle aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının Veli/Vasisi adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....

....

ÇOCUKLAR İÇİN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Herhangi bir ruhsal bozukluğun bulunmamaktadır. Bu araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasın. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlayan ve kararını bu bilgilendirme sonrası özgürce vermek gerekmektedir.

Bipolar bozukluk ciddi, tekrarlayıcı, yeti yitimine sebep olan ve bireyin kendisinde, ailesinde ve içinde bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğunun güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteç(ler) bulunmamakta ve tanısı klinik yöntemlerle konmaktadır. Bu durum, hastalık başlangıcı ile bipolar bozukluğun tanısının konması arasında geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olmasına ve hastaların %40 ile %70'inin yanlış tanı almasına sebep olmaktadır. Tüm dünyada psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisine başlanabilmesinin önemi her geçen gün yapılan çalışmalar ile artarak vurgulanmaktadır.

Bu çalışma bir yüksek risk çalışmasıdır. Bipolar bozukluk için tanımlanmış çeşitli yüksek risk grupları bulunmaktadır. Kuşkusuz bu risk gruplarının en önemlilerinden birini bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin çocukları oluşturmaktadır. Normal popülasyonda bipolar bozukluk görülme oranı %2.5-3 iken yüksek riskli grupta bu oran %10-15'e çıkmaktadır.

Yüksek genetik risk taşıyan bireylerde yapılan az sayıdaki yapısal, fonksiyonel ve difüzyon tensor beyin görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla beyinde bazı önemli bağlantı yollarında farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı ebeveynlerinden en az biri bipolar bozukluk tanısı almış olan ve kendilerinde şu an ve geçmişte hiçbir psikiyatrik belirti bulunmayan bireyleri yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile beyindeki bazı bölgelerin yapısal özelliklerini beyin görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırmaktır.

Öncelikle seninle ruhsal durumunu değerlendirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşme yapılacak ve senden bazı ölçekler doldurman istenecek ve bizim tarafımızdan sana bazı ölçekler uygulanacaktır. Bu bağlamda sana demografik özelliklerine, varsa hastalık

geçmişine, hastalık gidiş özelliklerine, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öyküne, tıbbi hastalık öyküne, aile öyküne ve varsa önceki tedavilerine yönelik sorular sorulacaktır. Daha sonra Manyetik Rezonans Görüntüleme – Diffüzyon Tensör Görüntüleme yöntemleri ile beyin görüntülemesi yapılacaktır. Bu testlerin tamamlanması yaklaşık 20 dakika sürecektir.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30 bipolar bozukluk tanılı bireylerin çocukları ve benzer yaş, cinsiyet vb. özelliklere sahip 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 60 kişi olarak planlanmıştır.

Bu çalışma nedeniyle tedavin ya da izlenme programın değişmeyecektir. Sana herhangi bir tıbbi ya da deneysel bir girişim uygulanmayacaktır. Bu çalışmada hayati risk oluşturacak bir uygulama bulunmamaktadır. Çalışmanın senin için tek riski beyin görüntüleme sırasında kaygı belirtileri veya panik atak ortaya çıkması olabilir. Bu durumda eline işlem öncesi verilecek olan uyarı butonuna basabilirsin. Sen butona bastığında hemen işlem durdurulacak ve gerekli müdahale yapılacaktır. Görüşme ya da ölçek doldurulması sırasında sana sorulacak bazı sorular seni rahatsız edebilir. Seni rahatsız eden soruları cevaplamak zorunda değilsin. Bu çalışma senin açından rutin bir klinik görüşmede ya da günlük yaşantında olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsin. Katılmaman size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinde bu formu imzalaman gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezsen incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu durumda güvenliğin için ek başka testler yapılması gerekip gerekmediği hakkında bilgilendirileceksin. İstemin dışında klinik açıdan senin yararına olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezsen ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımın araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde zamanında bilgilendirileceksin.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğun resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Ancak Yerel Etik Kurulların ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız kendilerine açık olacaktır. Çalışmada elde edilen veriler, çalışma sürecinde gerek görüldüğü takdirde araştırma kapsamında farklı istatistiksel karşılaştırmalar için kullanılabilir. Çalışma

verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Ali Mert BEŞENEK ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 554-4187575

Katılımın öncelikle kendi tıbbi risklerin ve durumun hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla seninle aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağını unutma. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınla bilim dünyasına yapacağın olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
....

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:.... //201

Hastanın adı-soyadı:

Cinsiyeti: K ☐ E ☐

Doğum Tarihi / Yaşı:

Telefon numaraları:

Öğrenim durumu: 1) İlkokul ☐ 2) Ortaokul ☐ 3) Lise ☐ 4) Açık Lise ☐ 5) Devamsız ☐

Okul başarısı: 1) Pekiyi ☐ 2) İyi ☐ 3) Orta ☐ 4) Kötü ☐ 5) Devamsız ☐

Eğitim düzeyi (yıl):

Anne ve Babanın birliktelik durumu: 1) Birlikte ☐ 2) Boşanmış ☐

3) Boşanmamış, ayrı yaşıyor ☐

Annenin yaşı:

Annenin eğitim durumu: 1) Okuma yazma yok ☐ 2) İlköğretim ☐ 3) Lise ☐

4) Üniversite-Yüksekokul ☐

Annenin işi: 1) Çalışıyor ☐ (Belirtiniz:) 2) Ev Hanımı ☐

3) Emekli ☐

Babanın yaşı:

Babanın eğitim durumu: 1) Okuma yazma yok ☐ 2) İlköğretim ☐ 3) Lise ☐

4) Üniversite-Yüksekokul ☐

Babanın işi: 1) Çalışıyor ☐ (Belirtiniz:) 2) Çalışmıyor ☐

3) Emekli ☐

Ailenin gelir durumu:

Yaşadığı Yer:

Kilosu: Boyu:

Sigara Kullanımı: yok ☐ var ☐ paket/gün

Alkol/ Madde:

Komorbid tıbbi hastalık:

Ailede bipolar bozukluk: tip1 ☐ tip2 ☐

(kimde olduğu)

El dominansı:

Geçirilmiş ruhsal travma: var ☐ yok ☐ varsa türü

Geçirilmiş fiziksel travma: var ☐ yok ☐ varsa türü

Etkilenmemiş yüksek risk grubu için

Varsa geçmiş/şimdiki yakınma/yakınmaları:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Manyetik Rezonans / Diffüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları:

.....

.....

.....

Çocuklar için Depresyon Değerlendirme Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ-R)

ÇOCUKLAR İÇİN DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ, GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ FORMU (ÇDDÖ-R)

UYGULAMA KİTAPÇIĞI

Çocuğun İsmi:

Kimlik No:

Yaş:

Cinsiyet: Kız ☐ Erkek ☐

Etnik Köken:

Görüşmeni Yapıldığı Tarih:

Görüşmecisi:

Görüşme Yapılan Kişiler: ☐ Çocuk ☐ Anne ☐ Baba ☐ Diğer
(Belirtiniz).....

Not: Bu özet sayfanın geri kalanı, yalnızca bu uygulama kitapçığı çocuğun “Çocuklar için depresyon değerlendirme ölçeği” görüşmesinin skorlanması için kullanıldıysa tamamlanmalıdır. (Kitapçığın son sayfasının en altında yer alan talimatlar kısmına bakınız)

ÇDDÖ-R Ham Özet Skoru :

ÇDDÖ-R T-Skoru:

Persentil	2	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95										99													
Ham Skor		17	I		20	I		I	I	30	I	I	I	I	40	I	I	I	I	50	I	I	I	I	60	I	I	I	I	70	I	I	I	77-113
T-Skoru	30	33		40	44	48		51	53	55	57	59	61	62	63	64	65	66	67	68	69	71	73	75	76	78	80	81	82	83	84	85	> 85	

Çocuklar İçin depresyon değerlendirme Ölçeği T-Skorunun Yorumlanması

✓	T-skor aralığı	Yorum
	39 ve altı	Bu kadar düşük skorlar oldukça seyrek gözlenir. Başkalarından bilgi edinilmesine ihtiyaç vardır, böylesine sık rastlanmayan skorlar ağır bir inkar durumuyla ilişkili olabilir.
	40-54	Depresif bozukluk tanısı pek olası görünmemektedir, ileri değerlendirme ile doğrulanmalıdır.
	55-64	Depresif bozukluğun kapsamlı bir tanı koydurucu değerlendirme ile doğrulanması olasıdır. Aşağıdaki durumlardan herhangi biri varsa mutlaka ileri değerlendirme yapılmalıdır: • Semptomların görüldüğü herhangi bir alanda semptomların şiddetinin orta ile ağır arasında skorlanması • Özkıyım düşüncelerinin 3 ya da daha yüksek olarak skorlanması • Depresif duygudurumun (eğlenememe, depresif duygular, deprese yüz afekti veya iritabilite vs.) klinik olarak belirgin olduğunu gösteren kronik gidiş (1 yıl ya da daha fazla vs.)
	65-74	Kapsamlı bir tanı değerlendirmesi ile doğrulanması kuvvetle muhtemel bir depresif bozukluk tanısı. İleri değerlendirme mutlaka yapılmalıdır..
	75-84	Doğrulanması kuvvetle muhtemel bir depresif bozukluk tanısı. İleri değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.
	85 ve üzeri	Nerdeyse kesin bir biçimde depresif bozukluk tanısı. Acilen değerlendirilerek müdahale edilmelidir.

Tüm Kaynaklardan Elde Edilen Ölçümlerin Karşılaştırılması

Ölçümün Yapıldığı Kaynaklar

Değerlendirilen Belirti Alanı	Çocuk							Ebeveynler							Diğer							Çocuğa ait en iyi tanımlama						
Okul İşlevselliği	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
An-Hedoni	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Sosyal İçe Çekilme	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Uyku Bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
İştahta Bozulma	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Aşırı Yorgunluk	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Fiziksel Yakınma-lar	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
İrritabil-ite	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Aşırı Suçluluk Duyuma	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Düşük Özgüven	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Depresif Duygular	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
morbid düşünce	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Özkıyım Düşünce-leri	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Aşırı Ağlama	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7

Gözlemci Tarafından Puanlanan Sözel Olmayan Davranışlar	Çocuk							Ebeveynler	Diğer	Çocuğa ait en iyi tanımlama						
Depresif Yüz Afekti	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7
Cansız Konuşma	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7
Hipoaktivite	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7

=Belirgin bir güçlük yok

=Klinik olarak belirgin zorluklar

=Ağır klinik olarak belirgin zorluklar

Yönerge: Bu çocuk için; her semptom alanını puanlarken; kutucuk içine yalnızca bir sayıyı yazın. Puanlama yapmak için yetersiz bilgi mevcutsa kutunun içine **PY** ("Puanlama Yapılmadı") yazın.

1. OKUL İŞLEVSELLİĞİNDE
BOZULMA

- Okuldan hoşlanır mısın, hoşlanmaz mısın? (Hangi açılardan?)
- Okulda aldığın notlar nasıl? (Geçen seneye ya da geçen yarıyla göre fark var mı?)
 - Öğretmenlerin ya da ailen daha iyi olman gerekirdi diye düşünürleri mi? (Neden? Sen de buna katılıyor musun?)
 - Dikkatini vermekte zorluk yaşıyor musun? Neden? (Sana verilen görevi yapman diğer çocuklara oranla daha mı uzun sürüyor? Öğretmen sık sık dinlemen için seni uyarıyor mu? Diğer çocuklar seni rahatsız ediyor mu? Gün içinde dalıp gitmelerin oluyor mu?)
 - TV'ye dikkatini vermekte zorluğun oluyor mu?
 - Oyun oynarken oyuna dikkatini vermekte zorlandığın oluyor mu?
 - Bu yeni ortaya çıkan bir sorun mu? Neden?

Okul işlevselliği çocuğun yapabilirlikleri ile uyumlu	1
	2
Okul işlevselliğinde ve/veya konsantrasyon kabiliyetinde azalma	3
	4
Pek çok konuda gösterilen performansta yaşanan belirgin bozulma	5
	6
Performans göstermek için hiç motive olamama	7

Yorumlar.....
.....
.....
.....

2. EĞLENMEDE/KEYİF ALMADA → GÜÇLÜK ÇEKME

- Eğlenmek için ne yapmaktan hoşlanırsın? (Ayrıntıları tartışın.)
- Ne kadar sıklıkta eğlenirsin?
- Hiç sıkıldığın olur mu? (Ne sıklıkta?)
- TV’de ne izlemekten hoşlanırsın?
- Beğendiğin TV programlarında hoşlandığın şeylerin ne olduğunu

bana anlatabilir misin? (Çocuk programı pasif olarak mı izliyor, programa kendini kaptırıyor mu? Karar vermeye çalışın.)

İlgi alanları ve yaptığı aktiviteler çocuğun yaşı, kişiliği ve sosyal çevresi ile gerçekçi olarak uyumludur.

En az geçtiğimiz 2 hafta süresince gözlenen davranışları1
her zamanki gibidir, belirgin bir değişiklik olmamıştır.

Can sıkıntısı benzeri duygular kısa sürelerle gözlenebilir.

2

Bazı aktiviteleri günlük olarak değil de haftada birkaç kez

gerçeğe uygun olacak şekilde keyif verici olarak tanımlar 3

İlgi gösterir ancak hevesli değildir.

4

Kolayca sıkılır. Günlük yaşantısından “ yapacak bir şey yok”

şeklinde şikayetçidir. Yapılandırılmış aktivitelere “ ne olup

bittiğini gözden geçirme” amacı ile katılır. (Gerçekte) günlük 5

ya da haftalıktan daha seyrek olan aktivitelere, başlangıçta

ilgi gösterebilir.

6

Herhangi bir aktiviteye katılmak için girişimde bulunmaz.

Kendisini esasen pasif olarak tanımlamaktadır. Başkalarının

oyun oynamasını ya da T.V'yi izler ama çok az ilgilidir. Bir 7

aktiviteye katılmak için çok dil dökmek ve/veya zorlamak

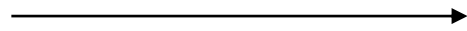
gereklidir. Hiç heves ya da gerçekten ilgi göstermez.

Aktiviteleri isimlendirme de güçlük yaşar.

Yorumlar.....
.....



3. SOSYAL İÇEÇEKİLME



▪ Birlikte oyun oynadığın arkadaşların var mı? (Evde mi? Okulda mı?
Hangi oyunları oynarsınız? Ne sıklıkta oyun oynarsın?)

▪ Hiç arkadaşlarının seninle bir araya gelip oyun oynamak istediği ama
senin dışarı çıkıp oynamayı canının istemediği zamanlar oldu mu? (Ne sıklıkta veya
ne zaman? Ne kadar uzun süre böyle hissettin?)

▪ Hiç çok yakın bir arkadaşın oldu mu? (Şimdi bir tane var mı?)

▪ Hiçbir arkadaşını kaybettin mi? (Ne oldu?)

▪ Hiç diğer çocukların sana taktığı oldu mu? (Ne yaptılar? Sen ne
yaptın? Senin tarafını tutan oldu mu?)

Okulda ve evde akranları ile arkadaşlık etmekten 1

keyif alır.

2

Aktif olarak kendisi arkadaş edinmeye çalışmaz,
fakat bunun yerine diğerlerinin arkadaşlık girişiminde 3

bulunmasını bekler. Sıklıkla yapacak daha iyi bir alternatifi
olmamasına rağmen oyun oynama fırsatlarını geri çevirir.

4

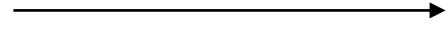
Sıklıkla diğerleriyle istenilen etkileşime girme fırsatlarından
kaçınır ya da bu fırsatları geri çevirir ve/veya reddedilmenin 5
kaçınılmaz olduğu durumlar yaratır.

6

Diğer çocuklarla ilişkiye girmez. Kendisini “hiç arkadaşı yok”
olarak tanımlar veya yeni ya da eski arkadaşlarını aktif olarak 7
geri çevirmektedir.

Yorumlar.....
.....
.....
.....

4. UYKU BOZUKLUKLARI



- Uyumakta güçlük çeker misin?
- Uykuya dalman için uzun süre geçmesi gerekir mi? (Ne kadar süre? Ne kadar sıklıkta?) (Yatağa gitmeye karşı dirençten ayırt edin)
 - Gece yarısı uyandığın olur mu? (Uyandıktan sonra hemen uykuya dalar mısın yoksa uyanık mı kalırsın? Ne sıklıkta veya ne zaman? Sonra tekrar uykuya nasıl dalarsın?)
 - Sabahları kalkman gereken zamandan önce uyandığın hiç oldu mu? (Ne kadar erken? Uyanık kaldın mı yoksa uyumaya devam mı ettin? Ne yaptın? Ne sıklıkta ya da ne zaman oldu bu?)

Durumsal olarak açıklanabilen güçlüğü	1
sıklıkla ya da hiç yoktur.	2
Sıklıkla uyumakta hafif şiddette güçlüğü vardır.....	3
	4
Neredeyse her gece uyumakta güçlüğü vardır.	5

Ek Bilgi (Puanlanmaz)

Uyku bozukluğunun ortaya çıkış zamanının belirlenmesi (tüm maddeleri kontrol edin):

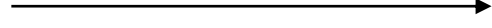
..... ilk kez yatağa girer girmez

..... gece yarısı

..... sabahın erken saatlerinde

Yorumlar.....
.....
.....
.....

5. İŞTAHTA BOZULMA



- Yemek yemekten hoşlanır mısın?
- Ne yemekten hoşlanırsın?
- Bazı yemekler için/öğünlerde mi?, Çoğu yemek/öğünde mi? Yoksa tüm yemekler için/öğünlerde mi açlık duyarsın?
- Hiç acıkmadığın oldu mu? (Ne zaman? Sıklıkla olur mu? Bu yakın zamanda mı oldu?)
- Ailen yemek yemenden şikayet ederler mi?
- Son zamanlarda kilo aldın mı ya da kilo kaybın oldu mu? (Nasıl anladın?)

Yemek yeme alışkanlıklarında değişiklik ya da 1

Herhangi bir problem tanımlanmamaktadır.

2

Her zamanki yeme alışkanlıklarında hafif fakat 3

dikkat çekici değişiklikler

4

Yemekten kaçınır ve/veya çoğu zaman aç değildir

VEYA iştahında dikkate değer bir artış ya da tıkmırcasına..... 5

yemek yeme tanımlamaktadır.

Ek Bilgi (Puanlanmaz)

Eğer uygulanabiliyorsa; iştahta bozulmanın çeşidini belirleyin :

..... Artmış iştah

..... Azalmış iştah

Yorumlar.....
.....
.....
.....

6. AŞIRI YORGUNLUK →

▪ **Gün boyunca yorgun hisseder misin? (Uykunu almış olsan bile? Ne zamanlar? Nerede?)**

▪ **Okuldan sonra yorgun hissettiğin olur mu? (Ne sıklıkta? Yorgunluk hissin ne kadar sürer? Seni ne kendine getirir?)**

▪ **Yapmak zorunda olmasan bile gidip kestirecek kadar yorgun hissettiğin oldu mu hiç? (Ne zamanlar? Ne sıklıkta? Bu her zaman doğru muydu?)**

Gün boyunca “ aşırı yorgunluk” tan normalden 1

farklı bir şekilde yakınma yoktur.

2

Yorgunluk yakınması bir miktar artmış görünmekte

olup bu durum can sıkıntısından ya da artmış aktivite3

miktarından kaynaklanmamaktadır.

4

Yorgun hissetme günlük bir yakınma halindedir 5

6

Günün çoğunda yorgun hissettiğinden yakınır.

Gün içinde uyandığında dinlenmiş hissetmediği

istemli uzun şekerlemeler yapar. Yorgunluk hissinin 7

derecesi ile yaptığı aktiviteleri engellemektedir.

Yorumlar.....
.....
.....
.....

Yukarıdaki soruların puanlamaları toplamı: (Alt toplam 1)

7. FİZİKSEL YAKINMALAR →

- Hiç karnının, başının ağrıdığı ya da bacaklarının sızladığı olur mu? (Ne sıklıkta? Neden?) (Organik nedenle ilişkili olanları saymayınız)
- Başka çeşit ağrı ya da sızılarının/acıların olur mu? (Bunlar neye benzer? Ne sıklıkta olur?)

Organik olmayan şikayetler için:

- Hep bu tür şikayetlerin (acıların/ağrıların) var mıydı? Yoksa bunlar yeni mi?
- Ne zaman bu ağrıların/acıların olur ve ne kadar sürede geçer?
- Bunlar seni oynamaktan alıkoyar mı? Ne sıklıkta?

Genellikle aşırı olmayan yakınmalardan	1
şikayetçidir	2
Şikayetler hafifçe artmıştır	3
	4
Günlük ağrı ve acılardan şikayet etmektedir. Bunlar sıklıkla işlevselliğini	5
bozacak düzeydedir.	6
Ağrı ve acıları ile ilgili zihinsel uğraşları vardır. Bunlar oyun aktivitelerini düzenli	7
olarak engellemektedir.	

Yorumlar.....
.....
.....
.....

8. İRRİTABİLİTE →

- Ne gibi şeyler senin yakınmana sebep olur ya da seni deli eder/kızdırır? (Ne kadar deli olursun/ kızarsın?)
- Hiç kendini her şeyin seni rahatsız ettiği bir moda hissettiğin oldu mu? (Ne zaman? Bu modun/halin ne kadar sürer? Ne sıklıkta olur? Yakın zamanda böyle bir durum oldu mu?)
- Başkaları neden bu kadar huysuz olduğunu sorar mı? (Ailen? Kardeşlerin? Öğretmenlerin? Arkadaşların? Kuzenlerin?)

İrritabilite çok seyrek görülür	1
	2
Kolaylıkla öfkelenendirilebilir. İrritabilite	
periyotları haftada birkaç defa görülür	3
ancak uzun sürmez.	
	4
Sıklıkla irritable. Artmış şekilde irritable	
periyodları haftada birkaç defa ortaya çıkar	5
ancak yatıştırılması oldukça güçtür.	
	6
İrritabilite sürekli. Hiçbir şey bu duygudurumu.....	7
değiştiremez.	

Yorumlar.....
.....
.....
.....

9. AŞIRI SUÇLULUK

▪ Hiç herhangi kötü bir şey olduğunda bunun senin suçun olduğunu hissettiğin ya da kendini suçladığın olur mu?

▪ Yaptığın ya da yapmış olmayı dilediğin belirli şeyler için kendini kötü ya da üzgün hissettiğin hiç oldu mu? (Bunlar nedir? Ne sıklıkta olur? Bu yakın zamanda senin için bir problem haline geldi mi?) (Olayları ve suçluluk duygusunun eylemler ile orantılı olup olmadığını not edin)

- Suçlu kelimesinin ne anlama geldiğini biliyor musun?
- Neler sana kendini suçlu hissettirir?
- Ne sıklıkta suçlu hissedersin?

Uygun olmayan bir biçimde suçluluk duymamaktadır. Ortaya çıkaran bir olay karşısında uygun şekilde ortaya1 çıkan suçluluk duygusu bildirilmektedir.	2
Tanımlanan olayla ilişkili olarak abartılı 3 suçluluk ve/veya utanma duygusu	4
Kontrolü altında olmayan olaylar hakkında suçluluk duyar. Bu duygular günlük işlevselliğini..... 5 bozacak düzeydedir.	6
Ağır suçluluk sanrıları 7	

Yorumlar.....
.....
.....
.....

10. DÜŞÜK ÖZGÜVEN

- Dış görünüşünden memnun musun? (Neye benzediğini bana tarif edebilir misin?) (Daha küçük yaş çocuğu için, gözlerinden, yüzünden, giysilerinden hoşlanıp hoşlanmadığını sorun)
- Akıllı olduğunu düşünür müsün? Yoksa değil misin?
- İyi olduğun şeyler neler/ Nelerde iyisin?
- Bazı şeylerde diğer çocuklardan daha iyi mi daha kötü mü olduğunu düşünürsün? (Daha iyi olduğun şeyler neler? Ya kötü oldukların? Bu durum seni üzer mi?)
- Çocukların çoğu senden hoşlanır mı ? (Senden hoşlanmayanlar var mı?- Neden? Sana isim takıldığı olur mu?- Ne gibi? Diğer çocuklar seni kötüler mi?)
- Sana yüklenildiğini hissettiğin hiç oldu mu?
- Kendinle ilgili değiştirmek istediğin şeyler var mı?

Kendisini tanımlarken öncelikle olumlu 1

tanımlamalar kullanır.

2

Bir tane önemli ya da baskın alanda bir eksiği 3

olduğunu hissettiğini tanımlamaktadır.

4

Kendisini baskın olarak negatif özellikleriyle

tanımlar veya sorulan soruları üstü kapalı5

yanıtlarla geçirir.

6

Kendisi hakkında aşağılayıcı tanımlamalar

yapar. Diğer çocukların sıklıkla kendisine7

aşağılayan lakaplarla hitap ettiklerini

söylemektedir. Kendisini aşağılar.

Yorumlar

.....
.....
.....

11. DEPRESİF DUYGULAR

- Neler senin mutsuz hissetmene yol açar? (Mutsuz hissettiğinde bu ne kadar zamanda geçer? Bir saat? Birkaç saat? Tüm gün?)
- Kendini mutsuz ya da üzgün hissettiğin zaman diğer insanlar bunu bilir mi?
- Kendini üzgün hissettiğin belli zamanlar var mı? Mesela annen uzaktayken?
- Kendini mutsuz hissettiğin zaman ne kadar çaresiz hissedersin? (Bu durumun çok canını yaktığı oldu mu? Ne sıklıkta bu durum o kadar kötüleşir ki canın yanar?)
- Son zamanlarda kendini nasıl hissediyorsun? (Normalden daha mı mutsuzsun?)
- Mutsuz hissettiğinde ne sana kendini tekrar mutlu hissettirir? (Bu sana şu an kendini mutlu hissettirir miydi?)

Tek tük ortaya çıkan ve hızla kaybolan	1
mutsuzluk duyguları	
	2
Tanımlanan bazı olaylar karşısında yoğun	
olarak ortaya çıkan, uzun süren mutsuzluk	3
periyodları tanımlanır.	
	4
Major bir presbite edici durum olmaksızın	5
zamanın çoğunda mutsuz hissetme	
	6
Zamanının tamamında mutsuz hissetme;	
psişik acı duyma ile karakterizedir	7
(örn: “buna dayanamıyorum”)	

Yorumlar.....
.....
.....
.....

12. MORBİD (HASTALIKLI) FİKİR OLUŞTURMA

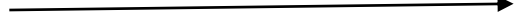


- Hiçbir ev hayvanının öldü mü? Ya da bir arkadaşın? Bir yakınını? (Bu konuda düşünür müsün? Ne zaman? Bu konu hakkında ne sıklıkta düşünürsün?)
- Hiç aileden birini ölmüş olarak düşünür müsün? Ailen dışından birini? (Kimi? Nasıl ölmüşüler? Bu konu hakkında ne sıklıkta düşünürsün?)
- Hiç ölebileceğini düşündüğün olur mu? (Bana bundan bahset)
- Ne sıklıkta bu tarz düşüncelerin olur? (Son dönemde bu düşüncelerin ne sıklıkta oluyordu?)

Hiç morbid düşünme tanımlanmamakta	1
Morbid düşünceleri kuvvetle inkar eder	2
Gerçek bir olayla ilişkili ancak duruma göre	3
aşırı gibi görünen morbid düşünceleri tartışır	4
Bir haftada birkaç kez morbid düşünceler ile zihninin meşgul olduğunu tanımlar.	5
Bu morbid düşünceler dış gerçeklikten bağımsızdır.	6
Günlük olarak ölüm temaları ile zihinsel uğraşlar ya da ayrıntılandırılmış,	7
aşırı veya bizar/tuhaf morbid düşünceler	

Yorumlar.....
.....
.....
.....

13. SUİSİD (ÖZKIYIM) DÜŞÜNCELERİ



- Hiç kendi canını acıtma düşüncen oldu mu?
 - Hiç kendi canını yakmayı denedin mi? (Ne zaman? Nasıl?)
 - İntihar kelimesinin ne demek olduğunu biliyor musun?
 - Hiç bunu yapmayı düşündüğün oldu mu? (Ne zaman? Nasıl yapmayı düşünmüştün?)
 - Bunu kastetmemiş/ gerçekten demek istememiş olsan da kendini öldürmek istediğini hiç söylediğin oldu mu?
 - Hiç kendini öldürmeyi denedin mi? (Ne zaman? Nasıl? Ne oldu?)
 - Bu durum eskiden olduğundan daha büyük bir sorun mu?
- ((COLOMBIA İNTİHAR ŞİDDETİ DEĞELENDİRME ÖLÇEĞİNE
DE BAKINIZ (C-SSRS)))

“Özkıyım” kelimesini anlar, ancak bu kelimeyi kendisi ile bağdaştırmaz	1
Özkıyım düşüncelerinin kesinlikle inkarı	2
Genellikle kızgın olduğunda, özkıyım veya kendine zarar verme (eğer özkıyım kavramını anlamıyorsa) düşüncelerine sahiptir	3
	4
Tekrarlayan ölüm düşünceleri vardır	5
	6
Aktif olarak intihara meyillidir veya geçtiğimiz 1 ay içinde bir özkıyım girişimi olmuştur	7

Yorumlar.....
.....
.....
.....

14. AŞIRI AĞLAMA

- olur mu?)
- Çok ağlar mısın? (Seni ne ağlatır? Hiç nedenini bilmeden ağladığın olur mu?)
 - Bazen ağlamasan bile kendini ağlayacakmış gibi hissettiğin olur mu? (Ne çeşit şeyler sana kendini böyle hissettirir? Bu ne sıklıkta olur?)
 - Arkadaşlarından daha fazla kendini ağlayacakmış gibi hissettiğin oluyor mu?

Bildirilen miktar yaşıyla uyumludur	1
Akranlarından daha sık ağladığını	
ima eder veya ağlayacak gibi hisseder	2
Sıklıkla açık bir tetikleyici olmaksızın,	3
akranlarından daha fazla ağlar	
	4
Sıklıkla ağlar ya da ağlayacak gibi	
hisseder (haftada birkaç kez). Nedenini	5
bilmeden ağladığını kabul eder	
	6
Hemen hemen her gün ağlar	7

Yorumlar.....
.....
.....

7-14 numaralı soruların puanlamaları toplamı: (Alt toplam 2)

DUR Eğer görüşme bir ebeveyn (ya da bir erişkin) ile yapılmışsa elde edilen bilgiler daha fazla puanlama için yeterli olmayacaktır. Yorumlama ve değerlendirme için ÇDDÖ-R el kitabının 3.bölümüne müracaat edilir.

DEVAM ET Eğer görüşme çocuk ile yapılmışsa. Geri kalan 3 belirti alanı için, çocuğun görüşme sırasındaki sözel olmayan özellikleri göz önüne alınarak puanlama yapılır.

15. DEPRESİF YÜZ AFFEKTİ

(Duygunun ya da afektin yüzdeki yansımasına odaklanın ((mesela; üzgün olma, emosyonel dışavurumun kısıtlı olması veya gözleri dolma/ağlamaklı olma)). Çocuk tarafından görüşme süresince sergilenen, özellikle ses olmak üzere, genel canlılık derecesinin yüzdeki afekt ile uyumunu da değerlendirin)

Görüşme esnasındaki ses ve yüz ifadesi

deprese duygulanıma ait herhangi bir 1

işaret yok.

Affektin hafif baskılanması. Spontanlığın 2

bir miktar kaybı.

Spontanlığın ortadan kalkması. Görüşmenin

bölümleri sırasında mutsuz görünüm (örn;

somurtkan yüz, bakışların aşağı bakması, yüzde 3

canlılığın kaybı). Gülümseyebilir, tehdit edici

olmayan alanlarda göz kontağı kurmaktan kaçınmaz.

4

Görüşmenin çoğunda yüz ifadesinde ılımlı

kısıtlılık, daha uzun ve sık periyotlarda mutsuz

görünümü vardır.Hiç bir şey onu neşelendiremez 5

gibi görünmektedir.

6

Affektin ağır bir şekilde kısıtlı olması.

Belirgin bir şekilde üzgün ve içe çekilmiştir.

Görüşme esnasındaki sözel iletişimi minimaldir. 7

Ağlar ya da ağlamaklı görünür.

Yorumlar.....

.....

.....

.....

16. CANSIZ KONUŞMA

(Paralingual alanda sözel olmayan semptomların değerlendirilmesi: Tempo, gürültülü konuşma, tonlama, iç çekme, inhalasyonlar ve gülmeler gibi ana içerikten uyumsuz (az ya da fazla) konuşma özellikleri. Bazı formlardaki yüz görünümüleri ile karşılaştırıldığında, konuşmanın bu boyutlarının bilinçli olarak manipüle edilmesi özellikle zordur. Örneğin üzüntü bir gülümseme ile maskelenebilir ancak sesteki üzüntüyü maskelemek çok daha zordur.

Önemli sapmalar olmaksızın konuşmanın kalitesi durumsal olarak duyarlılık gösterir.	1
Yavaşlamış tempo, monotonluk, ya da fazlaca yumuşak tonda konuşma	2
Sapmaların görüldüğü, pek çok duraklama ile devam eden yavaşlamış tempo. İç çekmeyi de içeren tereddütler. Sesin kalitesi belirgin olarak monoton ve cansızdır, psişik rahatsızlık ve sıkıntı hissi taşır.	3 4
Aşırı derecede psişik sıkıntı hissi sestem anlaşılmaktadır veya derin bir boşluk hissi vardır. Görüşmeyi idare etmede zorluğu vardır.	5

Yorumlar.....
.....
.....
.....

17. HİPOAKTİVİTE

(Bu bölüm vücut hareketlerini değerlendirir. Depresyonun değerlendirilmesinde özellikle vücut hareketlerindeki kısıtlılık veya motor retardasyon/yavaşlama ilgi alanını oluşturur. Çocuk için normal olandan daha kısıtlı vücut hareketlerinin; dalgınlık, dikkatin odaklanamaması gibi alanlara işaret ettiği düşünülür, bunlar depresyonun karakteristik özellikleridir. Dikkat eksikliği bozukluğu olan vakalarda not edilen çevresel uyaranlara aşırı yanıt vermenin tam tersi bir durumdur.

Vücut hareketleri canlıdır.(Burada hiperaktif ve/veya ajite çocuğun davranışının, normal olarak gözlenen distrakte edici olmayan davranıştan ayırt edilip edilmediği not edilmelidir; hiperaktivite mutlaka belirtilmelidir)	1
Vücut hareketleri bir şekilde sınırlanmış ve/veya yavaşlamış gibi görünmektedir.	2
Vücut hareketlerinde belirgin bir kısıtlılık ve genel olarak hissedilen bir motor yavaşlama vardır.	3
Motor yavaşlama şiddetle hissedilmekte olup katatoni benzeri özelliktedir.	4
	5
	6
	7

Yorumlar.....
.....

14- 17 numaralı soruların puanlamaları toplamı: (Alt toplam 3)

Tüm alt toplamlar toplanıp ÇDDÖ-R Ham Özet Skoru olarak alınır:

$$\begin{array}{ccccccc} \dots\dots\dots & + & \dots\dots\dots & + & \dots\dots\dots & = & \dots\dots\dots \\ \text{Alt toplam 1} & & \text{Alt toplam 2} & & \text{Alt toplam 3} & & \text{Ham Özet Skor} \end{array}$$

İlk olarak, ham özet skoru uygulama kitapçığında (birinci sayfasında) yer alan özet sayfasındaki “ ÇDDÖ-R Özet Skoru” yazan boşluğa kaydedilir. Aynı sayfa üzerinde bulunan “skorlama termometresi” üzerindeki orta hatta özet skorunun yeri bulunarak işaretlenir. Alt sıra üzerinde, özet skorunun işaretlendiği yerin tam altına tekabül eden yer T-skorunu vermektedir. Buradan elde edilen T-skoru “ÇDDÖ-R T Skoru” yazan yere kaydedilir. (Özet skoruna tekabül eden persentil, bunun tam olarak üstünde skorlama termometresinin en üst sırasında bulunur.)

Daha sonra, eğer herhangi bir uydurma, inkar ya da benzeri geçerlilik probleminden şüpheleniliyorsa yorumlamalar ve değerlendirmeler için ÇDDÖ-R manuelin 3.bölümüne bakılmalıdır.

Aksi takdirde, özet sayfasının tam ortasında yer alan, çocuğun T-skorunun içinde yer aldığı T-skor aralığı belirlenir.. Bu çocuğun T-skoruna uygun yorumlayıcı cümlelerin gösterildiği uygun olan T-skoru aralığının sol tarafında yer alan sütuna tik atılır.

Son olarak, aynı sayfanın en alt kısmında yer alan kısma geçilir ve tüm bilgi alınan kişilerin puanlamaları özetlenir.

STAI FORM TX-1

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklere endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

Durumluk Kaygı Puanı:

STAI FORM TX-2

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yoruluyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlarım.	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktigini hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutuyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alırım ve etkilenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi güvende hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sıkıntı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüzünlü hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırılganlar gibi öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

Sürekli Kaygı Puanı:

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

1 YÜKSELİMİŞ DUYGUDURUM

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükelebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik; kendine güven; neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2 HAREKET VE ENERJİ ARTIŞI

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3 CİNSEL İLGİ

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma; cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma; kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara, tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem

4 UYKU

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5 İRİTABİLİTE

0. Yok

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

6 KONUŞMA HIZI VE MİKTARI

0. Artma yok

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

7 DÜŞÜNCE YAPI BOZUKLUĞU

0. Yok

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

8 DÜŞÜNCE İÇERİĞİ

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9 YIKICI - SALDIRGAN DAVRANIŞ

0. Yok; işbirliğine yatkın

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

10 DIŞ GÖRÜNÜM

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

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

11 İÇGÖRÜ

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk. 311

04.08.2016

Prof.Dr.Neslihan İnal EMİROĞLU

Kurulumuz tarafından 04.08.2016 tarih ve 337-SBKALK protokol numaralı 2016/14-01 karar ile onayı alınan **"Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yüksek Riskli Çocuklarında Karşılaştırmalı Nörogörüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Bir DTI Çalışması"** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ
Başkan



Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İçicralı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yüksek Riskli Çocuklarında Karşılaştırmalı Nörogörüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Bir DTI Çalışması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	337-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Nestihan İnal EMİROĞLU
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	D.E.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D
	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 ☐ In 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	Mevcut	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Mevcut	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Mevcut			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:



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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yüksek Riskli Çocuklarında Karşılaştırmalı Nörogörüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Bir DTI Çalışması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	537-SBKAEK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/14-01	Tarih:04.08.2016
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

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.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEÜ Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Hale ÖREN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Hematoloji)	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEÜ Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş-Uyg.Merk	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin BASKIN	Femal Onkoloji	DEÜ Onkoloji Enstitüsü Femal Onkoloji A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av.Semra MARMARA	Hukuk	DEÜ Rektörlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av.Nazan PEDÜKCOŞKUN	Hukuk	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

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