



T.C. BEZMİALEM VAKIF
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Bipolar Bozuklukta Optik Koherens Tomografi
ve Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulgularının İlişkisinin
Araştırılması**

Dr. Nafiye Selcan ÖNÜR YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR
İSTANBUL
Mayıs 2021

ÖNSÖZ

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca öğrenmeye duyduğu tutkuyu ve üretkenliğini büyük bir hayranlıkla izlediğim, değerli hocam Prof. Dr. İsmet Kırpınar'a,

Bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle psikofarmakolojik yaklaşımlarından çok şey öğrendiğim değerli hocam Doç. Dr. Erdem Deveci'ye,

Bu çalışmanın konusunu belirlememde yol gösterici olan Doç. Dr. Çiğdem Dilek Şahbaz'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Gülsen Babacan Yıldız, Yard. Doç. Dr. Vahdet Görmez ve Yard. Doç. Dr. Cahid Örengül'e,

Başta Dr. Gamze Sönmez Avaroğlu olmak üzere Fatih Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nin tüm çalışanlarına,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında değerli katkıları bulunun Prof. Dr. Mehmet Hakan Özdemir, Prof. Dr. Alpay Alkan, Doç. Dr. Ahmet Elbay ve Uzm. Dr. Hafize Otçu'ya,

Psikiyatrinin biyolojik yönüyle tanışmamı sağlayan ve tıp fakültesinin ilk yıllarında olmama rağmen birlikte çalışma yapma şansına nail olduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya,

Uzmanlık tezimin sunumunda tez jürisinde bulunma inceliği gösteren Doç. Dr. Münevver Hacıoğlu Yıldırım'a,

Eğitim dönemim ve Tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, sevgili dostum Ayşe Kurtulmuş ve Tezer Kılıçarslan'a, eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, iş ortamını sıcak bir yuva gibi hissetmeme neden olan, her biri birbirinden kıymetli sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecinde ve eğitim dönemi boyunca resmi evrak prosedürlerinde yoğun emek harcayan sevgili tıbbi sekreterimiz Emine Aydoğdu'ya,

Yol arkadaşım, her daim özveriyle çalışan sevgili eşim Cem'e ve her zaman yardımımıza koşan değerli ailesine,

Eğitim hayatım boyunca sağladığı sonsuz özveri ve destek için Sevgili babam Köksal Önür'e, Her zaman sıcaklığını ve desteğini hissettiğim diğer yarım ablam Mercan'a,

Ve son olarak, şefkatini, sevgisini ve gülüşünü çok özlediğim canım annem Fatoş'a...

Teşekkürlerimle...

ÖZET

Bipolar Bozuklukta Optik Koherens Tomografi ve Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulgularının İlişkisinin Araştırılması

Giriş: Bipolar bozukluk (BB) hastalarında beyin görüntüleme çalışmalarında bulunan gri ve beyaz cevherde bulunan bulgular hastalığın patofizyolojinde rol oynayan nörodejeneratif süreçleri desteklemektedir. Beyin görüntüleme tekniklerinde düşük görüntü çözünürlüğü, maliyet, hasta yükü gibi sınırlamalar araştırmacıları beyin patolojisinin belirteçlerini tanımlamak için yüksek çözünürlüklü, kolay uygulanabilen ve invazif olmayan bir retina görüntüleme aracı olan optik koherens tomografiyi (OKT) kullanmaya yönlendirmiştir. OKT ile sınırlı sayıda çalışmada bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla retinal katmanlarda incelmeye olduğu saptanmış ve bu bulguların santral sinir sistemindeki yıkımı temsil edebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada Bipolar hastalarda OKT bulgularının ayrıntılı bir analizini ve difüzyon tensor görüntüleme (DTG) parametreleriyle ilişkilerini inceleyerek potansiyel biyobelirteçleri saptamayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmaya DSM-5 kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış 50 hasta, yaş ve cinsiyet bakımından bu hastalarla eşleşmiş 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılara Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulanmıştır. OKT aracılığıyla katılımcıların tam kat retina analizi gerçekleştirilerek makula, koroid (CH) ve total retina kalınlığı (RET) ölçümleri yanı sıra tüm retina katmanları Retina sinir lifi tabakası (RNFL), Ganglion hücre tabakası (GCL), İç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), Retina pigment epiteli (RPE), iç retina katmanı (IRL), dış retina katmanı (ORL), fotoreseptör tabaka (PHRS) ölçülerek her bir katman için santral (S), nazal (N), temporal (T), üst (U), alt (D) kadranlar ayrı ayrı değerlendirildi. DTG ile Elde edilen görüntülerden VentroLateral Preoptik Nükleus (VLPN), Olivary Pretektal nükleus (OPN), suprakiazmatik nükleus (SCN), Retinal hipotalamik trakt (RHT), Hipotalamus, Superior longitudinal fasikül (SLF), inferior Longitudinal fasikül (ILF), Korpus Kallosum (corpus / splenium / Genu), Cingulum, Unsinat fasikül (UF) ve optik radyasyondan (OR) için FA/ADC/MD/RD değerlerinde ölçümler alındı.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grup ile kontrol grubu arasında GCL, INL ve OPL kalınlıklarında fark saptanmadı. Sağ makula, CH, CH (N/T/ortalama), RET (S/U), RNFL-S, IPL (S/D), ONL (T/S), RPE (U/D), IRL-S, ORL (T/S/N/U/D), PHRS (T/S/U) ölçümlerinde hasta grupta anlamlı olarak ince olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). DTG parametrelerinde ise hasta grupta hipotalamus, SLF, KK corpus ve splenium, ILF FA ölçümlerinde daha düşük olduğu saptanırken RHT ve KK spleniumda ADC/mD/RD ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Retinal parametreler ile DTG parametrelerinin korelasyonunda IPL-D ile ORL-N kadranları KK splenium ve corpus FA ile korelasyon gösterirken, ORL-U kadran ile KK Genu FA arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda Bipolar bozukluk hastalarında literatürün aksine retinal katmanlarda yaygın bir incelmeye saptanmıştır. Özellikle ORL ve PHRS tabakalarında incelmeye ilk kez gösterilmiştir. DTG bulgularımızda literatürle uyumlu olarak çeşitli beyaz cevher yolaklarında meydana gelen nörodejenerasyonu desteklemeksine ek olarak RHT'da ADC/mD/RD artışı göstermiştir. Çalışmamız Bipolar bozukluk hastalarında retinal katman kalınlıklarının DTG parametreleriyle korelasyonunu inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımız OKT parametrelerinin santral nörodejenerasyonu yansıttığı varsayımını desteklemektedir. Nöropsikiyatride retina değişiklikleri üzerine yapılacak boylamsal ve farklı hasta grupları ile karşılaştırmalı araştırmalar ile bu verilere yeni analiz yöntemlerinin uygulanması, retina değişkenlerinin biyobelirteç geliştirme yönünde öngörücü analitik değerlerini artırarak klinik ve bilimsel keşfi hızlandırmak için fayda sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Optik koherens tomografi, Difüzyon tensor görüntüleme, Bipolar Bozukluk, Nörogörüntüleme, Nörodejenerasyon

ABSTRACT

Investigation of the Relationship between Optical Coherence Tomography and Diffusion Tensor Imaging Findings in Bipolar Disorder

Introduction: Findings of gray and white matter found in neuroimaging studies in bipolar disorder (BD) patients support the neurodegenerative processes that play a role in the pathophysiology of the disease. Limitations such as low image resolution, cost, and patient burden in brain imaging techniques have led researchers to use optical coherence tomography (OCT), a high-resolution, easy-to-apply and non-invasive retinal imaging tool to identify markers of brain pathology. In a limited number of studies with OCT, thinning of the retinal layers has been found in bipolar disorder patients compared to healthy controls, and it has been suggested that these findings may represent the destruction of the central nervous system. In this study, we aimed to identify potential biomarkers by examining a detailed analysis of OCT findings in bipolar patients and their relationship with diffusion tensor imaging (DTI) parameters.

Method: Fifty patients diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 criteria and 50 healthy controls matched with these patients in terms of age and gender were included in the study. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Young Mania Rating Scale (YMRS) were applied to the participants. By performing full-layer retinal analysis of the participants through OCT, macula, choroid (CH) and total retinal thickness (RET) measurements as well as all retinal layers Retinal nerve fiber layer (RNFL), Ganglion cell layer (GCL), Inner plexiform layer (IPL), Each layer by measuring nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), retinal pigment epithelium (RPE), inner retinal layer (IRL), outer retinal layer (ORL), photoreceptor layer (PHRS) Central (S), nasal (N), temporal (T), upper (U), down (D) quadrants were evaluated separately. VentroLateral Preoptic Nucleus (VLPN), Olivary Pretectal Nucleus (OPN), Suprachiasmatic Nucleus (SCN), Retinal Hypothalamic Tract (RHT), Hypothalamus, Superior Longitudinal Fascicle (SLF), Inferior Longitudinal Fascicle (SLF) FA / ADC / MD / RD values were measured for (corpus / splenium / Genu), Cingulum, Unsinat fascicle (UF) and optical radiation (OR).

Results: In our study, there was no difference in GCL, INL and OPL thickness between the patient group and the control group. Right macula, CH, CH (N / T / mean), RET (S / U), RNFL-S, IPL(S/D), ONL (T / S), RPE (U / D), IRL-S, ORL (T / S / N / U / D), PHRS (T / S / U) measurements were found to be significantly thinner in the patient group. In terms of DTG parameters, hypothalamus, SLF, CC corpus and splenium in the patient group and ILF FA measurements were found to be lower in the patient group, while the ADC / mD / RD measurements were found to be significantly higher in the RHT and CC splenium ($p < 0.05$). In the correlation of retinal parameters and DTG parameters, IPL-D and ORL-N quadrants correlated with KK splenium and corpus FA, while a significant correlation was found between the ORL-U quadrant and the KK Genu FA.

Conclusion: Contrary to the literature, a widespread thinning of the retinal layers was found in patients with bipolar disorder in our study. Thinning has been demonstrated for the first time, especially in ORL and PHRS layers. Our DTG findings showed an increase in ADC / mD / RD in RHT in addition to supporting neurodegeneration occurring in various white matter pathways in accordance with the literature. Our study is the first to examine the correlation of retinal layer thicknesses with DTG parameters. Our findings support the assumption that OCT parameters reflect central neurodegeneration. Longitudinal and comparative studies with different patient groups on retinal changes in neuropsychiatry and applying new analysis methods to these data will be beneficial to accelerate clinical and scientific discovery by increasing predictive analytical values for biomarker development of retinal variables.

Keywords: Optical coherence tomography, Diffusion tensor imaging, Bipolar Disorder, Neuroimaging, Neurodegeneration

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
RESİMLER DİZİNİ	XII
KISALTMALAR	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Bipolar Bozukluk.....	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Yaş, Cinsiyet ve Toplumsal Özellikler.....	4
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Tanı ölçütleri ve Sınıflama	11
2.1.6. Klinik Özellikler.....	17
2.1.7. Tedavi.....	18
2.2. Bipolar Bozukluk ve Nörogörüntüleme	24
2.2.1. Bipolar bozukluğu olan olgularda beyin görüntüleme bulguları.....	24
2.2.2 Difüzyon tensör Görüntüleme (DTG)	27
2.2.4. Psikiyatrik Bozukluklarda DTG Bulguları	46
2.3. Bipolar Bozukluk ve Retina	48
2.3.1. Retina pencesine temel bakış.....	48
2.3.2. Optik koherens tomografi (OKT).....	53
2.3.3. OKT ve nörodejeneratif hastalıklar	56
2.3.4. Psikiyatrik hastalıklarda OKT	56
2.3.5. Bipolar hastalarda yapılan oftalmolojik çalışmalar	58

3. YÖNTEM ve GEREÇLER.....	60
3.1. Katılımcılar.....	60
3.1.1. Olguların seçim ölçütleri	61
3.2. Çalışmada kullanılan gereçler	62
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu.....	62
3.2.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ).....	62
3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	62
3.2.4. Optik Koherens Tomografi.....	63
3.2.5. Difüzyon Tensor Görüntüleme	66
3.3. İstatistiksel Analizler	70
4.BULGULAR	71
4.1. Sosyodemografik Veriler.....	71
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	73
4.3. OKT Bulguları.....	74
4.4. Klinik özellikler ile OKT Bulgularının ilişkisi.....	76
4.5. DTG Bulguları.....	78
4.6. Klinik Özellikler ve DTG Bulgularının İlişkisi.....	81
4.7. OKT ve DTG Bulgularının İlişkisi.....	83
5. TARTIŞMA.....	99
5.1. OKT Bulguları.....	100
5.2. DTG Bulguları.....	105
5.3. OKT ve DTG bulgularının ilişkisi.....	112
6. SONUÇ.....	115
KAYNAKLAR.....	117

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

Tablo 3. Hasta ve Kontrollerin OKT ölçümleri

Tablo 4. OKT bulguları İle Manik ve Depresif Atak Sayısının İlişkisi

Tablo 5. OKT verileri ile ilk Tanı Yaşı, Suisid Girişimi Sayısı, Hastalık Süresinin İlişkisi

Tablo 6. Lityum veya Valproik asit tedavisi alanlarda OKT Verilerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve kontrollerin DTG ölçümleri

Tablo 8. Hasta grubunda DTG verilerinin Lityum veya Valproik asit tedavisi ile ilişkisi

Tablo 9. DTG Verileri İle Manik – Depresif Atak Sayısı, Suisid Girişim Sayısı, Hastalık Süresi İlişkisi

Tablo 10. Hasta grupta Ch değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 11. Kontrol grubunda CH değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 12. Hasta grupta sağ makula ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 13. Hasta grubunda Retina ölçümleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 14. Hasta grupta RNFL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 15. Hasta grupta GCL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 16. Hasta grupta IPL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 17. Hasta grupta INL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 18. Hasta grupta OPL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 19. Hasta grupta ONL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 20. Hasta grupta RPE değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 21. Hasta grupta IRL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 22. Kontrol grubunda Korpus Kallosum Genu ile IRL ölçümlerinin ilişkisi

Tablo 23. Hasta grupta ORL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

Tablo 24. Hasta grupta PHRS değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bipolar bozukluk dönemsel gidişin yaşam çizelgesi ile gösterimi

Şekil 2. İzotropik ve anizotropik difüzyonda eigen değerleri

Şekil 3. Stejkal-Tanner pulse gradient difüzyon metodu

Şekil 4. Difüzyon tensörün renk kodlu görüntüsü

Şekil 5. ILF çizimde, axial ve koronal DTG'de gösterimi

Şekil 6. Asosiasyon, projeksiyon ve komissural yolakların traktografi ile gösterilmesi

Şekil 7. Bipolar bozuklukta DTG mega analizinin sonuçları



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Difüzyon Tensör Görüntüleme Azalmış Fraksiyonel Anizotropi Bulgularına Dayanan Beyaz Cevher Yollarının Canlandırılması

Resim 2. Retina hücre tipleri ve katmanlarının gösterimi

Resim 3. OKT ile görüntülenen retina tabakaları

Resim 4. Bir retinal OKT taramasının çok katmanlı segmentasyonu

Resim 5. Optik Koherans Tomografi (OKT) ile Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT)'nin incelenmesi

Resim 6. Retina ve katmanlarının kalınlık ölçümleri için “harita analizi”

Resim 7. Ganglion Hücre Tabakası, İç Pleksiform Tabaka ve Koroid kalınlığının ölçümü

Resim 8. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde cingulum ROI analizi

Resim 9. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde Korpus Kallosum corpus ve Superior longitudinal fasikül ROI analizi

Resim 10. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde korpus kallozum genu

Resim 11. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde uncinate fasikül ROI analizi

Resim 12. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde optik radyasyon ROI analizi

Resim 13. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde inferior longitudinal fasikül ROI analizi

Resim 14. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde hipokampus ROI analizi

KISALTMALAR

NE: Norepinefrin

DA: Dopamin

BOS: Beyin omurilik sıvısı

MHPG: 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol

VMA: Vanilil Mandelik Asit

5-HT: Serotonin

5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit

Ach: Asetilkolin

GABA: δ -Aminobütirik asit

CRH: Corticotropine releasing Hormon

ACTH: Adrenokortikotropin Hormon

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

Ca: Kalsiyum

Na: Sodyum

PKC: Protein Kinaz C

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

MSS: Merkezi sinir sistemi

DLPFK: Dorsalateral Prefrontal Korteks

ASK: Anterior singulat korteks

PFK: Prefrontal Korteks

OFK: Orbitofrontal Korteks

PMRS: Proton manyetik rözönans spektroskopisi

NAA: N-asetil aspartate

Cho: Kolin

Cr: Kreatinin

CrP: Kreatinin Fosfat

PME: Fosfomonoester

DTG: Difüzyon Tensor Görüntüleme

BDT: Bilişsel davranışçı Terapi

KK: Korpus Kallosum

FA: Fraksiyonel anizotropi
ADC: Apperent Diffusion Coefficient
mD: Mean Diffusivite
RD: Radial Diffusivite
TBSS: Tract based spatial statistics
VLPN: Ventrolateral Preoptik Nukleus
OPN: Olivary pretektal nucleus
SCN: Suprachiasmatic nucleus
RHT: Retinohipotalamik Traktus
SLF: Superior longitudinal Fasikül
ILF: Inferior Longitudinal Fasikül
OR: Optik radyasyon
OKT: Optik Koherans Tomografi
CH: Koroid tabakası
RET: Retina
RNFL: Retinal nerve fiber layer
GCL: Ganglion Cell Layer
IPL: Inner plexiform Layer
INL: Inner Nuclear Layer
OPL: Outer Plexiform Layer
ONL: Outer Nuclear Layer
RPE: Retina pigment epiteli
IRL: Inner retinal layer
ORL: Outer retinal layer
PHRS: Photoreceptor segment
MS: Multiple skleroz
ALS: Amyotrofik lateral skleroz
OSB: Otizm Spekturum Bozukluğu
AN: Anoreksiya nevroza
ERG: Elektroretinografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar bozukluk mani ve depresif dönemlerin görüldüğü işlevselliği belirgin olarak bozan kronik bir hastalıktır. Yakın zamanlara kadar prevalansı %1 olarak kabul edilirken, son çalışmalarda prevalansının %5 den fazla olabileceği vurgulanmaktadır [1]. Bipolar bozukluk erişkin popülasyonun %3'ten fazlasını etkilmekte ve fonksiyonel bozukluk, morbidite ve intiharın önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. BB'de yanlış tanı ve psikiyatrik komorbidite oranlarının özellikle yüksek olduğu göz önüne alındığında, bozukluğun biyobelirteçlerinin belirlenmesi önemini daha da arttırmaktadır [2].

Günümüzde yapılan birçok nörogörüntüleme çalışması ile bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir beyin hastalığı olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Retina ise, embriyolojik kökenleri paylaştığı için "beyne açılan bir pencere olarak nitelendirilmektedir [3]. Optik Koherens Tomografi (OKT) biyolojik doku tabakalarını yüksek çözünürlüklü kesitler ile, hızlı ve noninvaziv bir şekilde retinal tabakaları görüntüleyebilen özgün bir yöntemdir [4]. Alzheimer, Multiple skleroz, Parkinson gibi nörolojik hastalıklarda nörodejenerasyonu ve inflamasyonu görüntülemeye OKT kullanılmasına rağmen psikiyatrik hastalıklarda kullanımı henüz yenidir [5]. Yayımlanmış birkaç çalışmada bipolar bozukluk hastalarında retinal sinir lifi tabakasında atrofi bildirilmiş [4-6], Ganglion hücre tabakası (GCL) ve iç pleksiform tabaka kompleksi (GCL-IPL) içinde incelenmiş değerler gösterilmiştir [7]. Güncel bir yayın ise retinanın tam kat analizine odaklanmış ve dış nükleer tabakada (ONL) azalma saptamıştır [8].

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG), in vivo olarak beyaz cevher bütünlüğünü tespit etmek için en yaygın kullanılan invazif olmayan yöntemlerden biridir. Bipolar Hastalarda ki çalışmalar genel olarak Fraksiyonel Anizotropi azalması ile Mean Difüzivite ve Radial Difüzivitede artış göstermiştir ve bu da aksonal kayıp olmaksızın anlamlı demiyelinizasyon / dismiyelinasyon veya azalmış demet koheransı olduğunu düşündürmektedir [9]. Bu ince mikroyapısal anormallikler sadece prefrontal bölgelerde değil, aynı zamanda projeksiyon, assosiyasyon ve komisural liflerinde ve beyaz cevher ağ bağlantısının yayılmasında azalma olduğunu göstermektedir [10]. Ancak nörogörüntüleme çalışmaları, gri ve beyaz cevher azalmaları da dahil olmak üzere çeşitli nöral bölgelerde fonksiyonel aktivite ve yapıdaki

anomalileri tutarlı bir şekilde göstermiş olsa da [11], tanısal belirteçler ve hastalığın ilerlemesinin belirteçleri henüz tanımlanmamıştır.

Literatürde şu ana kadar Bipolar hastalarında OKT bulguları ve DTG bulgularını karşılaştıran herhangi bir çalışma yapılmamış olsa da psikiyatri dışı hasta gruplarıyla yapılan ALS ve Multipl Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda OKT bulguları ile beyin görüntüleme bulguları arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir [12-14].

Spesifik retina katmanlarındaki seçici değişikliklerin, DTG ile ölçülen genel nörodejenerasyonun bir yansıması olabileceğini varsayarak; Bu çalışmada ilk aşamada bipolar bozukluk hastalarında santral nörodejenerasyonu yansıttığı düşünülen OKT ile tam kat retina tabakalarının incelenmesine ek olarak, bipolar bozukluk hastalarında retinal nörodejenerasyon ve melanopsin içeren retinal hücrelerin ışık yanıtı sonucunda spesifik uyardığı beyin bölgelerinin diffüzyon MR ile değerlendirerek, optik koherans verileri ile aralarındaki ilişkiyi incelemek ve bu hastalardaki ışık iletimi farklılıklarına dair objektif bir çalışma yapmaktır. Çalışmamız bipolar bozukluktaki nörodejeneratif süreci ve patofizyolojiyi anlamamıza katkı sağlayacak, tanı ve takipte kullanımı hakkında kanıtlar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluk

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Mani ve çökkünlük eski çağlardan beri bilinmektedir. Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında bu dönemleri geçiren kişiler gözlemlenebilmektedir. Melankoli deyiimi ilk olarak MÖ V. yüzyılda Hipokrat tarafından kullanılmıştır. 1. Yüzyılda Kapadokyalı Arateus mani ve melankoli arasında bir ilişki olduğunu kuramlamış ve ‘çılgınlık’ anlamında ‘mani’ terimini kullanmıştır. Orta çağda ruhsal çöküntüyü en iyi tanımlayanlardan biri de İbn-i Sina olmuştur ve ilginç olgu örnekleri vermiştir. ‘‘Tıbbın İlkeleri’’ adlı yapıtında melankoli, taşkınlık, mani terimleri yer almaktadır. 19. Yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankoliyi tanımlasalarda, hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışını ‘*Psikoz Manyak Depresif*’ adı altında Kraepelin (1896) toparlamıştır. Demantia precox (erken bunama) ile mani depresif hastalığı ayırma çalışmış, manik depresif hastalıkta erken bunamadan farklı olarak hastalığın yinleme ve düzelme dönemleriyle gidişini vurgulamıştır. E. Bleuler 1930larda depresif ve manik atakları affektif bozukluklar başlığı altında bir araya toplamıştır. 1957’de Leonhard tek ve iki uçlu (unipolar, bipolar) ayrımı yaparak duygulanım bozukluklarına yeni bir sınıflama getirmiştir. 1970’lerde duygulanım bozukluğu (affective disorder) tanımı kabul görmüştür [15, 16]. İki uçlu-tek uçlu ayrımı International Classification of Mental Disorders (ICD-9) resmi olarak girmemiş; DSM-I’de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) manik depresif reaksiyon, affektif reaksiyonlar başlığı altında, psikozun dört kategorisinden birisini oluşturmuştur [17]. DSM-III sınıflandırmasının 1980’de kullanıma girmesiyle birlikte, affektif bozukluklar terimi kabul edilmiştir. Affektif bozukluklar içinde temel ayırım, bipolar bozukluk ile majör depresyon arasında yapılmış [18] ve bu ayırım ICD-10’da belirginleşmiştir [19]. DSM-III-R’de (1987) ise, duygudurum bozuklukları (mood disorders) terimi kullanılmıştır [20]. DSM-IV sınıflandırmasında (1994) bipolar I, bipolar II, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olmak üzere dört tip bipolar bozukluk tanımlanmıştır[21]. 2013 yılında yayınlanan DSM-V’te sınıflama korunurken, bazı tanımlamalarda değişiklikler yapılmıştır. Depresyon sağaltımı sırasında ortaya çıkan mani/hipomani gelişmesi durumunda dsm-IV’te tanı koyulamaz iken eğer ortaya çıkan

linik tablo mani /hipomani kriterlerini karşılıyor ise DSM-V ile tanı konabilmektedir. DSM-V’te yapılan bir diğer değişiklik ise karma dönem tanısı kaldırılmış, yerine her bir dönem için ayrı ayrı karma özellikli belirleyicisi konulmuştur [22].

2.1.2. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk ulus, etnik köken veya sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak dünya nüfusunun %1’den fazlasını etkilemekte ve genç nüfus içerisinde iş gücü kaybına yol açan nedenlerinden birine öncülük etmektedir [23]. Yaşam boyu bipolar bozukluğa yakalanma riski herhangi bir kişi için %1’dir. Bipolar bozuklukta sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 430/100.000dir [15]. Dünya çapındaki bir zihinsel sağlık araştırmasında, bipolar bozuklukların prevalansı çeşitli kültürler ve etnik gruplar arasında tutarlık göstermekte olup bipolar I bozukluk için %0,6, bipolar II bozukluk için %0,4, eşik altı bipolar bozukluk ve bipolar bozukluk spektrumu için %2-4 bulunmuştur [24].

2.1.3. Yaş, Cinsiyet ve Toplumsal Özellikler

İki uçlu bozukluğun başlangıç yaşı genellikle erken erişkinlik olup ortalama 21 yaş civarında başladığı bildirilmektedir. Edmonton Çalışmasında mani hastalarının yarısında başlangıcın 19 yaş civarında olduğu, %95’inin ise 26 yaştan önce başladığı gösterilmiştir[25]. Cinsiyet ve kültürel etkenlerin bipolar bozukluk üzerine etkisi saptanmamıştır [26]. Cinsiyete göre, bipolar I bozukluğu kadınları ve erkekleri eşit derecede etkilerken bipolar II bozukluğu kadınlarda daha sık görülür [27]. Kadın/erkek oranı 1 olmasına karşın, ataklar cinsiyete göre farklılık gösterir. Erkeklerde ilk atak daha çok mani dönemi olmakta, daha sonraki dönemlerde de manik ataklar kadınlara oranla daha sık görülmektedir [28].

2.1.4. Etiyoloji

Duygudurum Bozuklukları, psikososyal ve biyolojik etkenlerin etkileşimi ile oluşur. Psikososyal etkenler, daha çok hastalığın ortaya çıkmasında etken olarak yorumlansa da zamanla bir çok hastada açık psikososyal etken olmaksızın, hastalık kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir. Güncel araştırma bulguları sonucunda, bipolar bozukluğun etiyojisinde

biyolojik faktörlerin daha baskın olduğu kabul edilmektedir. Yine de psikososyal faktörlerin tetikleyici etkileri olabileceğini ve hastalığın dinamiğini etkileyeceğini unutmamak gerekir. Çocukluk çağında karşılaşılan acı olaylarının salt ruhsal süreçler olarak kalmayıp, beyinde kalıcı izler bıraktığı da bilinmektedir [15].

2.1.4.1. Biyokimyasal nedenler

Norepinefrin (NE): Beyin sapında lokus seruleus adı verilen küçük bir bölgede yoğun olarak bulunur. Sağlıklı kontrollere göre manik hastaların BOS 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) ve idrar NE ve vanililmandelik asit (VMA) düzeyleri daha yüksek bulunmuş olup bunun noradrenerjik etkinliğin artmış olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyon ve noradrenerjik-kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğundan (kolinerjik yetersizlikten) söz edilmektedir [28].

Serotonin (5-HT): Bipolar bozuklukta yapılmış BOS 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Serotonerjik sistemin Bipolar bozuklukta ki rolü, lityumun serotonerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle gündemde kalmaktadır [28].

Dopamin (DA); Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü, manide yükseldiği düşünülmektedir. L-DOPA gibi dopamin aktivitesini arttıran ajanların maniye tetiklemesi bu görüşü desteklemektedir [29, 30]. Manik episod sırasında BOS'ta dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA), 5-HIAA ve sodyum yüksek bulunmuştur.

Asetilkolin (Ach): Merkezi Sinir Sisteminde yoğun olarak ön beyin bazalinde magnoselüler çekirdeklerde depolanmıştır. Ach artışının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir [28].

γ -Aminobutirik asit (GABA): Özellikle mezokortikal ve mezolimbik sistemlere çıkan monoamin yollarında inhibitör etki gösterir. Bipolar Hastalarda depresif dönemde plazma GABA seviyelerinde azalma bildirilmektedir [29, 31, 32]. Ayrıca hipokampal bölge non-piramidal hücrelerde azalma olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Bu durumun

GABA'erjik inhibisyonu azaltarak patofizyolojide etki gösterebileceği düşünülmektedir [33]. Lityum kullanımının GABA düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir[34].

Glutamat: Bipolar bozuklukta GABA/glutamat sisteminde dengesizlik olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bipolar bozukluğu olanlarda yapılan bir postmortem çalışmada, glutamat seviyelerinin arttığını, valproik asit tedavisi almış olanlarda Glutamat/glutamin oranının azaldığı bildirilmiştir [34, 35].

2.1.4.2. Hormonlar

Bipolar bozuklukta bazal tiroid hormon düzeyinde herhangi bir özgül anormallik gösterilmemiş olmakla birlikte, genelde bipolar bozukluğu olan hastalarda ve özellikle hızlı döngülülerde değişen düzeylerde tiroid işlev bozukluğuna (hipertiroidi, hipotiroidi, tirotoksikoz) ilişkin kanıtlardan söz edilmektedir [36].

Manik hastalarda CRH'ya ACTH yanıtı normal kontrollere göre artmış bulunmaktadır. Bu artış belirtiler ortaya çıkmadan önce görülebilmektedir. Hipotalomo-hipofizer eksen bozuklukları belli bir hastalık dönemi ile bağlantı göstermemekte, manide de çökkünlükte de benzer sonuçlar verebilmektedir [15, 28, 29].

Büyüme hormonu (GH) NE ve DA uyarımı ile ön hipofizden salgılanır, somatostatin, hipotalamik nöropeptid ve CRH tarafından salınımı inhibe edilir. Depresyonda somatostatin düzeyleri azalmış, mani de ise artmış olarak gözlemlenmiştir [15, 29].

2.1.4.3. Hücre içi habercilerin rolü

G proteinleri: Guanin nükleotid bağlayıcı proteinler (G), hücre zarında bilginin değiştirilerek hücre içi sinyal sistemlerini uyaran veya inhibe eden proteinlerdir. Nörotransmitterlerin büyük kısmı etkilerini G proteinleri üzerinden göstermektedir. Bipolar bozukluğu olan hastalarla yapılan postmortem beyin inceleme çalışmalarında frontal-temporal ve oksipital kortekste Gs (uyarıcı G protein) sayısının, psikiyatrik bozukluğu olmayan aynı yaştaki ölülerin beyinlerindekiyle göre arttığı saptanmıştır [28].

Adenilat siklaz enzimi: Bipolar hastalarda adenilat siklaz aktivitesinde artış bildirilmektedir. Bu durumun G protein işlevlerindeki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve Fosfatidil inositol (PI): G-proteinleri hem siklik adenozin monofosfat (cAMP), fosfatidilinositoller ve iyon kanalları gibi aşağı akış efektörleriyle etkileşime girer. G protien bağımlı sinyal sistemi, hem majör depresif bozukluk (MDB) hem de bipolar bozukluğun (BPD) patofizyolojisi ve farmakolojisinde yer almaktadır [37]. Bipolar bozukluğu olan hastaların beyin ve periferik kan hücrelerinde cAMP sinyalleşme yollarına bağlı proteinlerin değişmiş fonksiyonel aktiviteleri bildirilmiştir [38-40]. Ayrıca, duygudurum düzenleyicilerin ve antidepresanların cAMP ve fosfatidilinositol sinyal yolağını etkilediği gösterilmiştir [41-43].

Kalsiyum (Ca) ve Sodyum (Na): Mani döneminde serebrospinal sıvıdaki değişmiş kalsiyum seviyeleri rapor edildikten [44, 45] ve lityum tedavisinin değişmiş kalsiyum metabolizması ile ilişkili olduğu gözlemlendiğinden beri uzun zamandır etiolojide yer almaktadır [46]. Bipolar bozuklukta trombosit, lenfosit ve nötrofillerde uyarılma ya da dinlenme durumunda hücre içi Ca miktarlarında artış olduğu izlenmektedir. Ayrıca manik dönemde hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde normale döndüğü gözlemlenmiştir [28].

Protein Kinaz-C (PKC): PKC sinyali, nöronal uyarılabilirlik, nörotransmitter salınımı, glutamaterjik nörotransmisyon, nöroplastisite, apoptotik yol aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres ve nöroflamasyon gibi Bipolar bozuklukta etkilenen işlemlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır [47]. PKC izoenzimleri, duygudurum düzenlemesinde yer alan Prefrontal korteks, hipokampus ve amigdala gibi frontolimbik yapılarda yüksek oranda eksprese edilir [48, 49]. Ve Bu enzimin çeşitli çalışmalarda bipolar hastalarda aktivitesinin değiştiği gösterilmiştir [50]. Postmortem bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalarda PKC izoenzimlerinin aktivite ve translokasyonunun arttığı bildirilmiştir [51]. PKC Lityum, valproik asit gibi duygudurum dengeliyiciler ile inhibe olmaktadır [52]. Yeni veriler PKC inhibitörlerinin akut mani tedavisinde etkili olabileceğini önermektedir [47].

2.1.4.4. Kalıtım

Bipolar bozuklukta yapılan Aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları etiyojide genetik etkenlerin önemiyle ilgili güçlü bulgular sağlamıştır. Bipolar bozuklukta kalıtım birden çok geni ilgilendiren (polimorfik-poligenik) ve birçok işlevsel etkenin (multifaktöriyel) geçiş gösterir [15, 28]. Bipolar Bozukluğu olan kişilerin 1. Derece akrabalarında Bipolar bozukluğu görülme riski %8,7 olarak bildirilmiştir. Bipolar bozukluğu olan hastaların ailelerinde hastalığın görülme riski 8-18 kat artmıştır. Her iki ebeveynde Bipolar bozukluk olması halinde çocukta görülme olasılığı %75'tir [28]. Tek yumurta ikiz çalışmalarında eş hastalanma oranı %45-75 arasında saptanmıştır [53]. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranının tam olmaması çevresel etkenlerin de önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir.

Kromozomlar 18q ve 22q, bipolar bozukluğa bağlantı için en güçlü kanıtlara sahip iki bölgedir. Kromozom 21q'nun hem bipolar bozukluk hem de şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [29]. Son zamanlarda Tek nükleotid polimorfizmlerinin incelenmesi ile elde edilen bulgular dikkatleri voltaja bağlı Ca kanal etkinliğiyle ilgili genlere (CACNA1C, CACNA1D, CACNB2) çekmektedir. Ancak şizofreni, otizm spektrum bozuklukları, Major depresyon ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda da benzer ilişkiler bulunmuştur[54].

Genetik olarak olası bölgeler 16q12, 18q22, 21q21, 4p16, 12q24, 16p, 13q, 22q, 2p25, 2q12, 2q14, 2q37, 3p23, 3q27, 6p21, 9q32, 14q22, 14q32, 20p13 gibi alanlardır. GWAS çalışmalarında CACNA1C, ANK3, ZNF804A, ITIH2, DPY19L3, NTRK2, Xq27.1, NAPS, BDNF, DAOA, DISC1, TPH2, SLC6A4, DGKH, NRG1, DISC1, disbindin, DAOA, GABRB1, GRM7, SYN3, CLOCK, TRPM2, citron, CHMP1.5, GCH1, MLC1, GABRAS, BCR, CUX2, FLJ32356, NAPG gibi genlerindeki polimorfizmler Bipolar bozukluk ile bağlantılı bulunmaktadır. Bu genlerin bir bölümü şizofreni ile de ilişkilendirilmektedir [55]. Lityuma yanıt veren olgularda PLCG1 polimorfizminin fazla olduğu, bu genin bipolar bozukluk için duyarlılığı arttırdığı öne sürülmektedir [56].

Literatürde çok sayıda yayın olmasına ve birçok aday gen çalışılmasına rağmen sonuçların çelişkili olması, birbirini tekrar eder nitelikte olmaması nedeniyle hastalığın genetik düzeyde patofizyolojisini net olarak açıklamak henüz mümkün olmamaktadır [57].

2.1.4.5 İmmünolojik etkenler

Merkezi Sinir Sistemi ile bağışıklık sistemi ve endokrin sistem arasında güçlü etkileşimler vardır. İmmun sistem tarafından üretilen bazı sitokinlerin (İnterlökin-1, İnterlökin-6, tümör nekrozis faktör (TNF), interferon alfa, beta, gama vb.) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri rolleri de vardır. Yüksek IL-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri (psikomotor retardasyon, anoreksi, uyku düzensizliği, ilgi kaybı, letarji, yorgunluk vb.) depresyonun bazı bedensel belirtilerine benzemektedir. Bipolar bozuklukta hem depresif hem manik epizodlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir [28].

Bipolarlar bozukluğu olanlarda kanda CRP'de, proinflamatuvar sitokinlerde, T helper-1 hücre aktivitesinde artma saptanmıştır. Manide ek olarak TNF- α ve IL-6 düzeylerinde artış olmaktadır. Tedavi sonrası IL-6 düzeyinin normale döndüğü gözlemlenirken TNF- α yüksekliği normale dönmemektedir. Postmortem çalışmalarda frontal kortikal alanlarda IL1 β ve IL-1 reseptörlerinde artış bulunmuştur. Bu bulgular hastalıkta genel bir inflamatuvar sürecin varlığını işaret etmektedir [55].

2.1.4.6. Nöroplastisite

Bipolar bozuklukta duygu durumunun düzenlenmesinde rolü olan beyin alanlarında nöroplastisite ve hücrel dayanıklılıkta azalma olduğu ileri sürülmektedir. Bipolar bozuklukta yapılan postmortem çalışmalar bu varsayımı destekler şekilde olup prefrontal kortekste glial ve nöronal yoğunlukta azalma olduğu gösterilmiştir. Özellikle etkilenen beyin bölgeleri arasında dorsolateral prefrontal, orbitofrontal ve anterior singulat korteks ile amigdala yer almaktadır [58]. Yapılan başka bir çalışmada Bipolar bozukluğu olan hastalarda GABAerjik olmayan nöronlarda da DNA fragmantasyonunun arttığı bulunmuştur [59] ve bunun oksidatif strese ve eksitotoksisteye karşı savunmasızlık sağlayabileceği öne sürülmektedir [60]. Beyin oksidatif strese yüksek duyarlılık gösteren bir organdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bipolar hastalarda lipid peroksidasyonun göstergesi olan işaretleyicilerin arttığı gösterilmiştir. Hücrel makromoleküllerin biyokimyasal özelliklerinin zarar görmesi, beyindeki fonksiyonel anormalliklerin, özellikle de nöroplastisitede bozulmaların temelini oluşturması muhtemeldir [61].

Duygudurum dengeleyici ilaçlar lityum veya valproat ile yapılan kronik tedavinin, çeşitli travmalarla indüklenen sıçan serebral kortikal hücrelerinde lipidler ve proteinlerde ki oksidatif hasarı önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir [62, 63]. Duygudurum dengeleyici ilaçlar ile yapılan kronik tedavinin hem in vitro hem de in vivo oksidatif strese karşı nöroprotektif olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır [64].

2.1.4.7. Tıbbi etkenler

Hipertiroidizm, tirotoksikoz, Cushing, Büyüme hormonu veya prolaktin düzeylerinde ki değişimlerle karakterize tablolar gibi Endokrinolojik hastalıklar; Huntington hastalığı, multiple skleroz, diensefalon ve üçüncü ventrikül tümörleri, kompleks parsiyel epileptik nöbetler, demans, Pick hastalığı, posttravmatik ensefalopati gibi nörolojik hastalıklar; antidepressanlar, steroidler, amfetamin, baklofen, simetidin, siklobenzapirin, izoniazid, metoklopramid, metrizamid, prokainamid, triazolam, alprazolam, bromokriptin, levodopa, fensiklidin, gibi ilaçlar mani tablosuna yol açabilmektedir.

Ayrıca sağ hemisferde daha fazla olmak üzere beyin hasarına neden olan kafa travmaları, sistemik lupus eritematozus, sifiliz, hemodiyaliz, hiperbarik oda uygulaması, Q ateşi, Klinefelter sendromu, Klein-Levin sendromu, karsinoid tümörler gibi bazı organik hastalıklar, beden saati (sirkadiyen ritm) düzensizlikleri bipolar bozukluk tablosuna yol açabilen diğer etkenlerdir [28, 29].

2.1.4.8. Psikodinamik kuramlar

Duygudurum bozukluklarına ilişkin psikodinamik kuramlar genelde depresyonu açıklamaya yöneliktir. Sigmund Freud tarafından tanımlanan klasik görüşe göre 4 temel nokta vardır: (1) Oral evrede (yaşamın ilk 10-18 ayı) anne-çocuk ilişkisinde bozulma depresyona yatkınlığı artırır; (2) depresyon gerçek veya imgesel obje kaybıyla bağlantılandırılabilir; (3) kayıp nesnelere içe atımı nesne kaybıyla bağlantılı sıkıntıyla baş etmek için kullanılan bir savunma mekanizmasıdır ve (4) kaybedilen nesne sevgi ve nefretin bir karışımı olarak görüldüğü için öfke duyguları kişinin kendisine içe yöneltilir [29]. Mani ise, altta yatan depresyona karşı bir savunma olarak kabul edilir. Melanie Klein, başkalarını

idealize etme, agresyon yıkıcılığını yadsıma ve kayıp sevgi objesini restore etme amaçlı bir savunma işleyişi olduğunu ileri sürer [65].

2.1.5. Tanı ölçütleri ve Sınıflama

En yaygın şekilde kabul edilmiş tanısal sınıflamalar 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) ve 5th edition of the Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)'dir [66]. DSM-5'e göre Bipolar ile ilişkili bozukluklar şu başlıklarla yer almaktadır;

1. Bipolar I bozukluk: Bu bozukluğun ana özelliği, bir ya da daha çok manik ya da karışık (mikst) tip atak geçirmiş olmaktır. Majör depresif ataklar bulunmasa bile ileride geçirilecekleri varsayılmaktadır.
2. Bipolar II bozukluk: En az bir majör depresif atakla, en az bir hipomanik atağın varlığı gereklidir; ancak manik ya da karışık tip bir atak bulunmamalıdır.
3. Siklotimik bozukluk: Temel özelliği manik ve majör depresif atak ölçütlerine ulaşmayan hipomanik ve depresif belirtilerin kronik bir şekilde dalgalanarak gitmesidir. Bozukluğun en az 2 yıl sürmesi ve 2 aydan daha uzun süren bir iyilik döneminin bulunmaması gerekmektedir.
4. Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Belirtiler madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında ya da az bir zaman sonrasında ya da bir ilaç aldıktan sonra gelişmiştir. Belirtiler ilaç kullanımından önce veya madde etkisi bitiminden uzun süre sonra gözlenmez.
5. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında, bu bozukluğun başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyoloji ile ilgili bir sonucu olduğuna ilişkin kanıtlar vardır.
6. Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Kısa dönem süren hipomani (2-3 gün) ve major depresyon dönemleri, Yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemlerinin yanı sıra major depresyon dönemleri, major depresyon olmadan hipomani dönemi, 24 aydan kısa süren siklotimi durumlarında bu kategori kullanılır.
7. Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Yukarıdaki özgül tiplere uymayan bipolar bozukluklar bu başlık altında toplanmaktadır [22].

DSM V'te bipolar bozukluk tanımı DSM IV'ten farklılıklar göstermektedir. Bipolar bozukluktaki major depresyon dönemi DSM IV'e benzerdir. DSM V'te karma belirtiler ise hem major depresyon hem de mani dönemi için uygulanabilecek şekilde belirleyici olarak gösterilmiştir. Mani ve hipomaninin tanımında DSM IV'ün çekirdek belirtileri korunarak, amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışı kapsayacak şekilde duygudurum ile ilgili temel ölçüt genişletilmiştir. DSM IV'te antidepresan kullanımı sırasında mani dönemi görülmesi dışlama ölçütüdür. DSM V'te ise antidepresan tedavi (örn; ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendromu düzeyinde süren tam bir manik dönem, bipolar bozukluk tip I için yeterlidir [67]. DSM V tanı ölçütleri aşağıda sınıflanmıştır.

Mani dönemi

- A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygu durumun amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümüne bulunması.
- B. Duygu durum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (irritabl duygu durum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
 2. Uyku gereksiniminde azalma
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
 5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılma
- C. Duygu durum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

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

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

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

Hipomani dönemi

- A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygu durumun amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B. Duygu durum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (irritabl duygu durum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
 2. Uyku gereksinimde azalma
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
 5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılma
- C. Bu dönem, kişinin belirsiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.
- D. Duygu durum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

- E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.
- F. Bu dönem, bir maddenin (örn; kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn; ilaç tedavisi, elektrokonvulzif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da ajitasyon belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılması, ne de bipolar bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür, ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

Major depresyon dönemi

- A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygu durum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.
1. Çökkün duygu durum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.
 2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur
 3. Kilo vermeye çalışırken çok kilo verme ya da kilo alma (örn; bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma
5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması
7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları
8. Neredeyse her gün, düşünmekte veya odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

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

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

Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda major depresyon dönemleri sık görülür ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Bipolar I bozukluğu

- A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda “Mani Dönemi” başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri).
- B. Mani ve major depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Bipolar II Bozukluğu

- C. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda “Hipomani dönemi” başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir major depresyon dönemi için (yukarıda “Major depresyon dönemi” başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

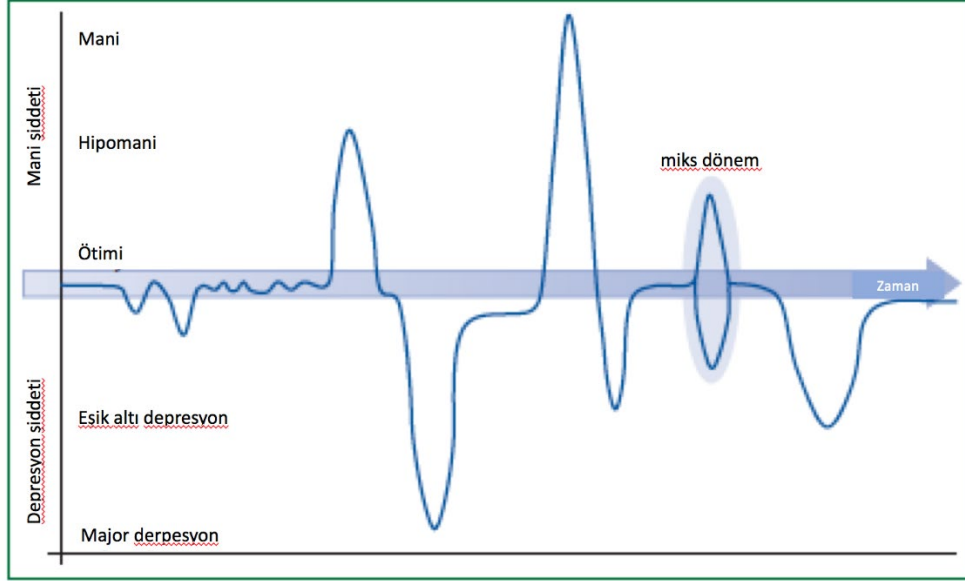
- D. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.
- E. Hipomani ve major depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.
- F. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülmezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya da da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

Belirleyiciler:

- Bunaltı sıkıntısı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikleri gösteren
- Atipik özellikler gösteren
- Duygu durumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygu durumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren
- Katatoni ile giden
- Doğum zamanı (peripartum) başlayan

2.1.6. Klinik Özellikler

Bipolar bozukluk, çeşitli bilişsel ve davranışsal belirtiler içeren heterojen kronik bir bozukluktur. (24). Mani, hipomani ve değişen veya birbirine geçmiş depresyon dönemleri ile karakterizedir (şekil-1). Mental hastalıkların tanısı için henüz kabul edilmiş biyomarker yoktur.



Şekil 1. Bipolar bozukluk dönemselsel gidişin yaşam çizelgesi ile gösterimi (grande ve ark. 2015)

Bipolar bozukluk yineleyici ve döngüsel gidiş gösteren kronik seyirli bir hastalıktır [65]. Depresif epizot, genellikle ortalama 2–4 ay sürer. Hastaların bir bölümü sağaltım görmese bile kendiliğinden düzelir. Bipolar bozuklukta kendiliğinden iyileşmelerin ardından ya da iyileşme dönemi olmaksızın manik epizot başlayabilir. Sağaltım görmeyenlerde ölüm ya da sakatlıkla sonuçlanan özkıyım oranı %15'dir. Yaşla beraber yineleme ve süregelenleşme olasılığı artar.

Manik epizot, genellikle ortalama 4–6 hafta sürer. Hastalar kendilerini ve çevrelerindeki tehlikeli ve zor duruma sokabilen bir hal aldıkları için depresif epizoda oranla hekime başvuru daha fazladır. Genel olarak hastalığın başlangıcı, atakların yinelemesi, iyileşme dönemleri süre, sıklık ve klinik belirtiler bakımından çok değişkendir[15].

Döngüsellik arttıkça epizodlar daha uzun sürer ve daha çok tekrarlar. Genç yaşlarda daha çok mani, ileri yaşlarda ise daha çok depresyon izlenir. İlk atak erkeklerde daha çok mani, kadınlarda ise depresyon şeklinde gözlemlenir. Döngüsel olarak ise erkekte manik, kadında depresif epizodlar daha sıktır. Karma epizodlar da kadınlarda daha sık görülür. İlk yaşanan epizodlar yaşam olaylarıyla %50 ilgiliyken, daha sonraları nörodejenerasyon devreye girer ve belirli stresli yaşam olayları olmaksızın da nöksler izlenir. Buna ateşlenme fenomeni (kindling) adı verilir. Bipolar hastaların %70'i düzenli aldıkları koruyucu tedaviye rağmen tekrar yeni bir atak geçirebilmektedirler [28]. Geçirilen duygudurumu döneminin sayısının artması yineleme riskini yükseltir. STEP_BD (Systematic Treatment Enhancement program for Bipolar Disorder) çalışması yinelemenin en güçlü yordayıcılarından biri olarak ara dönemlerde kalıntı belirtilerin varlığı olduğunu göstermiştir. Eşlik eden başka bir ruhsal hastalığın varlığı da diğer önemli bir yordayıcı olarak bulunmuştur [68]. Bipolar bozuklukta nöbetler arasındaki iyilik dönemleri kısa süreli olursa ya da yılda en az dört nöbet oluyorsa, buna hızlı döngülü bipolar bozukluk denilmektedir [15].

Bipolar bozukluğun iki yıl içinde tekrarlama oranı %60 civarında olup, hastaların tedavi uyumu %18-50 civarındadır. Hastaların %25-50'si yaşamları boyunca bir intihar girişiminde bulunurken, %15'i yaşamını yitirmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastalarda intihar girişimlerinin ölümle sonuçlanma olasılığı genel popülasyondan on beş kat fazladır [28].

2.1.7. Tedavi

Bipolar Bozukluk ataklarla seyreden kronik bir ruhsal hastalık olması nedeniyle tedavisi atak ve sürdürüm tedavileri şeklinde düzenlenmektedir. Kendisine ve çevresine zarar verme riski yüksek, tedavi uyumu olmayan hastaların klinikte yatarak tedavisi gerekmektedir. Tedavide kullanılan ana ilaçlar duygu durum düzenleyiciler ve antipsikotiklerdir [69]. Aile odaklı psikoterapi, kişilerarası ilişkiler psikoterapisi, bilişsel davranışçı psikoterapi, psikoeğitim gibi çeşitli psikoterapötik yaklaşımlar ilaç tedavisine ek olarak kullanılmaktadır[70].

2.1.7.1. Manik dönem tedavisi

Manik atakların tedavisinde antipsikotik ilaçlar antikonvülsanlardan ve lityumdan daha iyi bulunmuştur. Olanzapin, risperidon ve haloperidol, mevcut seçenekler arasında en iyi profillere sahip gibi görünmektedir [71].

2.1.7.2. Bipolar depresyonun tedavisi

Hastalığın ilk başlangıcın ardından, bipolar bozukluğu olan hastalar, yaşamlarının yaklaşık üçte birinde daha çok depresif semptomlar göstermektedir [72]. Bipolar depresyonun tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörü antidepresanların antimanik tedavi ile birlikte verildiğinde, daha etkili olduğunu ve maniyi tetikleme olasılığının plaseboya göre daha fazla olmadığını, trisiklik antidepresanlara göre maniyi tetikleme olasılığının daha düşük olduğu bildirilmektedir [73]. Ancak 2007'de, büyük bir çalışma, bir duygudurum dengeleyiciye paroksetin veya bupropion eklenmesiyle ilişkili hiçbir fayda bulamamıştır; bir başkası, paroksetinin kalıcı bir iyileşme sağlamada plasebodan daha iyi olmadığını bildirmiştir [74] yapılan başka bir meta analizde de antidepresanların plasebodan anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir [75]. Bu nedenle, ortaya çıkan kanıtlar paroksetinin etkisiz olduğunu öne sürmesine rağmen, bipolar depresyonda hiçbir antidepresan ajanın etkili olmadığı sonucuna varmak muhtemel olabilir [76]. Bipolar depresyonun akut tedavisinde lamotrijinin etkinliği gösterilememiştir ancak depresif atakların tekrarlamasını önlemede yararlı gibi gözükmemektedir [76].

Ketiapin ile tedavi, bipolar depresyonu olan hastalarda plasebo, paroksetin ve lityuma göre daha semptomatik iyileşmeye yol açar [77]. Tedaviye devam edilmesiyle nüks riskinin azaldığına dair bulgularda mevcuttur [78]

Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, akut bipolar depresyonun etkili bir tedavisi olduğu bildirilmiştir [79]. Ketiapin ve olanzapin-fluoksetin kombinasyonunun bazı ülkelerde bipolar depresyon için düzenleyici onayı vardır ve son kılavuzlarda birinci basamak öneriler olarak dahil edilmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar, lurasidonun da etkili olabileceğini düşündürürken, aripiprazol öyle görünmemektedir [77, 80].

Bipolar bozukluğu olan hastaların üçte biri, tedavilere yanıt vermemektedir. Yeterli farkamoterapi alan hastalarda bile major ataklardan sonrasında kalan eşik altı depresif belirtiler epizodların uzamasına ve tedavi etkisinin zayıflamasına neden olabilmektedir. Eşik altı depresif belirtiler sosyal ve mesleki bozulma ile ilişkilidir ve artan psikososyal bozukluk ileriye dönük olarak erken nükslerle ilişkilidir [81].

Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen hastalar için etkili stratejilere dair çok az kanıt olmakla birlikte bu stratejiler arasında ketamin, pramipeksol, risperidon, modafinil, EKT yer almaktadır [76].

2.1.7.3. Uzun dönem idame tedavi

Beş plasebo kontrollü lityum idame çalışmasının (n=770) bir meta-analizi, lityumun manik relaps riskini % 38 ve depresif relaps riskini % 28 azalttığını göstermiştir [82]. Lityum, intihar riskinde % 50'den fazla azalma olduğuna dair randomize kanıtı olan bilinen tek intihar önleyici tedavidir [83]. Bununla birlikte, lityumun faydaları, yan etkiler ve düşük terapötik indeks ile sınırlıdır. Çoğu hastada böbrek fonksiyonunda klinik olarak önemli bir azalma olduğuna dair çok az kanıt bulunmasına rağmen, son dönem böbrek yetmezliği riski belirsizliğini korumaktadır. Hamilelik sırasında lityum almış annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon riski belirsizdir, ancak muhtemelen önceden düşünülenenden daha düşüktür. Hamilelik sırasında lityum çekilmeden önce risk dengesi düşünülmelidir. Lityumun tiroid üzerindeki bilinen etkilerine ek olarak hiperparatiroidizm riski artar ve tedavi öncesinde ve sırasında kalsiyum konsantrasyonları kontrol edilmelidir [84].

Lityumun sınırlılıkları, uzun süreli tedavi için genellikle alternatiflere ihtiyaç duyulmasına yol açmaktadır. İki randomize kontrollü lamotrijin çalışmasının birleştirilmiş bir analizi, 18 ay boyunca nüks riskinde %36'lık bir azalma bildirmiştir [85]. Son yirmi yılda valproat kullanımındaki dramatik artışa rağmen, uzun vadeli önlemede valproat için plasebo ve diğer duygudurum dengeleyiciler ile karşılaştırmalı çalışmalara daha fazla ihtiyaç vardır[86].

2.1.7.4. Bipolar bozukluk için psikososyal tedaviler

Tedavi kılavuzları, bipolar bozukluğun optimum yönetimi için, farmakoterapinin hedefli psikoterapi ile bütünleştirilmesi gerektiğini giderek daha fazla vurgulamaktadır[87, 88]. Psikolojik yaklaşımlar, aşırı aile uyumsuzluğu veya sıkıntısı, olumsuz yaşam olayları veya uyku ve uyanma ritimlerini bozan olaylar dahil olmak üzere psikososyal stres faktörlerinin nöksler ve kötüleşen semptomatik durumlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlara dayanır [89]. Bipolar bozukluk için yardımcı psikoterapinin ana hedefleri arasında hastaların ve mümkün olduğunda bakıcıların, stres yönetimi için stratejiler, nöksün erken belirtilerinin belirlenmesi ve müdahalesi ile düzenli yaşam tarzının nasıl sürdürüleceği (ör. Uyku ve egzersiz alışkanlıkları) vardır [90]. Kanıta dayalı psikoterapi modelleri, bilişsel-davranışçı terapi, aile odaklı terapi, kişilerarası ve sosyal ritim terapisi, grup psikoeğitimi ve sistematik bakım yönetimini içerir. Bu modellerin ortak hedefleri olmasına rağmen, yöntemleri, varsayımları ve yapıları büyük ölçüde farklılık gösterir [90, 91].

Akut tedaviye yardımcı psikoterapi

Akut manik ataklardaki hastalar, yetersiz içgörü veya yardım reddi nedeniyle yoğun psikoterapiye iyi yanıt vermez [92]. STEP-BD çalışması, duygudurum dengeleyiciler alan akut bipolar depresyonlu 293 hasta için 30 seansa kadar aile odaklı terapi, kişilerarası ve sosyal ritim terapisi veya bilişsel-davranışçı terapi (yoğun tedavi) ile kısa bir psikoeğitimsel terapi (üç ayrı seans) uygulamasını karşılaştırdı. 1 yıldan fazla bir süre takip edilen hastalarda, yoğun tedavi görenlerin daha hızlı iyileştiği ve klinik olarak daha iyi bulgular gösterdiği bildirildi [93].

İlginç bir şekilde, STEP-BD çalışmasında duygudurum dengeleyicilerle tedavi edilen ve rastgele olarak ilave anti depresan tedavi alan depresyon hastaları, yardımcı plasebo tedavisi alan hastalara göre daha hızlı bir iyileşme göstermemiştir [94]. Bu nedenle, psikososyal tedavi, bipolar depresif bir dönemden sonra duygudurum dengeleyicilere antidepresanlardan daha etkili bir yardımcı olabilir.

Uzun dönem tedavide yardımcı psikoterapi

Aile, bireysel ve grup tedavisi denemelerini içeren sekiz çalışmanın bir meta-analizi, her türlü duygudurum nöksünde azaltıcı özellikte etki boyutları ortaya koymuştur [95].

Aile odaklı psikoğitim terapisi

Aile odaklı terapi, bakım verenlerde eleştiri ve dūřmanlık (sözde duygu ifadesi) arasında sık sık tekrarlanan ilişkiye ve duygudurum bozuklukları ve şizofrenide artmış nüks olasılığına dayanmaktadır [96]. Hasta ve bakıcılarına (ebeveynler veya eşler) verilen 21 seanslık psikoğitim, iletişim becerileri eğitimi ve problem çözme becerileri eğitimini içerir [97]. Bipolar I ve II'li semptomatik hastaları içeren iki randomize kontrollü çalışmad; manik, karma veya depresif bir ataktan sonraki 1-2 yıl içinde, aile odaklı terapi ile birlikte ilaç tedavisi alan hastaların nüks, semptom şiddeti ve yeniden hastaneye yatış oranlarının klasik vaka takibindeki hastalara göre % 30-35 daha düşük olduğu bulunmuştur [98]. Bakım verenlerin bipolar bozuklukla ilgili eğitimi, hastalar eğitim seanslarına katılmasalar bile, hastalar için yararlı olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, yardımcı aile müdahaleleri, remisyon sürelerini uzatma ve idame tedavide kalan semptomları hafifletme potansiyeline sahiptir [76].

Bilişsel davranışçı terapi

Bir randomize kontrollü çalışma, 12-14 seans bilişsel-davranışçı terapi (BDT) alan hastaların, 30 ay boyunca rutin bakımdaki hastalara göre depresif dönemler geçirme olasılığının daha düşük olduğunu ve daha iyi sosyal işlevselliğe sahip olduğunu bildirmesine rağmen İngiltere ve Kanada temelli yapılmış takip çalışmalarında anlamlı avantaj sağlamadığı gösterilmiştir [99, 100]. Son olarak Miklowitz ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladığı bir meta analizde ise BDT'nin residuel manik belirtileri ve depresyonu stabilize etmede, rekürens önlemede standart tedaviye göre önemli ölçüde etkili olduğu bulunmuştur [101].

Kişilerarası ve sosyal ritim terapisi

Kişilerarası psikoterapinin depresyon için bir uyarlaması olan kişilerarası ve sosyal ritim terapisi, hastaları günlük rutinlerini ve uyku ve uyanma ritimlerini sürdürmeye ve düzenlemeye teşvik ederek kişilerarası problemlere problem çözme yaklaşımı kullanır.

Büyük ölçekli bir randomize kontrolü çalışmada akut fazda kişilerarası ve sosyal ritim terapisi alan hastalar, akut fazda klinik tedavi alan hastalara göre daha uzun rekürens

sürelerine ve idame döneminde de daha iyi mesleki işlevselliğe sahip oldukları bulunmuştur[102].

Grup psikoeğitimi

Psikoeğitimden yararlanabilecek pek çok hasta göz önüne alındığında, önceden tasarlanmış bir müfredatı izleyen grup yaklaşımları önerilmiştir. Barselona yaklaşımı, hastalık farkındalığını, tedaviye uyumu, nükslerin erken tespitini ve uyku ve uyanma düzenliliğini vurgular.

Hastalığın ötimik fazında bipolar bozukluk tip I ve II olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastalar rastgele olarak farmakoterapiye ek olarak 21 seans yapılandırılmış grup psikoeğitimine veya yapılandırılmamış bir destek grubunun 21 seansına atandı. 5 yıl sonra, yapılandırılmış grupları alan hastalar, yapılandırılmamış gruplarda olanlara göre daha az nüks yaşadığı ve daha az hasta olduğu gözlemlenmiştir [103].

Fonksiyonel iyileştirme

Fonksiyonel iyileştirme tedavisi, hafıza, dikkat, problem çözme, akıl yürütme ve organizasyon çalışmaları yoluyla hastaların bilişsel işlevlerini vurgular.

İspanya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada standart tedaviye alınanlara göre fonksiyonel iyileştirme grubundaki hastalarda mesleki ve sosyal işlevsellikte belirgin değişiklikler bildirilmiştir. Ancak nörobilişsel ve klinik belirtilerde anlamlı bir fark bulunmamıştır [104].

2.2. Bipolar Bozukluk ve Nörogörüntüleme

2.2.1. Bipolar bozukluğu olan olgularda beyin görüntüleme bulguları

Bipolar bozuklukta, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (f-MRG), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), pozitron emisyon tomografi (PET), Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) gibi çok çeşitli beyin görüntüleme çalışmaları yapılmakta ve bu çalışmaların sonucunda belli beyin bölgeleri ön plana çıkmaktadır. Bipolar bozukluğun hem akut hem de remisyon döneminde rastlanabilen, bilişsel ve duygusal alanlarda belirtileri oluşturan işlevsel ve beyin patolojilerini saptamanın nörobiyolojik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir [105, 106]. Bipolar bozuklukta duyguların düzenlenmesinde oluşan bozulmanın sebebi olarak beyin yolaklarında bozulmalar öne sürülmüş, ventral-limbik yolakta işlevsel hiperaktivasyon ile kortikal-bilişsel yolakta hipoaktivite bildirilmiştir [107-109]. Duyguların kontrolünün dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ASK), prekuneus ve limbik yapıları içeren ağ tarafından düzenlendiği kabul edilmekte ve subkortikal yapıların duyguların kontrolü üzerinde yetersizliğinden bahsedilmektedir [107, 110].

2.2.1.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve İşlevsel MRG (fMRG)

Yapılan yapısal nörogörüntüleme çalışmalarının ele alındığı bir meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre; sağ presentral girus, sağ anterior singulat, sol inferior frontal girus gri maddesinde bipolar hastalarda kontrollere göre azalma bulunmuştur. İşlevsel olarak yapılan çalışmalarda ise Ventrolateral prefrontal korteks, DLPFC, ASK, prekuneus yapılarında nöral aktivasyonda azalma, parahipokampal girus ve amigdala gibi limbik yapılarda aktivasyonda artış bulunmuştur. Parahipokampal bölge'nin bipolar hastalarda yapılan çalışmalarda ötimik, manik ve depresif dönemlerde bildirilen ortak bulgu olması nedeniyle limbik hiperaktivasyonun geçerli nörobiyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir [110].

Retrospektif literatür temelli meta-analizlerde, kortikal kalınlıkta Bipolar bozukluğu olan bireyler ile sağlıklı kontroller arasındaki en tutarlı farklılıkların sol ön singulat, sol parasingulat, sol superior temporal girus ve prefrontal bölgelerde bilateral olarak kalınlığın azaldığı bulunmuştur [111].

MRI ile yapılan çalışmalarda bulgular farklılık göstermekle birlikte amidgala ve striatal alanlarda genişleme, prefrontal gri cevherde ve toplam kortikal gri cevher hacminde azalma [112, 113], Lateral ve 3. Ventriküllerde genişleme, subgenual PFK'de nöron büyüklüklerinde değişiklik [114], beyaz cevherde hiperintensite artışı [115], DLDPFK'de glial hücre yoğunluğunda azalma bildirilen diğer bulgulardır [55].

2.2.1.2. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)

Bölgesel serebral metabolik hız ve kan akımı, sinapslarda nöronal aktivitenin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bipolar hastalarda yapılan SPECT çalışmalarını değerlendirilmesi sonucunda depresif dönemde frontal lob kan akımında artış, manik dönemde ise sol frontal bölge, sol anterior singulat, parietal korteks ve sağ anterior temporal bölgelerde kan akımında azalma saptanmış, psikotik belirtiler ile kan akımında azalma arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir [116].

2.2.1.3. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

PET, beyin glikoz metabolizması yoluyla, beyin kan akımının, reseptör ya da nörotransmitterlerin beyinde dağılımını ölçmek için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir [117]. İnvazif olması ve fMRG'den daha az uzamsal çözünürlüğe sahip olmasına rağmen perfüzyon ve metabolizma ölçümleri açısından özel bir tekniktir [118]. Sağlıklı kontrollere kıyasla, depresif Bipolar hastalarda fronto-singulat ve pariyetal bölgelerde glikoz metabolizmasında azalma saptanmıştır [119]. Ötimik bipolar hastaların kardeşleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada medial frontal kortekste bölgesel kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir [120].

PET kullanılarak yapılan nöroreseptör çalışmalarında, manik hastalarda kontrol grubuna göre özellikle sağ frontal, temporal, pariyetal ve oksipital kortikal bölgelerde serotonin 5-HT₂ reseptör bağlanma kapasitesinde artış görülmesi, 5HT₂ reseptörlerinde azalmanın göstergesi olarak düşünülmektedir [121]. Depresif Bipolar hastalarda ise yüksek 5HT_{1A} bağlanma potansiyeli bulunmuştur. Bu durum serotonin salınımında azalma ve post-sinaptik

5HT_{1A} reseptör sayısında artışla sonuçlanmaktadır[122]. Ötimik olgularla kontrollerin kıyaslandığı farklı bir çalışmada ise 5HT_{1A} reseptör bağlanma kapasitesinde farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç tedavi etkisi olabileceği gibi, atak dönemine özgü bir bulgu olduğunu da gösterebilir [123]. Ayrıca, dopamin-1 reseptör izleyici kullanarak yapılan bir PET çalışmasında ötimik ve depresif bipolar hastalarının frontal bölgelerinde D₁ yoğunluğunda azalma bulunmuştur [124], bu bulgu bipolar bozuklukta dopamin sentezinde ve salınımında değişiklik olduğu hipotezini desteklemektedir [125].

2.2.1.4. Proton manyetik rezonans spektroskopi (PMRS)

PMRS, MRG gibi atom çekirdeğinin manyetik rezonans özelliği temeline dayanmakla birlikte, MRG'dan farklı olarak beyindeki lokalize bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan frekans-sinyal şiddeti spektrumu şeklinde bilgiler sağlar. H1 MRS ile çalışılan çoğu nörokimyasal ya N-asetilaspartat [NAA], kolin-içeren bileşikler [Cho], Kreatin/Kreatin fosfat [Cr/CrP], taurin ve myo-inositol gibi güçlü bir manyetik rezonans sinyaline sahiptir, ya da glutamat, glutamin, GABA, laktat, glutatyon gibi özgül bir kimyasal işlev gösterir [126]. İki uçlu bozukluğu olan hastalarda bazal gangliyonlar ve singulat kortekste kolin/kreatin (Cho/Cr) düzeyinde artış; bazal gangliyonlar, orbitofrontal korteks (OFK), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve hipokampusta NAA düzeyinde azalma [127], ötimik dönemde frontal lobda düşük fosfomonoester (PME) düzeyleri, mani ve depresif dönemde ise artmış PME düzeyleri saptanmıştır [128, 129]. Bipolar bozukluğun fizyopatolojisinde gözlemlenen nörokimyasal değişiklikler DLPFK, singulat korteks, hipokampus ve bazal gangliyonlarda hücre zarı fosfolipid metabolizması, hücre enerji metabolizması ve miyelin yapımı/sürdürümünde anormallikler olduğunu düşündürmektedir[126].

2.2.2 Difüzyon tensör Görüntüleme (DTG)

2.2.2.1 Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) Tarihçesi

1973 yılında, Lauterbur MR görüntülemenin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıkladı. Bu buluşun sonrasında 1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon MR ile MR görüntüleme tekniğini birleştirip difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğini geliştirdiler. 1994'te, Bassar ve arkadaşları difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, difüzyon tensör görüntüleme adı verilen bir görüntüleme yöntemi ortaya koydular ve bu yöntemin klinik uygulaması ilk kez 1996'da Pierpaoli ve ark. tarafından yapıldı.

2.2.2.2 Temel Prensipler

DTG, su moleküllerinin in vivo difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek incelenen dokunun yapısının saptanması temeline dayanmaktadır. Dokulardaki suyun üç boyutlu difüzyonunu karakterize edip haritalayarak meydana gelebilecek hasarların konvansiyonel görüntülemeler ile saptanabilecek boyuta gelmeden mikroyapısal düzeyde tespit edilmesine olanak sağlamaktadır [130]. Kontrast madde kullanımına gerek duyulmadan uygulanabilen noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Difüzyon tensor görüntüleme incelenen dokuların kantitatif anizotropi derecesi ve yapısal oryantasyonu hakkında bilgi vermektedir [131].

DTG ile incelenecek dokuların mikroyapıları hakkındaki bilgi, her bir vokselin moleküler difüzyon oranı (mean diffusivity-MD veya apparent diffusion coefficient-ADC), difüzyon yönü (fractional anisotropy-FA), aksiyel (diffusion rate along the main axis of the diffusion) ve radial (rate of diffusion in the transverse direction) yayılım analizleri ile elde olunmaktadır. Eğer tek bir voksel yüksek difüzyon oranına sahip ise hipointens (BOS), düşük difüzyon oranına sahip ise hiperintens (akut stroke) sinyal değişiklikleri saptanmaktadır [132]. DTG; nörodejeneratif, nöropikiyatrik hastalıklar, beyin tümörleri, otizm, nörojenetik hastalıklar gibi çok sayıda hastalıkta beyin parankimindeki mikroyapısal değişiklikleri tespit etmek ve hastalık patogenezi ve semptomlarını aydınlatma amacı ile kullanılmaktadır.

Moleküllerin üç boyutlu ortamda rastgele yaptıkları ısı bağımlı serbest dolaşım brownian hareketi olarak adlandırılmaktadır. İdeal oranda brownian hareket her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek devam edebilir. Bu şekilde moleküllerin her yöne eşit şekilde hareket etmesi izotropik hareket olarak adlandırılır. Brownian hareketinin her üç yöndeki bileşeninden bir veya daha fazlasının dokudaki anatomik veya fizyolojik engeller sebebiyle kısıtlanması veya hareketin yön değiştirmesi ise anizotropi olarak adlandırılır. Difüzyon anizotropisine ağırlıklı olarak beyaz cevher yolaklarının yönelimi sebep olur ve beyaz cevherin mikro-makroyapısal özelliklerinden etkilenir. Aksonlardaki myelin membranları nöronlarda difüzyon anizotropisine yol açan en önemli mikroyapısal engeldir ve beyaz cevher yolaklarındaki ortalama akson çapları, akson yoğunluğu, myelin kılıf kalınlığı, myelinizasyon derecesi gibi durumlar dokulardaki difüzyonu etkileyerek bizi yolakların mikroyapısı hakkında aydınlatmaktadır [133].

DTG temelindeki teori; farklı dokularda bulunan farklı hızlara sahip serbest su moleküllerinin serbest deviniminin beyin dokusunda myelinin yoğun olduğu aksonlara dik yönde, paralel olandan daha çok kısıtlanma göstermesidir. Bunun sonucunda beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla, dik yöndeki difüzyon en az olmaktadır [134]. Difüzyon kısıtlamasının olmadığı, su protonlarının serbest devinim yaptığı dokularda izotropik difüzyon, difüzyon kısıtlanan dokularda ise anizotropik difüzyon hesaplanır. Beyin omurilik sıvısında su moleküllerinin izotropik olarak hareket ettikleri kabul edilmektedir.

Difüzyon katsayısı (D), difüzyonu tanımlamak için kullanılan birimsel bir katsayıdır ve birimi mm^2/sn 'dir. MRG incelemesinde ölçülen difüzyon katsayısı görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC) olarak adlandırılmaktadır. Çünkü görüntüleme esnasında molekülün gerçek difüzyonu değil, verilen ölçüm süreci boyunca molekülün hücresel engellerle ilişkisi gösterilir. Eğer difüzyon süresi kısa tutulursa, elde olunan difüzyon değeri molekülün gerçek difüzyon hızına eşit olabilir, ancak daha uzun sürelerde engellerin etkisi ölçümü etkilemeye başlayacaktır.

Difüzyon ağırlıklı MR incelemede, difüzyona duyarlı gradientler kullanılarak moleküllerin difüzyon hızı ölçülebilir. Bu gradientlerin süresi ve gücü (b) değeri olarak adlandırılır ve birimi sn/mm^2 'dir. (b) değeri, görüntüdeki difüzyon ağırlığını gösterir. $b=0$

iken alınan görüntülerde difüzyonun etkisi görülmez ve görüntü T2 etkisiyle oluşurken yüksek (b) değerlerinde görüntüdeki difüzyon etkisi artış gösterir. Difüzyon hızının, yani MR ile ölçülen görünür difüzyon katsayı değerinin hesaplanması için difüzyona duyarlı gradient ve b=0 durumunda iki ayrı inceleme yapılmalıdır. Bu iki incelemenin karşılaştırılması sonucunda ölçülen sinyal kaybı miktarı, gradient yönündeki difüzyonun sayısal değerini verir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme yalnızca uygulanan gradient yönündeki difüzyonun değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir harektir ve her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçümler yapılmalıdır.

ADC değeri tek bir yöndeki difüzyon büyüklüğünü gösterdiği için molekülerin difüzyonunun anizotropik özellikte olduğu dokularda difüzyonun özelliklerini tanımlamada yetersiz kalır. Bu durumda ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi gerekir [135, 136]. Tensor maksimum difüzyon yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal matrikstir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmektedir ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre "difüzyon tensor" adı verilmektedir [137]. Difüzyon tensor 3x3'lük bir matriks ile de tanımlanabilmekte ve difüzyon tensorun hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve ek olarak manyetik alan değişimi uygulanmamış (b=0) referans görüntünün alınması gerekmektedir.

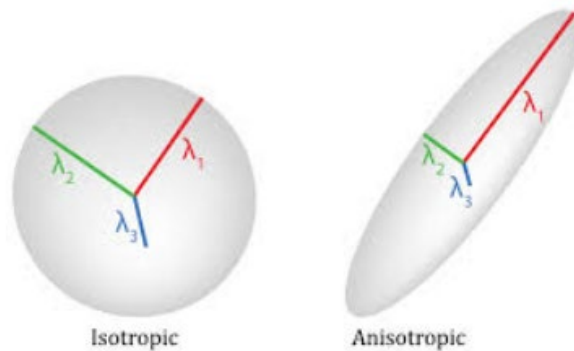
$$\mathcal{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Matriksteki diagonal elemanlar (Dxx, Dyy ve Dzz), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar (Dxy, Dyx, Dxz, Dzx, Dyz ve Dzy) ise tensörün simetri özelliklerine göre (Dxy=Dyx, Dxz=Dzx, Dyz=Dzy) toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gereklidir. Bu matrikste üç ana yöndeki (Dxx, Dyy, Dzz) difüzyon

değerlerine “eigen değerleri” ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) adı verilmektedir. Her değerın “eigen vektör” ($\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$) ile tanımlanan bir vektörü vardır. Tensor matrisi “diyagonalizasyon” denilen matematiksel bir işlem sonucu ortaya çıkar. Matris işlemi ile değişik yönlerdeki “eigen değer (λ)” ve “eigen vektör (ϵ)” ler hesaplanır. En büyük eigen değer o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirlemektedir.

Diagonalizasyon; temel difüzyon akslarının yönelimlerini ve bu yönlerdeki görünür difüzyon hızını tanımlayan eigen değerlere sahip 3 eigen vektörün oluşturulma işlemidir [138]. Ortamdaki difüzyonun gösterilmesi için en büyük 3 eigen değeri ile bunlara karşılık gelen 3 eigen vektör belirlenir ve voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevhere paralel dizilim gösterdiği varsayılarak 2D ve 3D vektörel alanlar hesaplanır. DTG ile sadece değerlendirilen voksel bölgesindeki ortalama difüzyon özelliklerinin hesaplanması bu yöntemin en temel dezavantajıdır.

Difüzyon elipsoidleri de DTG verilerini göstermek amacı ile kullanılabilir. Elipsoidler belli bir süre zarfında moleküllerin kapladığı 3 boyutlu alanı göstermekte ve eigen değerleri ve vektörleri üzerinden hesaplanabilir. 3 ana yöndeki tensöre göre elipsoid şekilleri oluşmaktadır. Eğer izotropik bir ortam mevcut ise her yöndeki tensör eşit boyutta ve simetrik olacağı için sferik şekil elde edilirken anizotropi durumunda basıncı sahip olunan anizotropi ile orantılı olan elipsoid bir şekil elde olunmakta ve elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olan ile paralel izlenmektedir [137].



Şekil 2. İzotropik ve anizotropik difüzyonda eigen değerleri

DTG ile geniş bir data kaynağı elde edilir. Bu dataların değişik matematiksel işlemler ile hesaplanması sonucu her vokseldeki doku yapısına karşılık gelen 3 ana parametre elde edilir. Bu parametreler difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesidir. Difüzyon vektörlerinin en büyüğü difüzyonun ana yönünü belirlemektedir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan parametre ortalama difüzyon (mean diffusivity) ya da görünür difüzyon katsayısıdır (apparent diffusion coefficient). Bu katsayı tüm ana eigen değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanmaktadır.

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

Anizotropi varlığında D katsayısı difüzyonun tüm özelliklerini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle anizotropi değerlerinin saptanabilmesi için fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif anizotropi (RA) ve volüm oranı (VR) gibi anizotropi parametreleri kullanılır. Bu parametrelerin herhangi bir birimi bulunmamaktadır. FA difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını göstermektedir. RA anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranıdır. VR ise elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını temsil eder. İzotropik ortamda FA ve RA değerleri 0 iken VR değeri 1'e yaklaşır. Anizotropik ortamda ise FA değeri 1'e, RA değeri 2'e, VR değeri ise 0'a yaklaşır [139].

λ_1 en büyük değere sahip eigen değeridir ve anizotropik difüzyonun ana yönüne karşılık gelir (aksiyal difüzyon). λ_2 ve λ_3 ise ana yöne ortogonal yerleşim gösteren diğer iki eigen vektör'ün büyüklüğüne denktir ve bu iki değerlerin ortalaması radyal difüzyon (RD) değerini verir. Üç eigen değerinin ortalaması standart difüzyon görüntüleme ADC'ye benzer bir değer olan ortalama difüzyon (MD) değerini verir.

FA değerleri düşük anizotropik difüzyona duyarlıyken, RA yüksek anizotropik difüzyona ve VR ise tüm anizotropi düzeylerine duyarlıdır [137, 140]. Beyaz cevherdeki anizotropi düzeylerini belirlemek için FA değerleri RA değerlerinden daha güvenilirdir. FA haritaları daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranını içermektedir.

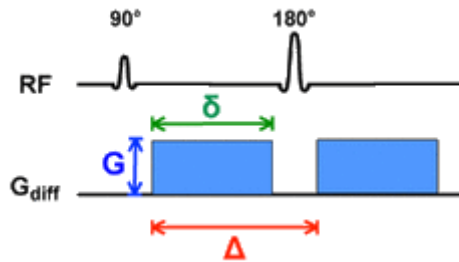
$$\text{FA (fractional anisotropy)} = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$\text{RA (relative anisotropy)} = \sqrt{\frac{1}{3}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\lambda}$$

$$\text{VR (volume ratio)} = \frac{\lambda_1 \times \lambda_2 \times \lambda_3}{3} \quad \lambda = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

2.2.2.3 Veri elde edilmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) verileri difüzyon tensor görüntüleme için gerekli olan ham bilgi kaynaklarını oluşturmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı kullanılarak oluşturulmaktadır. Bu sekans standard anatomik MR puls sekansına difüzyon gradient pulsarı gönderilerek elde edilmektedir. En basit örnek ile spin eko ya da gradient eko MRG sekansına 180 derecelik puls öncesi ve sonrasına yerleştirilmiş iki difüzyon gradientinin eklenmesi ile difüzyona daha duyarlı bir sekans olan Stejskal-Tanner puls sekansı elde edilmiş olur.



Şekil 3. Stejskal-Tanner pulse gradient difüzyon metodu
 Δ : Uygulanan gradyentler arasındaki süre, σ : Uygulanan gradyentin süresi, G : Uygulanan gradyentin gücü

Difüzyon ölçümlerinde tipik olarak Stejskal-Tanner puls gradient spin eko sekansı kullanılmaktadır. Eğer protonlar iki gradient arasındaki sürede (Δ) yer değiştirmişse, ikinci gradient ile ilk gradientin protona olan etkileri birbirini sıfırlamayacak ve protonlarda yer değiştirme ile orantılı olarak faz farkı oluşacaktır. Faz farkına bağlı oluşan sinyal farkı 1965 yılında Stejskal-Tanner tarafından tanımlanmış olan aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır.

$$S = S^0 \cdot \text{Exp}(-bD)$$

b değeri ise 1968 yılında Le Bilhan ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan

$$b = (\gamma G \sigma)^2 (\Delta - \sigma/3)$$
 formülü ile hesaplanmaktadır.

S: sinyal intensitesi, exp: eksponensiyel, γG : giromanyetik oran, G: uygulanan gradyentin amplitüdü, σ : uygulanan gradyentin süresi, Δ : gradyentler arasındaki süre, b= gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametre, D: difüzyon katsayısı

Denklemden yer alan b değeri difüzyon ağırlığını belirlemektedir. S0 ise b=0 durumunda difüzyonun etkisi olmadan ölçülen sinyal değeri belirtilmektedir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientin yüksek amplitudlu olması ve uygulama süresinin kısa olması gerekmektedir.

2.2.2.4 Görüntü elde edilmesi

Difüzyon tensor verilerini elde etmek amacıyla en sık kullanılan yöntemler, rutin DAG teknikleri ile benzerdir. Bu yöntemler ile moleküllerin mikrometreler ile ifade edilen hareketleri ölçüldüğü için hasta hareketine duyarlılık çok fazla olup görüntü niteliğinde belirgin azalmaya sebep olabilmektedir. Uygulama süresi bu nedenle kısa tutulmalıdır. Eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging-EPI) buna olanak sağlamaktadır. Tek-atımlı spin-eko (SE) ekoplanar görüntüleme (EPI) tek bir RF pulsu ile oluşturulmakta olup en hızlı görüntüleme yapabilen sekanstır. Büyük makroskopik hareketleri dondurur ve böylece difüzyonun mikroskopik uzaysal bir skalada görüntülenmesine olanak sağlar. Hızlı görüntüleme yapılabilmesi özelliği ile fizyolojik hareket artefaktlarını azaltmaktadır. Ancak duyarlılık artefaktlarına, manyetik alan inhomojenitesine, kimyasal şifte hassasiyet mevcut olup görüntü distorsiyonuna yatkınlık oluşabilmektedir. Ayrıca manyetik alan farklılığı gösteren bölgelerde artefatlar gelişebilmektedir.

DTG görüntülemeye daha yüksek sinyal gürültü oranına (SNR) ihtiyaç duyulur. Difüzyon anizotropisinden doğru veriler elde edilebilmesi için SNR değeri 20'nin çok üzerinde bir değer olmalıdır [141]. Ayrıca DTG, beyaz cevherin küçük yolaklarının daha iyi değerlendirilebilmesi amacı ile DAG ile karşılaştırıldığında daha fazla uzaysal çözünürlüğe ihtiyaç duymaktadır. EPI sekanslarında SNR oranı düşüktür. SNR değerini arttırmak için eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğünü azaltmak gereklidir. Ancak bu durum çekim süresinin artmasına ve veri kaybına sebep olabilmektedir. Yüksek Tesla gücü daha hızlı görüntüleme ve yüksek SNR değeri sağlamaktadır. EPI sekansı, 1.5 T'da DTG traktografi için uygun SNR ve yeterli uzaysal çözünürlük sağlayabilmektedir [141, 142].

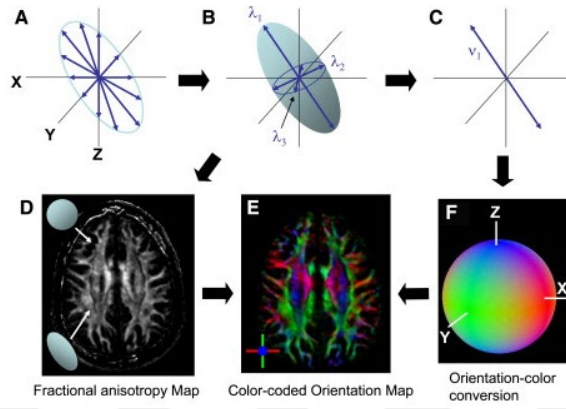
FA değerinin doğru olarak elde edilebilmesi için SNR değerinin en az 10/1 olması gerekmektedir. Tensor değerinin hesaplanabilmesi için ise 6'sı ayrı yönlerde yer alan en az 7 ölçüm yapılmalıdır. Önceden belirlenen b değerlerinde ölçüm yapılmakta olup son ölçüm difüzyonun etkilerinin ortadan kaldırıldığı b=0 durumunda gerçekleşmelidir. Yön sayısının artırıldığı durumlarda daha simetrik tensörlerin hesaplanmasına ve gürültünün azalmasına olanak sağlanır.

DTG ve traktografi kalitesini etkileyebilecek diğer faktörler "b" değeri (difüzyon faktörü) ve difüzyon rgradyentlerinin uygulandığı 3 boyutlu uzaysal konumdaki yön sayısıdır. 1000 sn/mm² b değeri klinik DAG uygulamalarında standartlaşmıştır.

2.2.2.5 Elde edilen dataların değerlendirilmesi

Difüzyon tensor verileri çok sayıda bilgi içermekte olup verileri görüntüleyebilmek amacıyla çok sayıda yöntem önerilmiş ve kullanılmaktadır. Ancak temel olarak kullanılmakta olan yöntem renk kodlu görüntülemedir (color encoded images). Renk kodlu görüntülemeye primer eigen vektörün x,y,z yönündeki her 3 dikey aks üzerine yansımaları (sağ-sol, antero-posterior ve kranio-kaudal) farklı renk bileşenleri ile kodlanır ve kırmızı-mavi-yeşil renk skalasındaki renklerden biri ile eşleştirilir. FA değeri rengin parlaklığını belirlemektedir. En yaygın kullanılan kodlama şemasında sol-sağ doğrultusu kırmızı renk ile antero-posterior boyut yeşil ile ve kranio-kaudal doğrultu mavi renk ile gösterilmektedir. Bu kodlama işlemi ile tek bir serebral hemisferde kortikal bölgelerin anterior ve posterior

kısımları arasında uzanım gösterdiği için geniş assosiasyon yolları genellikle yeşil renk ile, superior kortikal bölgeleri inferior kortikal alanlar ile birleştiren projeksiyon yolları mavi renk ile ve her iki hemisfer arasında sağ sol oryantasyonunu gösteren komissural lifler kırmızı renk ile kodlanmaktadır. Ancak DTG ile liflerin tek bir oryantasyonu boyunca anterograd ve retrograd aksonal yönler ayırt edilemez.



Şekil 4. Difüzyon tensörünün renk kodlu görüntüsü

2.2.2.6 Traktografi

DTG ile elde edilen veriler ışığında dokularda difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğu belirlenebilmekte, ölçüm yapılan alandaki beyaz cevher yollarının yönü ile ilgili değerlendirme yapılabilmektedir. Traktografi işlemi difüzyon tensor verilerinin yolların dağılımını gösterecek şekilde 3 boyutlu şekil ile gösterilmesidir. Vokseller arasındaki bağlantılar özel grafi teknikleri kullanılarak beyaz cevher yollarının beyin görüntüleri üzerindeki 3 boyutlu uzanımı traktografi şeklinde gösterilebilmektedir.

Fiber traktografi temel olarak 2 yöntem ile oluşturulmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan yöntem çizgi izlem algoritmasıdır. Burada komşu voksellerdeki lokal tensor değişiklikleri izlenir. Komşu piksellerde kıvrımlar yaratır ve gürültü minimuma düşürülür. Bu yöntemde tespit edilen bir başlangıç noktasından başlayan ve difüzyon elipsoidinin uzandığı yönde devam eden çizgisel bir model oluşturulur. Farklı bir voksele geçildiğinde çizginin takip ettiği yeni vokselle için hesaplanmış difüzyon elipsoidinin uzanım yönü takip

edilir. Sonuç olarak beyaz cevher yolaklarının seçilen başlangıç noktasından itibaren hangi yönde ilerlediği 3 boyutlu şekilde oluşturabilir. Bu algoritma FACT (fiber assignment by continuous tracking) olarak bilinir ve klinik bulgular ile doğruluğu onaylanmış ilk traktografi algoritmasıdır (90). İşlem esnasında her yeni voksele geçildiğinde rota sonlandırma kriterleri kontrol edilir ve bu kriterlerden en önemlisi FA değeridir. Eğer FA değeri 0,2 'den düşük ise işlem sonlandırır çünkü difüzyon izotropik difüzyona yaklaşmıştır ve ilerleme yönünü belirleyecek vektör çizilemez. Gri cevher FA değerleri ortalama 0,1-0,2 arasında değiştiği için gri cevher düzeyinde de rota sonlandırılır. Bu nedenle tipik FA sınır değeri 0,2' dir. Bir diğer sonlandırma kriteri ise birbirini izleyen iki vektör arasındaki açının 45 dereceyi aşmasıdır. Beyaz cevher yolaklarının kesiştiği, ayrıldığı veya birleştiği noktalarda traktografi işleminin doğru yönde sürdürülebilmesi zorlaşmaktadır. Çünkü farklı yönlere uzanan yolakları barındıran tek bir vokselde anizotropi planar bir hal almakta ve vektör küçülmektedir.

2.2.2.7 Region of interest (ROI) analizleri

DTG verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında elle çizilen “ilgili alan” (ROI) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine ve diğer inceleme yapılmayacak alanların karşılaştırmanın dışında bırakılması esasına dayanır. Çalışma öncesinde incelenecek alan ile ilgili varsayım oluşturulmalı ve bu bölge üzerinde çalışılmalıdır. Ancak bu yöntemin kısıtlamaları mevcuttur. Kısıtlamalardan en önemlisi incelenecek alan çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebileceği; hatta aynı araştırmacının ayrı zamanlarda aynı alanı ayrı biçimde çizebileceğidir. Ayrıca, ardışık kesitler üzerine yapılan ROI çizimleri çok zaman almakta, aynı hasta grubunda çok sayıda alanın karşılaştırılması durumlarında ya da yüksek sayıda hasta içeren olgu gruplarında çizimleri yapmak zorlaşmaktadır. Yalnızca varsayımda belirtilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıtlamalarından biridir, bu yöntemle tüm beyin üzerinde çalışmak olası değildir.

ROI yöntemi difüzyon tensör verilerini değerlendiren herhangi bir iş istasyonunda yapılabilir. ROI yöntemi ile ölçüm yapılacak ilgili bölgenin anizotropi ve ADC değerleri ve diğer DTG parametre değerleri hakkında bilgi elde edilebilmektedir.

2.2.2.8 İnsan beyninin beyaz cevher anatomisi

DTG, insan beyninin beyaz cevher miroyapısının gösterilmesinde üstün bir yöntemdir. Kovansiyonel MR görüntülemeye beyaz cevher homojen bir görüntü olarak karşımıza çıkmakta, DTG' de ise beyaz cevher yolağındaki anizotropinin büyüklüğü ve beyaz cevher yolağı içerisindeki liflerin oryantasyonu esas alınarak beyaz cevher yolakları ayırt edilebilmektedir.

Serebral hemisferin beyaz cevher yolakları 3 başlık altında sınıflandırılabilir:

1. Asosiasyon: Aynı hemisfer içerisinde iki kortikal bölge arasında bağlantı sağlar. (singulum, superior ve inferior oksipitofrontal fasikulus uncinat fasikulus, superior (arkuat) ve inferior longitudinal (oksipitotemporal fasikulus)
2. Projeksiyon: Kortikal alanları derin nukleuslar ile talamus, serebellum ve beyin sapı gibi subkortikal alanlar ile sağlar. Efferent (kortikofugal) ve afferent (kortikopedal) projeksiyon lifleri mevcuttur. (Kortikospinal, korikobulbar, kortikopontin, genikulokalkarin (optik) traktlar ve akustik radyasyon)
3. Komissural: Her iki hemisferin benzer kortikal yapıları arasında bağlantı sağlar. (korpus kallozum, tektal komissur, anterior komissur)

1-Assosiasyon lifleri

Cingulum (CG): Korpus kallozum rostum bölümü anteroinferior kısmından başlayıp singulat girus ve tüm korpus kallozum boyunca uzanım göstererek parahipokampal bölge ve inkusta sonlanım gösterir. Frontal, temporal ve parietal lob bağlantısını sağlar.

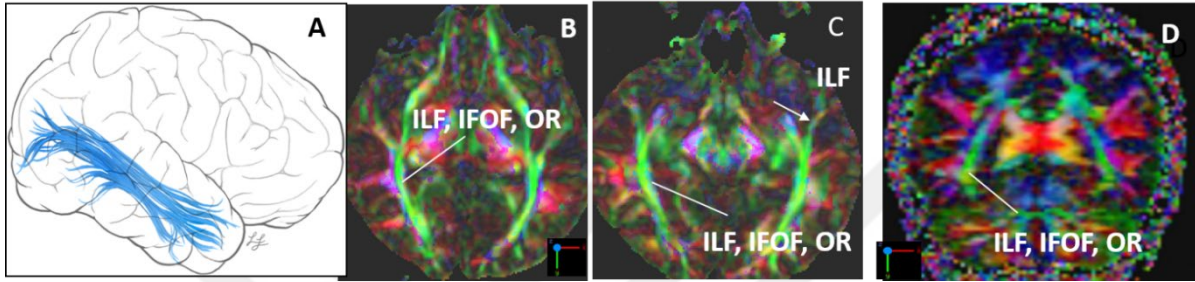
Superior oksipito-frontal fasikulus (SFOF-subkallozal fasikulus): Singulumun hemen altında yer alarak oksipital lob ile frontal lob arası bağlantıyı sağlar.

İnferior oksipito-frontal fasikulus (IFOF): Kaudat nukleus üzerinden, korpus kallozum ventralinde ve korona radiata medialinde seyir göstermektedir.

Uncinat fasikül (UF): Orbital ve inferior frontal girusu anterior temporal loba bağlar.

Superior longitudinal faskikül (SLF-arkuat): En büyük assosiasyon lifidir. Frontal lob korteksini, parietal, temporal ve oksipital lob korteksine bağlar.

İnferior longitudinal fasikül (ILF-oksipitotemporal): Temporal ve oksipital lob korteksleri arasında bağlantı sağlar.



Şekil 5. ILF çizimde (A), axial (B, C) ve koronal (D) DTG'de gösterimi

2-Projeksiyon lifleri

Kortikobulbar, kortikospinal ve kortikopontin traktlar: Kortikospinal ve kortikobulbar traktlar motor korteksin beyin sapı ve spinal kord ile bağlantısını sağlayan majör efferent projeksiyon lifleridir. Kortikospinal lifler korona radiatadan başlar, internal kapsül posterior bacağından geçerek serebral pedinküle ve spinal korda ilerler.

Korona radiata: Superiorda sentrum ovale ve inferiorda internal kapsül ile devam eden projeksiyon lifidir.

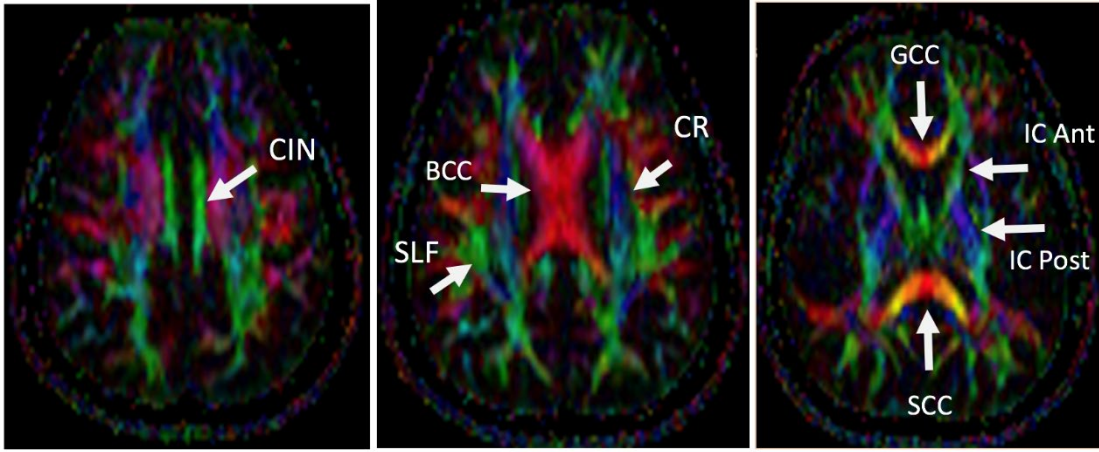
İnernal kapsül: Anterior bacağı lentiform nukleus ve caudat nukleus baş kesimi arasında, posterior bacağı ise lentiform nukleus ve talamus arasında yer alır. Talamokortikal ve frontopontin fibriller anterior bacağından, kortikospinal, kortikobulbar ve kortikopontin fibriller posterior bacağından geçiş gösterir.

Genikulokalkarin trakt (optik radyasyon): Lateral genikulat nukleusu oksipital bölgede görme merkezine bağlar. İnferior lifleri kalkarin kortekste sonlanır.

3-Komissural lifler

Korpus kallozum: Her iki hemisferdeki eş kortikal alanları bağlayarak her iki hemisfer arasındaki iletişimi sağlayan en büyük beyaz cevher lif ağıdır.

Anterior komissur: Anterior lifleri olfaktor bulbus ve olfaktor nukleus arasında, posterior lifleri orta ve inferior temporal girus arasında bağlantı sağlamaktadır.



Şekil 6. Asosiasyon (yeşil), projeksiyon (mavi) ve komissural (kırmızı) yolların traktografi ile gösterilmesi. CIN (singulum), SLF (superior longitudinal fasikulus), CR (korona radiata), BCC (body korpus kallozum), GCC (genu korpus kallozum), SCC (splenium korpus kallozum), IC Ant (internal kapsül anterior bacağı), IC Post (internal kapsül posterior bacağı)

2.2.3. Bipolar bozukluk hastalarında DTG bulguları

Difüzyon görüntüleme ilkeleri, dokulardaki su moleküllerinin hareketinin ölçülmesine dayanır. Serbest su genellikle izotropik bir şekilde her yöne eşit olarak hareket eder. Bununla birlikte, su moleküllerinin hareketi kısıtlandığında, tercihli yönler alınır ve sonuç olarak hareket anizotropik hale gelir. Bu nedenle, beyindeki su hareketliliği, beyaz cevher (BC) gibi kompakt dokuda belirgin şekilde azalır, gri maddede daha az oranda azalır ve beyin omurilik sıvısında neredeyse serbesttir. Normal beyin yapısını değiştiren patolojik süreçler su hareketini etkilemekte ve dolayısıyla ortaya çıkan difüzyon indekslerini değiştirmektedir.

Fraksiyonel Anizotropi (FA), miyelinasyon, aksonal yoğunluk, aksonal kalibre ve lif koheransındaki yapısal farklılıklara duyarlı olduğu bilinmektedir. Mean Diffusivity (MD) membran yoğunluğunun ters bir ölçüsüdür ve hücresellige, ödem ve nekroze duyarlıdır. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) aksonal mikroyapıya daha duyarlıdır, suyun difüzyonun yönünü gösteren axiller difüzyon (AD) aksonal parçalanma, filamentlerin birikmesi ve mikrotübül düzenlemesinde ki bozulma ve ekstraselüler mesafenin genişlemesinden etkilenir ve Radial Difüzyon (RD), miyelin kılıflarının bütünlüğünü ve derecesini yansıtır.

Şimdiye kadar yapılmış morfometrik çalışmalar, BB'li hastaların üçüncü ve lateral ventriküllerde genişleme; orbital ve medial prefrontal korteks, ventral striatum ve mezotemporal korteksin gri madde hacimlerinde azalma ve amigdalada genişleme bulgularını göstermiştir. Bu tür nöroanatomik değişiklikler, tekrarlayan epizotlar yaşayan hastalarda daha belirgin olma eğilimindedir. Nöropatolojik bulgularla ilgili olarak, son veriler nöroplastisitedeki, özellikle hücre dayanıklılığı ve bağlantısındaki değişikliklerin BB ile ilişkili ana bulgular olduğunu göstermektedir. [143]

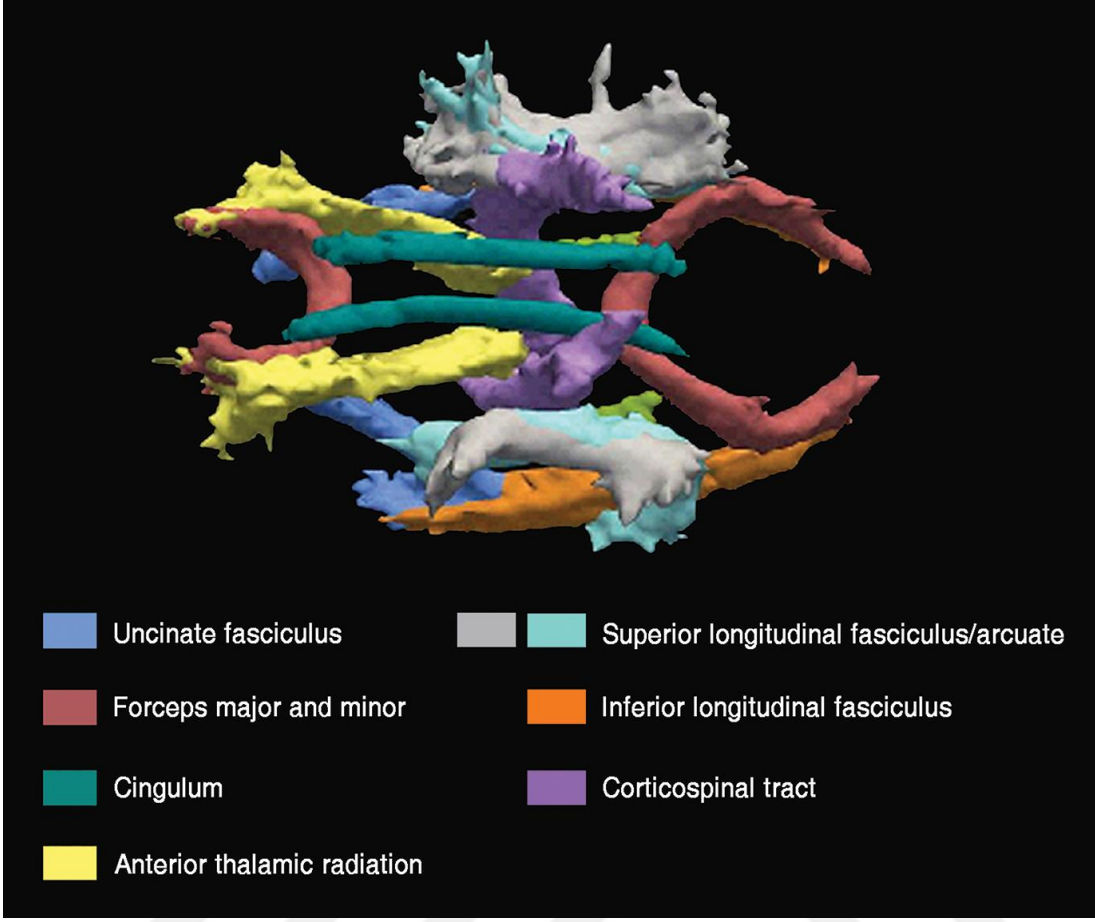
Fronto-limbik beyaz cevher anomalilerinin, bipolar bozukluğun patofizyolojisinin kalbinde yer aldığı varsayılmaktadır; Bununla birlikte, difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışmaları heterojen sonuçlar bildirmiştir ve klinik heterojenitenin gözlemlenen farklılıklar ile nasıl ilişkili olduğu henüz açık değildir [144].

Çeşitli beyin bölgelerinde grup farklılıkları bildirildiğinden bu yana son nörogörüntüleme araştırmaları BB semptomatolojisinin, duyarlı beyin bölgeleri arasındaki atipik bir fonksiyonel ve anatomik bağlantıyla ne ölçüde ilişkili olabileceğini değerlendirmek için bağlantı ağlarına odaklanmaya başlamıştır [145]. Önemli bir psikoradyoloji tekniği olan DTG bu bağlantının altyapısını oluşturan beyaz madde yollarını araştırabilmeyi sağlamaktadır. DTG su moleküllerinin difüzyonunu haritalandırır ve hesaplanan fraksiyonel anizotropi (FA) miktarı, nöronal lif yollarının yönü ve tutarlılığı hakkında da bilgi sağlar [146].

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) traktografisi, nöral dokudaki suyun difüzyonunu ölçerek beyaz cevher yollarının bütünlüğünü in vivo olarak benzersiz bir şekilde inceleyebilir. Difüzyon verilerini analiz etmek için özel olarak geliştirilmiş olan tract-based spatial statistics (TBSS) tekniği, Her bir katılımcının FA verilerini ortalama iskelete yansıtarak, normal Voksel tabanlı analizlerden kaynaklanabilecek yanlış hizalama sorunlarını en aza indirerek ve muhtemelen TBSS'yi beyaz madde anormalliklerini tespit etmek için daha doğru bir teknik haline getirmektedir [147].

Bipolar Hastalığın nöral modelleri, Bipolar bozukluğun duygudurum semptomlarının ortaya çıkmasında fronto-limbik bağlantısızlığın rolünü düşündürmektedir [11, 148]. Aslında, ilk DTI çalışmaları limbik yollardaki değişiklikleri tanımlarken [149-151], ardından korpus kallozum [146, 152-156] ve korona radiata [157] gibi limbik olmayan bölgelerde BC değişiklikleri bildiren çok sayıda çalışma izlemiştir. Tüm beyin verilerine dayanan meta-analizler, parahipokampal girus, subgenual singulat korteks [158], temporo-parietal bileşke ve cingulum [159] yakınında BB'li hastalarda daha düşük fraksiyonel anizotropi (FA) ortaya koymuştur.

Duarte ve arkadaşları tarafından yapılan, Bipolar bozukluğu olan kişilerde BC değişikliklerini tanımlayan 18 yayınlanmış DTI çalışmasının incelendiği bir derlemede bulgular assosiyasyon, kommisural ve projeksiyon yolları olarak gruplandırılmış ve en sık bildirilen yolaklar derlenmiştir (*Resim-1*).



Resim 1. Difüzyon Tensör Görüntüleme Azalmış Fraksiyonel Anizotropi Bulgularına Dayanan Beyaz Cevher Yollarının Canlandırılması (Duarte ve ark,2016)

Komissural yollarda birçok çalışma KK'da azalmış FA değeri bildirirken, assosiyasyon yollarında ise beş çalışma cingulumda azalmış FA değerleri bulmuştur. Projeksiyon yolları ile ilgili olarak, iki çalışma Anterior Talamik yolda ve bir çalışma kortikospinal yolda azalmış FA bildirmiştir (Tablo-1).

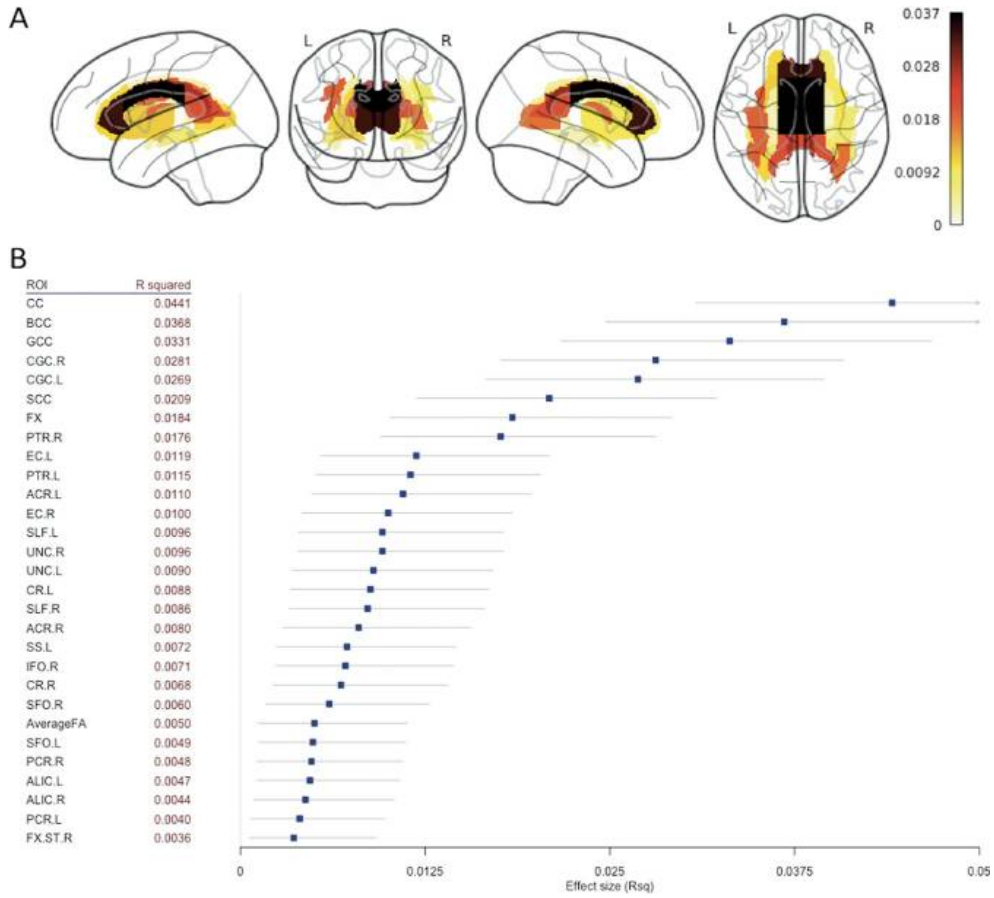
Tablo 1. Difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarında düşük fraksiyonel anizotropi değerlerine sahip beyaz cevher yolları (Duarte ve ark, 2016)

White matter tracts/studies	Main results
Commissural tracts	
Maller	Corpus callosum, fornix
Sarrazin	Corpus callosum
Oertel-Knöchel	Corpus callosum, fornix
Emsell	Corpus callosum
Leow	Corpus callosum
Canales-Rodríguez	Corpus callosum
Ambrosi	Interhemispheric tracts
Benedetti	Corpus callosum
Wang	Corpus callosum
Association tracts	
Maller	Cingulum bundles, superior longitudinal fasciculi, inferior longitudinal fasciculi, fronto-occipital fasciculi, uncinate fasciculi
Sarrazin	Cingulum, arcuate fasciculus
Emsell	Cingulum
Ambrosi	Uncinate, inferior fronto-occipital, inferior longitudinal, superior longitudinal fasciculi
Canales-Rodríguez	Cingulum bundle, superior fronto-occipital fasciculus
Zanetti	Prefrontal-limbic-striatal white matter, inferior fronto-occipital, inferior longitudinal, superior longitudinal fasciculi
Versace	Uncinate fasciculus
Wang	Cingulum
Bruno	Inferior longitudinal fasciculus
Projection tracts	
Maller	Thalami (not specified)
Canales-Rodríguez	Corona radiata
Benedetti	Corona radiata
Versace	Optic radiation, anterior thalamic radiation
Oertel-Knöchel	Right thalamic radiation
Other tracts	
Torgerson	Corticospinal tract

Yakın zamanda yayımlanan 3033 (1482 hasta ve 1551 kontrol) örneklem ile yapılan çok merkezli bir mega meta analizde mega analiz sonuçlarında bipolar bozuklukta sağlıklı kontrolle göre 43 beyaz cevher yolağından 29 bölgenin FA değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (*Şekil-8*). Her iki analiz için (mega ve meta), en büyük etki büyüklükleri Korpus kollosum (KK) ve cingulum içinde gözlenmiştir. Ayrıca yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi, antikonvülsanlar ve antipsikotik ilaçlar düşük FA ile ilişkili olarak bildirilmiştir [144]. Wise ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde de benzer sonuçlar elde edilmiş kontrollere kıyasla BB olgularda Korpus kollosum, cingulum ve anterior superior longitudinal fasikül içinde azalmış FA değerleri gösterdiği bulunmuştur [160].

Fraksiyonel anizotropinin yüksek kalıtsallık gösterdiği bildirilmiş olup kantitatif fenotip olarak FA ile genom çapında bir ilişki çalışması, bu yolaklarda yer alan genlerin çoğunun, BB için yüksek ailesel risk taşıyan bireylerde FA ile farklı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur [161, 162]. Emsell ve ark. Cingulum, superior longitudinal fasikül, Korpus kallosum splenium ve inferior longitudinal fasikül'un kontrollere ve akrabalara kıyasla hastalarda azalmış FA ve artmış RD ile yönlendirilen hem FA hem de RD için anlamlı grup etkisi gösterirken, daha ileri DTI çalışmaları, internal kapsülün ön dalı, korpus kallozumun genu, inferior longitudinal fasikül, superior longitudinal fasikül ve uncinat fasikül için BB hastalarında ve birinci derece akrabalarında sağlıklı kontrollere kıyasla FA azalması bildirmiştir. [163].

DTG ayrıca hastalık alt tiplerini ayırt etmeye yardımcı olabilir. Foley ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada BB tip I ve II olan bireylerde uncinat fasiküldeki FA değerleri karşılaştırılmış ve bu çalışmada, BB tip I hastalarının BB tip II olanlara göre daha düşük FA değerine sahip olduğu bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada Tip II BB'a kıyasla, arkuat fasikülünün Tip I BB'de FA'de kesin bir düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Bu, teşhis, ilaç tedavisinin planlanması ve prognozun değerlendirilmesi için kilit öneme sahip olabilir [164].



Şekil 7. Mega analiz sonuçları. *A) Bipolar bozukluğu (BD) olan hastalar ile analiz edilen 43 beyaz cevher (WM) yoluna yansıtılan sağlıklı kontroller arasındaki fraksiyonel anizotropi (FA) farklılıklarının etki büyüklükleri. B) Bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında önemli farklılıklar gösteren bölgeler için artan büyüklük sırasına göre sıralanmış, güven aralığı ile R kare (etki büyüklüğü)*

CC:Corpus Collosum, **BCC:**Body of cc, **GCC:**Genu of cc, **SCC:**Splenium of cc, **CGC:**Cingulum, **FX:**forix, **PTR:**posterior thalamic radiation, **EC:**external capsul, **ACR:**anterior corona radiata, **SLF:**Superior Longitudinal Fasciculus, **UNC:**Uncinate fasciculus, **SS:**Sagittal striatum, **IFO:**Inferior fronto-oksipital capsule, **CR:**Corona Radiata, **SFO:**Superior fronto-oksipital fasciculus, **PCR:**Posterior Corona Radiata, **ALIC:**Anterior Limb of internal capsule, **R:**right, **L:**left

Bipolar bozukluk tanısı alan kişilerin yaklaşık %30'u hayatları boyunca en az bir kez intihara teşebbüs etmektedir. Bu tür davranışların riskinin objektif bir değerlendirmesi, bu hasta grubunun bakımı için anahtar önemde olabilir. İntihar girişiminde bulunan BB tanısı almış kişilerde intihar girişiminde bulunmayanlara göre fronto-oksipital fasikül, uncinat fasikül, KK, iç ve dış kapsül, korona radiata ve talamik radyasyonlarda FA azalması gözlenmiştir. [165].

DTG çalışmalarında FA dışındaki MD, RD, AD parameterelerini inceleyen nispeten az sayıda çalışma bulunmakla birlikte yakın zamanda daha çok incelenmeye başlanmıştır. Şimdiye kadarki çalışmalarda BB olan hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyasla sol SLF, KK'da MD; Sol SLF, KK (splenium, genu, body), ILF, SLF, cingulum, corona radiata'da RD; Bilateral SLF, internal kapsül ve corona radiata'da ise AD için anlamlı derecede daha yüksek değerler bildirilmiştir [166-171]. Bununla birlikte internal kapsül'de AD ve KK'da RD değerleri için azalma bildiren birkaç yayında mevcuttur [168, 172].

2.2.4. Psikiyatrik Bozukluklarda DTG Bulguları

Korpus kollozum anormalliklerin şizofreninin etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Pek çok çalışmada şizofreni hastalarında korpus kalozumda ki FA değerlerinde azalma bildirilmiştir [173-176]. FA'daki düşüşler, hastalık süresi ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur [177]. Bu değişikliklerin, korpus kalozumun genüsünden ziyade gövde (body) kısmında daha yaygın olduğu gösterilmiştir [178]. Bu alanda MD ve RD artışı da bulunmuştur [175]. Korpus kalozumdaki yapısal değişiklikler hastalığın ilk atağında bile gösterilmiş, azalmış FA ve artmış RD değerleri bildirilmiştir [179].

Şizofreni hastalarında cingulumda, FA'deki düşüşler [173-176, 180, 181] ve RD [175] artışları literatürde geniş çapta tanımlanmıştır. Dahası, bu beyaz madde yapısındaki değişiklikler ilk psikotik dönem sırasında [182] ve yüksek psikoz riski olan hastalarda da [183] gözlemlenmiştir.

Şizofreni seyriinde SLF'de azalmış FA değerleri görülmektedir [173, 174, 176, 181]. SLF'de RD ve FA değerlerindeki değişiklikler, işitsel halüsinasyonlarla pozitif olarak ilişkili bulunmuştur [184, 185]. Arcuat ve uncinata fasikül için de FA'daki düşüş [173, 176, 181], MD, AD ve RD'deki artışlar rapor edilmiştir [175]. Ayrıca şizofreni hastalarının sağlıklı aile bireylerinin de bu yapıda AD'yi artırdığı bildirilmiştir [186].

İnferior fronto-occipital fasikül'de azalmış FA artmış AD, internal kapsül'de azalmış FA, fornix'te azalmış FA artmış MD, RD, AD ve corona radiata'da azalmış FA artmış AD, RD bildirilen diğer bulgulardır [165]. İlaça dirençli hastaların, antipsikotik tedaviye iyi yanıt veren hastalara kıyasla, birçok beyaz cevher yolağında (corona radiata, korpus kallozum, iç kapsül, superior longitudinal fasikül veya arkuat fasikül) FA değerlerinin azaldığı ortaya çıkmıştır [177, 187].

Son yıllarda, afektif bozuklukları inceleyen difüzyon görüntüleme çalışmalarında artış olsada sonuçlar yetersizdir. Major Depresif Bozukluğu (MDB) olan kişilerin, davranış ve duyguları kontrol ve düzenlemekten sorumlu olan frontal lob ile limbik sistem arasındaki bağlantılarda beyaz madde bütünlüğünde bozulma olduğu bulunmuştur [188]. Şimdiye kadar yapılan MDB olgularında DTG bulgularını inceleyen çalışmalarda KK, internal kapsül, cingulum, SLF, ILF, arkuat fasikül, corona radiata, fornix ve inferior fronto-occipital fasikülde FA azalması bildirilmiştir [189-191]. 2019'da ENIGMA konsorsiyumu, MDB teşhisi konan 1.305 kişiden oluşan DTG'yi içeren büyük bir meta-analiz yayınlamış, FA endeksinde kontrol grubuna kıyasla en büyük değişiklikler korona radiata, korpus kallozum ve dış kapsülde bulunmuş, superior fronto-oksipital fasikül, iç kapsül ve fornikte de lezyonlar görülmüştür. Bu değişiklikler, tekrarlayan epizodları olan hastalarda, 21 yaşından sonra ilk MDB'yi yaşayanlarda ve çalışma sırasında antidepresan ilaç almayan hastalarda daha belirgin gözlemlenmiştir [191].

Obsesif Kompulsif Bozukluk'da KK, internal kapsül ve cingulumda azalmış FA değerleri bulunmuştur [192]. Ayrıca FA'daki azalma da OKB semptomatolojisinin şiddeti ile ilişkili gibi gözükmemektedir [193].

Kazalar, savaşlar veya taciz gibi aşırı travmatik deneyimler travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olarak bilinen anksiyete bozukluğuna yol açabilir. Bireyin günlük işleyişini etkileyen kronik bir hastalıktır ve şiddeti beyindeki beyaz cevherdeki değişikliklere bağlı olabilir [194]. Çocukken cinsel istismara uğrayan yetişkinlerde korpus kallozumda FA azalması ve beyaz madde liflerinin bütünlüğünde azalma olarak yorumlanabilecek artmış MD ve RD gözlenmiştir [195]. Bununla birlikte, TSSB tedavisi gören bir grup polis üzerinde yapılan bir çalışma, sağ uncinat fasikülde FA azalması bulmuştur. Bu aynı zamanda bu hastalarda daha fazla anksiyete semptomları ile ilişkili bulunmuştur [196]. Travma sonrası

stres bozukluğu aynı zamanda inferior longitudinal fasikül, superior longitudinal fasikül ve cingulumda azalmış FA ile bağlantılı bulunmuştur [194, 197]. İlginç bir şekilde, beyaz maddedeki değişiklikler, özellikle limbik sistemi bağlayan yapılar (forniks, cingulum ve fronto-okspital yollar), anoreksi tanısı konan hastalarda da tanımlanmıştır [198]. Ne yazık ki, araştırmanın sonuçları hala belirsizdir ve tarif edilen değişikliklerin hastalık sürecinin birincil mi yoksa ikincil parçaları mı olduğu bilinmemektedir.

2.3. Bipolar Bozukluk ve Retina

2.3.1. Retina pencesine temel bakış

Vizüel yolak nörodejeneratif hastalıklarda yapılan pek çok araştırmanın ilgi odağı olmaktadır. Vizüel yolağın anatomik olarak ilk parçası olan retinanın in vivo incelenmesi MSS'nde gözlenen dejeneratif süreçlerin erken tanısında umut vaat eden bir yöntem olarak görülmektedir.

2.3.1.1. Retina; beyne açılan pencere

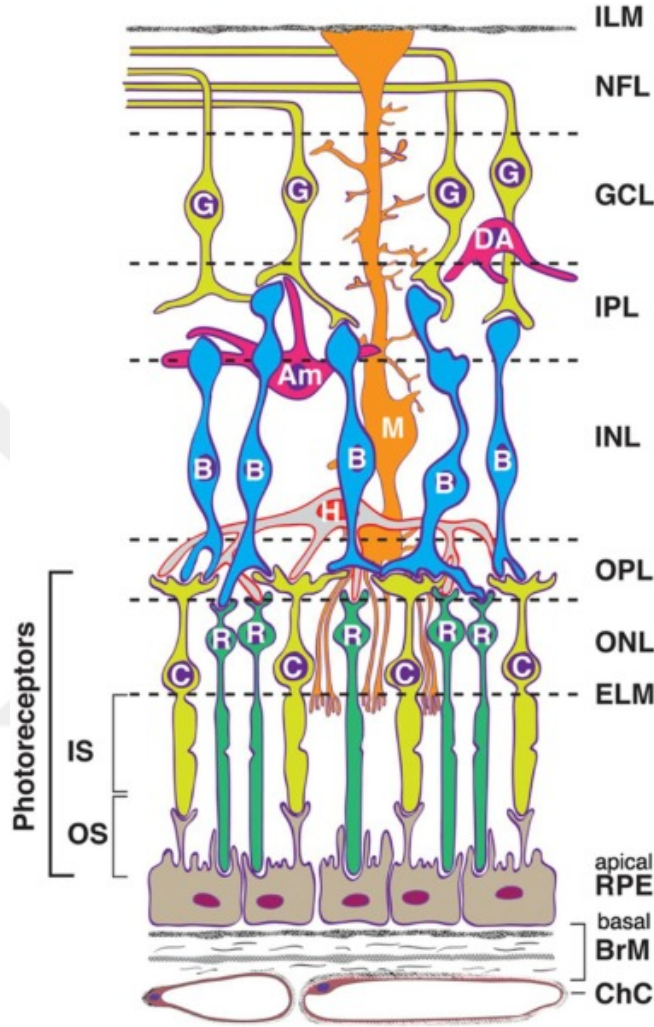
Sendromların ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının biyobelirteçleri tipik olarak beyin yapısı veya işlevinin özelliklerini içerir. Retinadaki sinir aksonları lateral genikulat nukleus, mezensefalon, pretektum ve hipotalamus gibi pek çok beyin bölgesiyle sinaps yapmaktadır. Bu nedenle retina, MSS nin bir uzantısı olarak görülmekte ve pek çok araştırmacı tarafından da “beyne açılan pencere” olarak nitelendirilmektedir [3, 199]. Retina, embriyonik gelişimde beyin ile aynı dokudan büyür ve iki yapı, nöronlar, glial hücreler, benzer nörotransmitterler ve reseptör tipleri ve katmanlı bir mimari gibi birçok özelliği paylaşır [200].

Beyin bozuklukları olarak kabul edilen ve multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, Huntington hastalığı, travmatik beyin hasarı, şizofreni, otizm, duygudurum bozuklukları, dikkat eksiklik hiperaktivite bozukluğu ve anoreksiya nervoza dahil olmak üzere önemli retina değişikliklerinin bildirildiği çok çeşitli durumlar vardır. Bu koşulların birçoğunda, bir yapıdaki değişimin kapsamı diğerindeki

değişim derecesiyle önemli ölçüde ilişkilidir. Bu, retina indekslerinin potansiyel olarak bu bozukluklar için bir biyobelirteç görevi görebileceğini göstermektedir.

2.3.1.2. Retina'nın temel yapısı

Retina çeşitli nöron tipleri, nöronal aktiviteyi destekleyen hücreler (örneğin glial hücreler), vaskülatör ve erken görmeyi kolaylaştıran anahtar epitelinden oluşur. Retina hücre tiplerinin ve diğer yapıların şematik çizimi resim-2'de gösterilmektedir. Birinci nöral katman, fotoreseptörler, pigment üretimi, atık giderme ve retina pigment epitelinden (RPE) diğer işlevler için destek alır ve vasküler beslenme koroid (nöral retina ve sklera arasında yer alır). Bruch zarı, koroidin en iç katmanını temsil eden 5 katmanlı bir yapıdır ve ayrıca retina ile vaskülatör arasında maddelerin transferini içeren bir dizi önemli görevde rol oynar. Fotoreseptör tabakası iki nöral hücre tipinden oluşur (esas olarak düşük ışıktaki görüş içeren çubuklar ve gündüz koşullarında öncelikli olarak renkli ve yüksek keskinlikli görüşle ilgili koniler). Fotoreseptörlerin iç ve dış segment olmak üzere iki özel distal katmanı vardır. İç bölüm yoğun bir şekilde mitokondri ile doludur. Dış bölüm, fotonları emen bir protein olan opsin içeren disk zarlarını içerir. Opsin, rodopsin oluşturmak için çubuklardaki pigment ile ve trikromatik retinadaki spektral olarak farklı üç koni tipine maksimum düzeyde ayarlanmış fotopsinler oluşturmak için farklı ışık dalga boylarına maksimum yanıt veren konilerdeki pigmentlerle birleştirilir. Karanlıkta, fotoreseptörler sürekli olarak aktiftir (depolarize). Bu aktivite genellikle karanlık akım olarak adlandırılır. Işığın emilmesi, fototransdüksiyonu başlatan bir g-protein kademesinin sonucu olarak, fotoreseptör hiperpolarizasyonunu ve glutamat salınımında fotoreseptörler ve bipolar hücreler arasındaki sinapsa bir azalmayı sağlayan karmaşık bir dizi kimyasal değişikliğe yol açar. Bu süreç, ON (yani merkez üstü, çevresel olmayan) bipolar hücrelerin depolarizasyonuna ve OFF (yani merkez dışı, çevresel) bipolar hücrelerin hiperpolarizasyonuna yol açar.



Resim 2. Retina hücre tipleri ve katmanlarının gösterimi.

Hücreler: RPE, retina pigment epiteli (fotoreseptörlere destek); C, koni fotoreseptör; R, çubuk fotoreseptör; H, yatay hücre; B, bipolar hücre; M, Müller hücresi (radyal glial hücre); Am, amacrin hücresi; DA, yer değiştirmiş amacrin hücresi; G, ganglion hücresi (çıkış nöronu). **Müller hücreleri (M)** ELM'yi oluşturur ve ayak süreçleri kısmen ILM'yi oluşturur. **Katmanlar:** ChC, choriocapillaris (RPE ve fotoreseptörler için kılcal yatak); BrM, Bruch membranı (damar duvarı ve RPE substratı); ELM, dış sınırlayıcı membran (bağlantı kompleksleri); ONL, dış nükleer tabaka; OPL, dış pleksiform katman (sinapslar); INL, iç nükleer tabaka; IPL, iç pleksiform tabaka (ganglion hücre dendritleri, bipolar hücre aksonları ve amacrin hücreleri içerir); GCL, ganglion hücre (gövde) katmanı; NFL, sinir lifi tabakası (ganglion hücre aksonları); ILM, iç sınırlayıcı membran. (Zheng ve ark, 2012)

Fotoreseptörlerin hücre gövdelerini içeren retina tabakası, dış nükleer tabaka (ONL) olarak adlandırılır. Fotoreseptörlerin akson terminalleri, bipolar hücrelerin dendritleri üzerine sinaps yapar. Bu nöropil tabakası, dış pleksiform tabaka (OPL) olarak bilinir. OPL'nin aktivitesinin daha fazla modüle edilmesi, aynı zamanda fotoreseptörlere yanal olarak baskılayıcı geribildirim sağlayan yatay hücrelerin yanal bağlantılarıdır. Bu seviyedeki aktivite, Müller hücrelerine (sinir fonksiyonunu destekleyen ve kolaylaştırabilen bir glial hücre formu) ve bipolar ve ganglion hücre aktivitesini etkileyen inhibitör internöronlar olarak işlev gören amakrin hücrelerine ek olarak bipolar ve yatay hücrelerin hücre gövdelerini içeren iç nükleer tabakaya (INL) yayılır.

Bipolar hücrelerin aksonları, amakrin hücrelerinin nöritik süreçleri ve retina ganglion hücrelerinin dendritleri bir sonraki katmanı, iç pleksiform tabakayı (IPL) oluşturur. IPL'de girdi alan ve OPL'de sona eren bir hücre tipi, interleksiform hücre olarak bilinir. Bu hücre tipinin işlevi, bu noktada diğer retina hücre tiplerine göre daha az anlaşılmıştır. IPL'den sinyal, ganglion hücre tabakası (GCL) olarak adlandırılan retinal gangliyon hücrelerine yayılır. Her ganglion hücresi, gözün vitreoretinal yüzeyi boyunca hareket eden tek bir çıkış aksonu gönderir. Her ganglion hücresi, gözün vitreoretinal yüzeyi boyunca hareket eden tek bir çıkış aksonu gönderir. Bu aksonların demeti, retina sinir lifi tabakası (RNFL) olarak bilinir. RNFL tabakası demetleri genellikle retinada miyelinsizdir, ancak optik sinir başında tek bir çıktı oluşturmak üzere birleşerek bir miyelin kılıfı kazanır ve talamusun lateral genikülat çekirdeğinde (LGN) sinaps yapan optik sinirin başlangıcını oluşturur. RNFL, iç sınırlayıcı membran (ILM) ile vitröz katmandan (iç göz küresinin jeli) korunur.

Bu katmanlara ek olarak, yüz yüze görüntülediği şekliyle retina içindeki çeşitli coğrafi bölgeler özellikle önemlidir. Retinanın fonksiyonel merkezi olan makula en yüksek keskinlik görüşünden sorumlu bölgeyi içerir. Makula ayrıca, retinanın daha periferal alanlarına göre daha yüksek bir koni yoğunluğuna sahip olduğu için en zengin renk deneyimine yol açar. OKT'de, makula kalınlığı tipik olarak ILM ile RPE arasındaki mesafe olarak ölçülür. Makula içinde fovea, en yüksek görme keskinliğini kolaylaştıran daha fazla uzmanlaşma sağlar. Koni yoğunluğu burada en yüksektir ve neredeyse hiç çubuk yoktur. Çoğu insanda, fovea, iç retina nöronları, fotoreseptör girdilerine göre radyal olarak yer değiştirdiğinden retina kalınlığında bir çöküntü ile karakterize edilir ve fotonlar için iç retina

nöronlarından saçılma olmadan en yüksek keskinlik görüntüsünü oluşturmaları için net bir yol sağlar. İnsanların çoğunda (ancak hepsinde değil), fovea retina dolaşımının özellikle avasküler bir bölgesidir (foveal avasküler bölge, FAZ olarak adlandırılır). Böylece kan damarları tarafından engellenmeyerek yüksek görme keskinliğini kolaylaştırdığına inanılmaktadır. Dikkate değer bir diğer coğrafi bölge ise, optik sinir başı veya optik disk olarak adlandırılan, RSLT'nin gözden çıktığı bölgedir. Bu konumda çubuk veya koni olmadığından, burası aynı zamanda yerel kör noktanın alanıdır. Optik diskin merkezi, toplayıcı sinir liflerinin çökmesini içeren optik çanak olarak bilinen bir çukurdur. Kupa-disk oranı nöro-oftalmolojide önemli bir değişkendir. 0.3'lük normal bir orana sahiptir, ancak göz hastalığı (örneğin, glokom) ya da beyin hastalıklarında (örneğin şizofreni) bu oran artabilir[2].

Kan, iki baskın dolaşım havuzundan retinaya sağlanır. Optik sinirin merkezinde bulunan merkezi retina arterinden iç retina katmanlarına girilir. Bu sistem, retina endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını koruyan fenestre olmayan bir damar ağı yoluyla bir kan retina bariyeri (BRB) ile ilişkilidir. Fotoreseptörlerin arkasında ikinci bir dolaşım kaynağı bulunur ve buna koroid denir. Bu bölge yüksek oranda perfüze edilir ve metabolitlerin ve oksijenin büyük kısmını retinaya, özellikle metabolik olarak oldukça aktif olan bitişik fotoreseptörlere verir. Koroidal damarlar, oksijen ve besin değişimini mümkün kılan yüksek derecede pencerelidir, ancak bir (ikinci) BRB, RPE hücreleri ve Bruch membranı tarafından oluşturulan bariyer arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri tarafından korunur [201, 202]. Retinadaki mikro sirkülasyon, iki sirkülasyon havuzunda benzerlikleri ve dikkate değer farklılıkları paylaşan retinal arteriyoller, kılcal damarlar ve venüller aracılığıyla gerçekleştirilir. Her dolaşım havuzu, hipertansiyon dahil birçok sistemik değişikliğe ve aynı zamanda nöropsikiyatrik hastalıklara duyarlıdır [201].

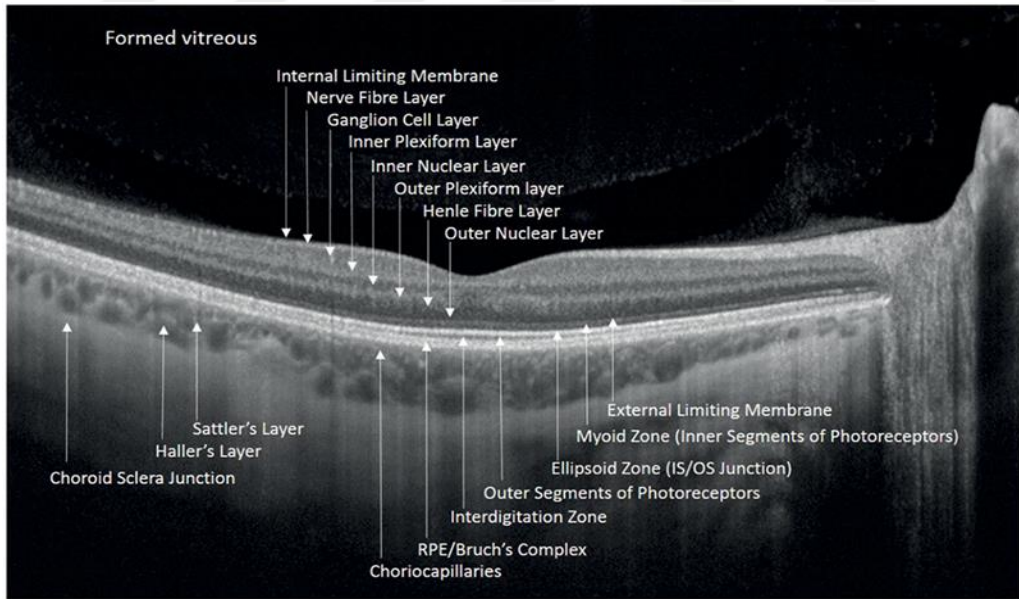
Retina ayrıca beyinden nöral girdi alır. Bu retinopetal (veya santrifüj veya efferent) nöronlar, optik sinir demeti yoluyla beyinden retinaya girer ve retina hücrelerinin tepkilerini modüle eder. İnsanlarda, diğer birçok türe göre daha az retinopetal nöron vardır. Bununla birlikte, retinanın içinde geniş bir dallanma vardır ve bu nedenle retina fonksiyonunun birçok yönünü etkileyebilirler. Bugüne kadar insanlarda bilinen tek retinopetal nöronlar histaminerjik ve serotinerjiktir [203-205].

Retina aktivitesi birden fazla nörotransmitteri içermektedir. İleri beslemeli iletimin birincil modu glutamat yoluyla'dır. Glisin ve GABA, özellikle amakrin hücreleri ile ilgili olarak inhibe edici işlevler göstermektedir. Ayrıca bazı bipolar hücrelerde Glisin reseptörleri bulunur [206]. Pek çok türün yatay hücreleri GABA içerir, ancak primat retinasındaki rolünün kapsamı belirsizdir. Bununla birlikte GABA, insanlarda interleksiform hücre fonksiyonunda rol oynar. Dopamin (DA), yalnızca amakrin hücrelerinin bir alt türü tarafından salınır. Bununla birlikte, DA reseptörleri (hem D1 hem de D2 tipleri) çoğu veya muhtemelen tüm retina hücre tiplerinde bulunur. Retinal DA, amakrin hücreleri tarafından hücre dışı sıvıya salınır ve retinada sinaptik iletim yerine hacim iletimi ile hareket eder. Retinadaki DA'nın önemli bir işlevi, yatay ve diğer hücreleri birleştiren boşluk bağlantılarını zayıflatmaktır [207, 208]. Bu, alıcı alanların boyutunu küçültür [209] ve ilişkili özellikleri gösteren nöronlar arasındaki etkileşimin azalmasına ve boşluğun aydınlık ve karanlık kısımlarının sinyalizasyonuna yol açar, böylece merkez tepkilerini artırır ve çevre tepkilerinin etkilerini azaltır [210]. Genel olarak bu nedenle DA, görsel duyuşal işlemede sinyal-gürültü oranını ve genel olarak gün ışığı koşullarında görmeyi optimize etme işlevi görür [211]. Serotonin ve asetilkolin gibi diğer nörotransmitterler de retinada ve amakrin hücrelerinde bulunur. Histamin içeren hücreler retinada tanımlanmamıştır [212], ancak yukarıda belirtildiği gibi, histamin ve serotonin sırasıyla hipotalamustan ve orta beyinden kaynaklanan nöronlar aracılığıyla retinaya girer ve düzenleyici işlevlere sahiptir.

2.3.2. Optik koherens tomografi (OKT)

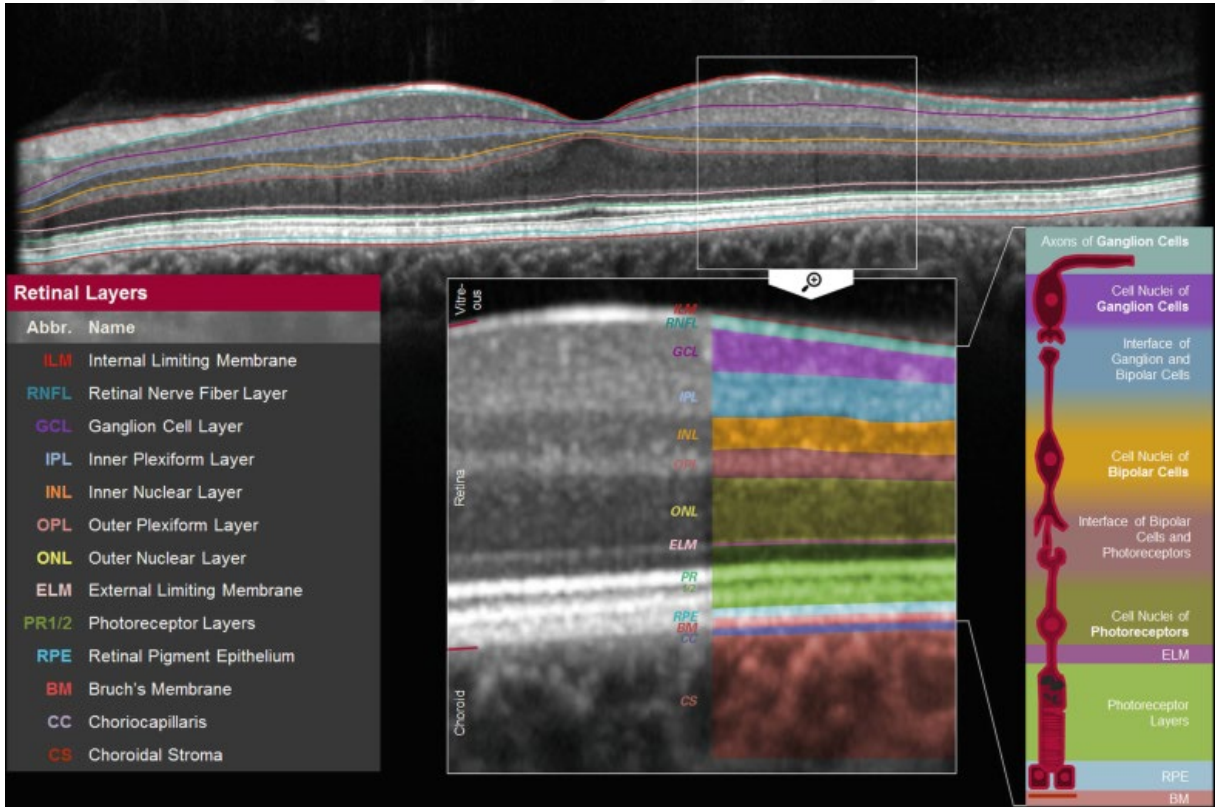
OKT, Işığı geri saçan ve yakın kızılötesi ışığın hem dokuya (ör. Retina) hem de bir referans aynasına yansıtılmasını içeren dokularla düşük koherensli interferometri kullanma yöntemine dayanan bir görüntüleme tekniğidir. Bu kaynaklardan geri yansıyan ışık, sesin ultrason ile görüntü oluşturmak için nasıl kullanıldığına benzer bir şekilde görüntü oluşturmak için kullanılır. Ultrasonografiye benzer şekilde dokuların kesitsel görüntülerini verir, ancak ultrasonografiye kıyasla daha yüksek çözünürlüktedir.

Zaman alanı ve frekans alanı OKT gibi çeşitli OKT biçimleri geliştirilmiştir. Konvansiyonel OKT cihazlarına kıyasla, spektral domain OKT cihazları, daha yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesini sağlayarak 1 mikrometreden küçük alanların bile birbirinden ayırt edilmesini sağlar. Şu anda nöropsikiyatri araştırmalarında en yaygın kullanılan yöntem, bir frekans etki alanı yöntemi olan spektral alan OKT'dir. Bu durumda, referans aynadan geri yansıyan değişmemiş ışık spektrumlarına kıyasla gözden geri yansıyan ışığın spektral frekans bileşimi (yani orijinal spektral frekans profili eksi retina yapıları tarafından emilen) arasındaki farktır. retina katmanlarının görüntülerini yeniden oluşturmak için kullanılır. OKT, dokuyu tipik olarak 5 mikrometre veya daha az aksel çözünürlük ve 15-20 mikron (düzeltilmemiş) yanal çözünürlük ile yaklaşık 2 milimetre derinliğe kadar görselleştirebilir. Tipik bir taramada, her görüntünün retinadaki tek bir noktadan kalın olduğu saniyede 30.000'e yakın A-taraması veya aksel tarama olabilir. A taramalarından elde edilen veriler daha sonra tüm bitişik noktaları içeren retinanın bir görüntüsünü oluşturmak için birleştirilir (B-taraması; resim 2). OKT ayrıca optik sinir çanağı-disk oranının hassas ölçümünü sağlayan zengin hacimsel bilgi sağlar [2].



Resim 3. OKT ile görüntülenen retina tabakaları

İlk olarak MIT'den Huang ve ark. tarafından bulunan bu teknik, sonrasında oftalmoloji başta olmak üzere nöroloji gibi diğer alanlarda da kullanılmaya başlanmıştır [213]. Noninvaziv olması ve bilinen herhangi bir yan etkisinin olmaması nedeniyle kullanımı hızlı bir şekilde yaygınlaşmıştır. Toplam retina kalınlığı, RNFL, GCL, iç pleksiform katman (IPL), iç nükleer katman (INL), dış pleksiform katman (OPL), dış nükleer katman (ONL), fotoreseptör katman (PHRS), iç sınırlayıcı zardan dış sınırlayıcı zara kadar değişen iç retina tabakası (IRL) ve dış sınırlayıcı zardan taban zara kadar değişen dış retina tabakası (ORL) gibi bölgeler hakkında bilgi sağlamaktadır. Nöropsikiyatride de, OKT, makulayı, RNFL'yi, GCL-IPL'nin birleşik kalınlığını ve son zamanlarda INL, ONL, RPE ve koroid gibi katmanları görüntülemek için kullanılmaktadır (resim 3).



Resim 4. Yazılım genelinde kullanılan adlandırma kuralıyla bir retinal OCT taramasının çok katmanlı segmentasyonu (Aumann ve ark, 2019)

2.3.3. OKT ve nörodejeneratif hastalıklar

OKT; Multipl Skleroz (MS), Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, gibi inflamatuvar ve dejeneratif nörolojik hastalıklarda incelenmiş ve yapılan çalışmalarda hastalığın klinik şiddetiyle retinal nöron dejenerasyonunun korelasyon gösterdiği bulunmuştur [214-218]. Bu nedenle OKT ile retinal nöronal kaybın tespit edilmesinin, nörodejenerasyon konusunda fikir verebileceği düşünülmektedir. Daha önce optik nörit atağı öyküsü olmayan MS hastalarında bile erken dönemde RSLT kalınlığında azalma olduğu ve bu incelmenin MRG da saptanan beyin parankimi ve gri madde hacmindeki azalma ile korele olduğu tespit edilmiştir [219]. Ayrıca retina incelmeleri ile beyin hacmi kaybı, görsel fonksiyon değişiklikleri, bilişsel gerileme, fonksiyonel yetersizlik ve hastalığın ilerlemesi arasındaki ilişki birçok nörodejeneratif hastalıkta bildirilmiştir [220-225]. Bunun yanı sıra, MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda GHT, IPT katmanlarında ki incelmenin RNFL incelmelerinden önce gözlemlenebildiği ve RNFL'a kıyasla daha yüksek yapısal-işlevsel korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [226].

2.3.4. Psikiyatrik hastalıklarda OKT

Şizofrenide yapılmış neredeyse tüm çalışmalarda RNFL ve maküla incelmeleri bildirilmiştir [227]. Son kanıtlar ışığında; makula indekslerinin şizofreni hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırmada en hassas veri olabileceği öngörülmektedir. RNFL ve maküla bulgularına ek olarak, son çalışmalar diğer yapıları da araştırmıştır. Son yayınlarda şizofrenide GCL-IPL tabakasının incelendiğini ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda koroid kalınlığının azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte birden fazla bölgede ONL ve ISL incelmeleri gösterilmiş ve bu azalmanın semptom şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. ONL incelmeleri, daha zayıf bilişsel işlev ve daha küçük toplam beyin ve beyaz madde hacmi değerleri ile ilişkili bulunmuştur [2]. Schonfeldt-Lecuona ve arkadaşları INL'de incelmeleri bildirmiş ve ayrıca RSLT incelmelerinin yaygınlığının hastalık süresi ile ters orantılı olduğu bulunmuştur [228]. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada da, şizofreni hastalarında ve birinci derece akrabalarında IPL (ancak RNFL, maküler veya GCL değil) kalınlığında azalma saptanmış olup retina incelmelerinin endofenotip ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [229].

Major depresyon hastalarıyla yapılan çalışmalarda henüz tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Yıldız ve ark.'nın çalışmasında, hastalar ve kontroller arasında OKT parametreleri bakımından herhangi bir fark bulunamamıştır. Bunun yanı sıra Kalenderoğlu ve ark. (2016), tekrarlayan MDB'si olan hastalarda, bir majör depresyon atağı bildirenlerde (ve antidepresan ilaç almayan; yani ilk atak) ve MDB öyküsü olmayan sağlıklı kontrollerde OKT parametrelerini incelemiştir. Her iki MDB grubunda ortalama koroid kalınlığı kontrollere göre daha yüksek olmakla birlikte, koroid kalınlığı, tekrarlayan MDB hastalarına kıyasla ilk atak grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur, bu da potansiyel bir nöroinflamatuvar etkiyi düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, GCL ve IPL hacimlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla her iki MDB grubunda azaldığını bildirmişlerdir; en büyük hacim azalmasını yinelenen MDB grubu göstermiştir, bu da tekrarlayan depresif epizodlarla nöral katmanların progresif incelmesini önermektedir [230]. Ancak çoğu çalışmada retina hücre yapısında anormallikler gözlenmemiştir. Bunun nedeni gözden geçirilen çalışmalarda MDB hasta örneklerinin çoğunun antidepresan ilaç alıyor olması düşünülmüştür. Antidepresanların nöral plastisiteyi arttırmalarından dolayı MDB'de retina dejenerasyonunu azaltması olası gözükmemektedir [2].

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında OKT parametrelerinin incelendiği bir çalışmada RNFL kalınlığı ve GHT, IPT hacimlerinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir [231].

Anoreksiya nervoza (AN) olan bireylerde retina yapısı hakkında şu anda sınırlı veri bulunmaktadır. Bulgular, AN'li bireylerin RNFL incelenmesi [232, 233] ve azalmış ortalama foveal kalınlık [232, 234] gösterdiğini düşündürmektedir. Moschos ve ark. ayrıca merkezi maküla, GCC, koroid ve ORL'de (yani, dış sınırlayıcı membran (ELM) ve RPE arasındaki mesafe) AN olan kadınlarda azalma olduğunu bulmuşlardır [234].

Otizimde yayınlanmış az sayıda çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu konuda yapılmış ilk çalışmada, yüksek işlevli otizmi (HFA) olan denekler, Asperger Sendromlu ve kontrol deneklerine kıyasla azalmış global RNFL kalınlığı bildirilmiştir [235]. Ek olarak, Asperger Sendromlu deneklerde, kontrollere kıyasla RNFL'nin nazal kadranında incelmeye gösterilmiştir. Bu bulguların aksine, Garcia-Medina ve ark. otizm spektrum bozukluğu (OSB) bireylerinde, RNFL 'nin alt, nazal alt ve temporal alt kadranlarında anlamlı şekilde

daha fazla kalınlık gösterdiğini bildirmişlerdir [236]. ASD denekleri ayrıca toplam retina ve toplam iç retina için daha yüksek ortalama foveal ve maküler kalınlık ve ayrıca nörotipik gruba göre daha kalın maküler IPL ve INL ölçümleri sergilediği gösterilmiştir. OSB'deki daha büyük retina kalınlığının parankim büyümesi veya nöroinflamasyonla ilgili nörogelişimsel anormallikleri yansıtabileceği düşünülmektedir [2].

2.3.5. Bipolar hastalarda yapılan oftalmolojik çalışmalar

2.3.5.1. Bipolar bozuklukta OKT Bulguları

BB'ta retina yapısı üzerine yapılan araştırmalar erken evrelerinde olmasına rağmen, çeşitli retina katmanlarında incelenen varlığını düşündürmektedir. Birkaç çalışma BB'da RNFL incelenmesi bulmuştur [4, 5, 7, 237, 238]. Bununla birlikte azalmaların bulunduğu belirli RNFL bölgeleri farklılıklar göstermektedir. Örneğin Mehraban ve ark. inferior, superior ve nazal alanlarda incelenen gözlemlerken, diğer çalışmalar nazal alanlarda azalma olmadığını [237, 238] ve bir çalışmada yalnızca global RNFL'de anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir [5]. Kanıtlar ayrıca, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BB'lu kişilerin maküler GCC [237] ve IPL kalınlığında [238] ve GCL hacminde [5, 7] ve kalınlığında [7, 238] azalma olduğunu göstermektedir. Taranmış kaynak OKT kullanarak, Polo ve ark. Yaptıkları çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında BB'lu bireylerde maküler ve peripapiller GCL + (RNFL'den INL katmanlarına) ve GCL + + (ILM'den INL katmanlarına) ile tam maküler ve peripapiller retina kalınlığında azalma gözlemlenmiştir [7]. Bunun yanı sıra İki çalışmada BB'lu denekler ve sağlıklı kontroller arasında koroid kalınlığında bir fark olmadığı bulunmuştur [5, 7], bu bulgular retina değişikliklerinin nöral katmanlarla sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışma ise BB'lu kişilerde daha fazla INL kalınlığı gözlemlenmiştir [238].

Polo ve ark. tam maküler incelenen ve RSLT incelenen daha uzun hastalık süresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [7]. Bu bulgular retina incelenen Bipolar hastalığın ilerlemesini yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, azalmış GCL hacmi, artmış hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuş, bu da altta yatan bir nörodejeneratif

veya inflamatuvar sürecin önerilmesine yol açmıştır [5]. Fakat, diğer çalışmalardan birinde BB'da hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile GCL kalınlığıyla bir ilişki bildirilmezken [237] bir başkasında ise daha uzun hastalık süresinin daha yüksek GCL kalınlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [238].

2.3.5.2. Bipolar bozuklukta Elektoretinografi bulguları

Bipolar bozuklukta, OKT çalışmalarından bile daha az Elektoretinografi (ERG) çalışması vardır. ERG tarafından ölçülen retina fonksiyonuna odaklanan ilk yayınlanmış çalışma, BB'lu denekler ve sağlıklı kontroller arasında koni işlevinde hiçbir fark bulamamıştır [239]. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan bir çalışma, sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla BH ve şizofreni hastalarından oluşan bir örnekleme daha yüksek b-dalgası gecikmesine ek olarak koni a dalgası ve karışık çubuk koni a ve b dalgası genliğinin azaldığını bulmuştur. Daha da önemlisi, BB ve şizofreni hastaları 0.86 doğrulukla ERG verileri kullanılarak ayırt edilebilirliği bildirilmiş, bu da ERG indekslerinin tanısal belirteçler veya yardımcı olarak kullanılabilmesini düşündürmektedir [240]. Ek olarak, şizofreni veya BB tanısı olan ebeveynlerin çocuklarının ERG verilerinde çubuk işleyişinde anormallikler gözlenmiş, bu da iki bozukluk arasında ortak bir nörogelişimsel yol önerilmesine yol açmıştır [241]. Bu çalışmalar, fERG anomalilerinin BB veya şizofreni için tanı ve risk belirteçlerini yansıtabileceğini gösterse de BB'da koni işleviyle ilgili karışık bulguları açıklığa kavuşturmak ve hastalık özgüllüğünü ve paylaşılan nörogelişimsel risk belirteçlerini yansıtan ilk ERG bulgularının tekrarlanıp çoğaltılamayacağını araştırmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmamız Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No:6.2017/12) ve Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 71306642-050.01.04-9695 karar no ile 24.05.2017 tarihinde onaylanmıştır.

3.1. Katılımcılar

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği veya Haseki EAH Fatih Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nde Bipolar Bozukluk tanısı almış, takip ve tedavisi süren ve çalışmacı tarafından yapılan klinik değerlendirme ile tanıları doğrulanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu için, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak uygun dağılımda ve psikiyatrik görüşmede psikopatoloji saptanmamış olan 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Gönüllülere araştırmanın amacı hakkında bilgi verilerek yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

Hastalar Bemialeem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde değerlendirildi. Katılımcılara Sosyo-Demografik Veri Formu dolduruldu. Young Mani derecelendirme ölçeği puanı 4 ve altı olan, Hamilton depresyon ölçeği puanı 7 ve altı olan ötimik dönemdeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha sonra göz polikliğine yönlendirilen hastaların OKT çekimleri yapılarak sağ makula ve koroid ölçümleri yanı sıra tüm retina katmanları (RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, RPE, IRL, ORL, PHRS) ölçülerek her bir katman için santral, nazal, temporal, up, down kadranları ayrı ayrı değerlendirildi. DTI çekimleri radyoloji ünitesinde randevu planlanarak optimum koşullarda uygulandı. Elde edilen görüntülerden VLPN, OPN, SCN, Retinal hipotalamik trakt, Hipotalamus, SLF, ILF, KK (corpus / splenium / Genu), Cingulum, Unsinat fasikül ve optik radyasyodan FA/ADC/MD/RD değerlerinde ölçümler alındı.

3.1.1. Olguların seçim ölçütleri

3.1.1.1. Dahil olma ölçütleri

1. DSM-5 kriterlerine göre Bipolar Bozukluk tanısı almış olmak
2. Son 2 aydır remisyon döneminde olması, son 2 ayda geçirilmiş manik veya depresif atak öyküsü olmaması
3. Görüşme sırasında uygulanan HAMD <7 , YMDÖ ≤ 4 olması
4. 18-65 yaş arasında olmak
5. Okur yazar olmak
6. Yazılı ve sözlü onam vermiş olmak

3.1.1.2. Dışlama ölçütleri

1. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak
2. Mental retardasyon
3. Oftalmolojik hastalıkların varlığı;
 - a. Yüksek miyopi ($> -6D$)
 - b. Glokom, retina dekolmanı, makula hastalıkları gibi retinal patoloji tanısıyla takibinin yapılması
 - c. Primer oftalmolojik hastalık öyküsü
4. Alkol ve madde bağımlılığı
5. Otoimmün hastalık öyküsünün olması
6. Retinal dejenerasyona sebep olabilecek ileri metabolik hastalık tanısı
7. Bilinç kaybının olduğu kafa travması ve diğer nörolojik bozukluklar
8. Gebelik
9. Halen manik veya depresif nöbeti olan hastalar
10. Gönüllü onam vermeyenler
11. Okur yazar olmayanlar
12. Beden kitle indeksi (BKİ) $<18,5$ kg/m² ve > 30 kg/m² olanlar

3.2. Çalışmada kullanılan gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu

Hastaların yaş, cinsiyet, medeni hali, eğitim ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık başlangıç yaşı, süresi, manik atak ve depresif atak sayısı, hospitalizasyon ve suisid girişimi öyküleri, şu anda kullanmakta oldukları ve geçmişte kullandıkları tedaviler, ek tanıli psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklar, alkol/sigara/madde kullanım durumları, boy ve vücut ağırlıkları gibi klinik değişkenleri içeren tarafımızca hazırlanan sosyodemografik ve klinik veriler formu tüm katılımcılara uygulandı.

Hastaların BKİ vücut ağırlıkları boy uzunluğunun metrekaresine bölünerek excel dosyasında otomatik formülasyonla hesaplanmıştır.

3.2.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği Hamilton tarafından 1960 yılında depresyon tanısı alan hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek ve takip amacıyla geliştirilen görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir [242]. Hamilton tarafından 17 maddeli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı maddeler eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, özyıkım, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete alt grupları bulunmaktadır. Ölçeğin türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır [243].

3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

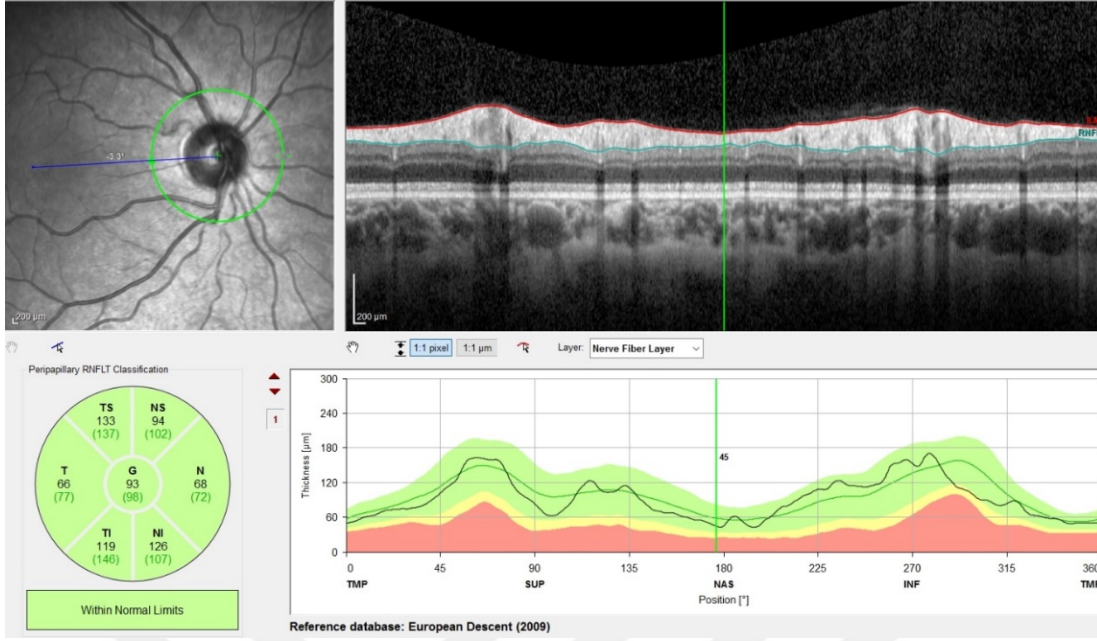
Young mani derecelendirme ölçeği, Young ve ark. tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanan görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir [244]. Toplam 11 maddeden oluşan ölçekte Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt gruplar bulunmaktadır. Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son

bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Ülkemizde Karadağ ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğu bildirilmiştir [245].

3.2.4. Optik Koherens Tomografi

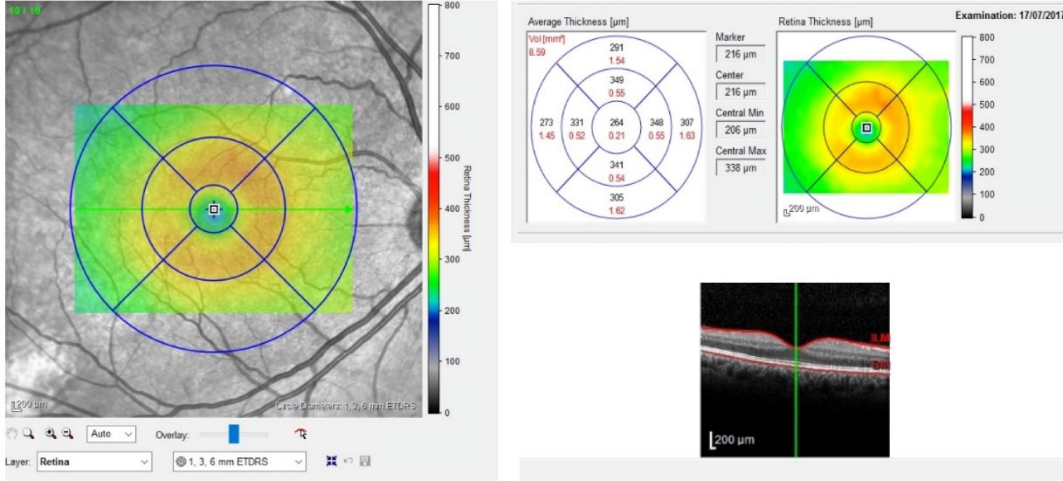
Göz Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen hasta ve kontrol grubuna öncelikle retinal katmanları etkileyebilecek oftalmolojik hastalıkları dışlamak amacıyla ayrıntılı oftalmolojik muayene uygulandı. Bu amaçla; görme keskinliği, intraoküler basınç ölçümü, göz hareketleri, ön segment ve retina muayenesi yapılmış, oftalmolojik muayene sırasında; glokom, ileri derecede miyopi, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, üveit gibi retina kalınlığını etkileyen patolojiler, multipl skleroz gibi retinada incelmeye sebep olabilecek nörodejeneratif hastalıklar, katarakt gibi ortam opafikasyonu nedeniyle sağlıklı görüntü elde edilemeyecek patolojiler, görme keskinliği 20/20 in altında olan gözler ve oftalmolojik muayeneye uyumsuz hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm OKT ölçümler aynı kişi tarafından hastaların sağ gözünden yapıldı.

Peripapiller RNFL kalınlığı ölçümleri, Heidelberg Spectralis OKT (yazılım versiyonu 5.3, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile pupil dilate edilmeden geerleştirildi. Optik disk merkezli 360 derecelik 3.4 mm çaplı dairesel taramalar yapıldı. Görüntüsü elde edilen peripapiller RNFL, Heidelberg Eye Explorer yazılımı (sürüm 1.9.10.0; Heidelberg Engineering) kullanılarak otomatik olarak superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonazal, nazal ve superonasal segmentlere ayrıldı. Bu segmentlerdeki RNFL kalınlığı ve global RNFL kalınlığı cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı (Resim 5).



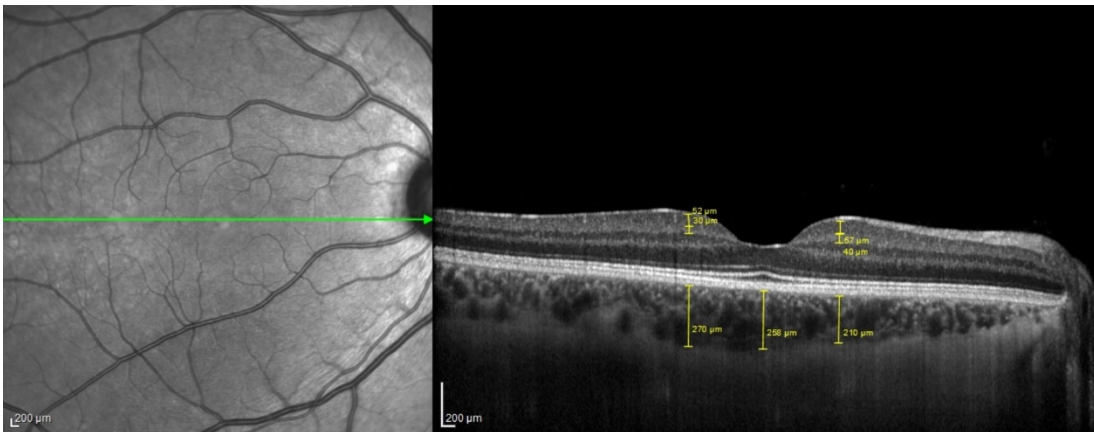
Resim 5. Optik Koherans Tomografi (OKT) ile Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT)'nin incelenmesi

Retina ve katmanlarının kalınlık ölçümleri için “harita analizi” seçildi. Total retina, retina sinir lifleri tabakası (RNFL), gangliyon hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), retina pigment epiteli (RPE), IRL (iç sınırlayıcı membrandan dış sınırlayıcı membrana kadar) ve ORL (dış sınırlayıcı membrandan retina pigment epitel tabakasının dış sınırına kadar) kalınlıklarının ortalamalarının ölçümü ETDRS çemberi tarafından tanımlanan dokuz alanın beşinden yapıldı. (ETDRS çemberi 1-mm (iç), 3-mm ve 6-mm çapında fovea merkezli üç halkadan oluşmaktadır. 3-mm ve 6-mm’lik halkalar ayrıca nasal, temporal, üst ve alt olarak 4 bölgeye ayrılmaktadır.) Çalışmamızda dış 6-mm’lik alanlar kullanılmamıştır (*Resim-6*). Bunlara ek olarak fotoreseptör tabakası aşağıdaki formülle hesaplandı: Toplam retina kalınlığı – (Rnfl + GCL + IPL + INL + OPL + RPE).



Resim 6. Retina ve katmanlarının kalınlık ölçümleri için “harita analizi”

Koroid kalınlığı ölçümü aynı cihazın EDI (enhanced depth imaging) OKT modu ile yapıldı. Foveadan geçen yatay kesit, tarama çizgisi olarak alındı. Ölçümler, cihaz yazılımında bulunan büyütme seçeneği kullanılarak cihazın verdiği ilk görüntünün 2 kat büyütülmesi ile manuel olarak subfoveal bölgeden ve foveaya 1000 µm mesafede nasal ve temporal noktalardan alındı. RPE-BM’ye karşılık gelen hiperreflektif çizginin dış kısmı ile koroid-sklera kesişim bölgesine uyan hiporeflektif çizgi arasında kalan mesafe koroid kalınlığı olarak değerlendirildi (*Resim-7*). Makula kalınlığı için santral foveal kalınlıklar değerlendirildi.



Resim 7. Ganglion Hücre Tabakası (GHT), İç Pleksiiform Tabaka (İPT) ve Koroid kalınlığının ölçümü

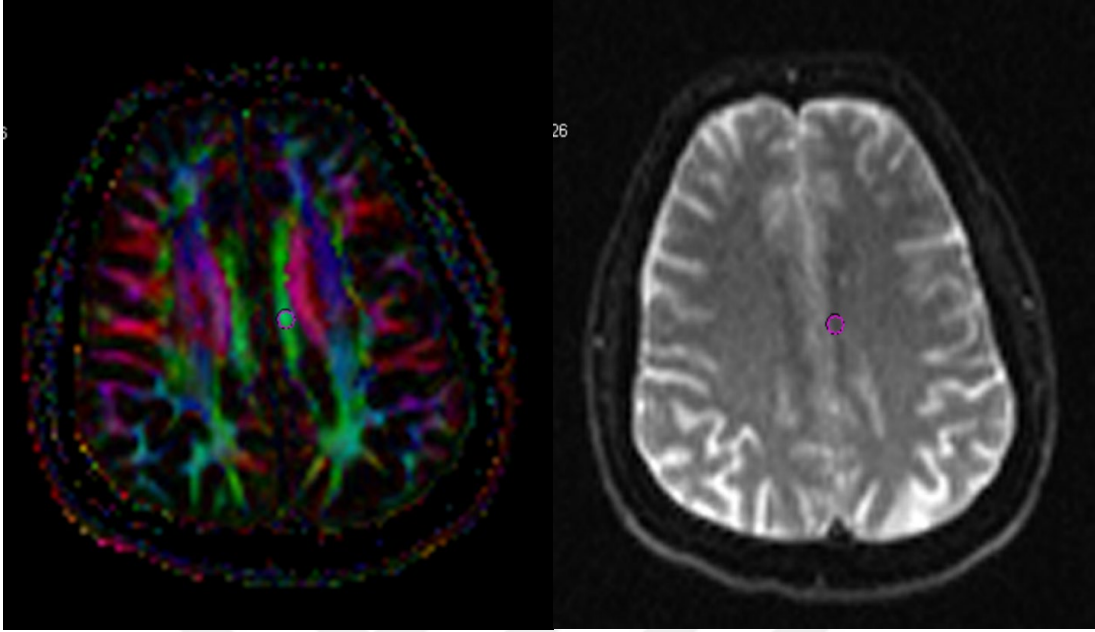
3.2.5. Difüzyon Tensor Görüntüleme

3.2.5.1. Görüntüleme

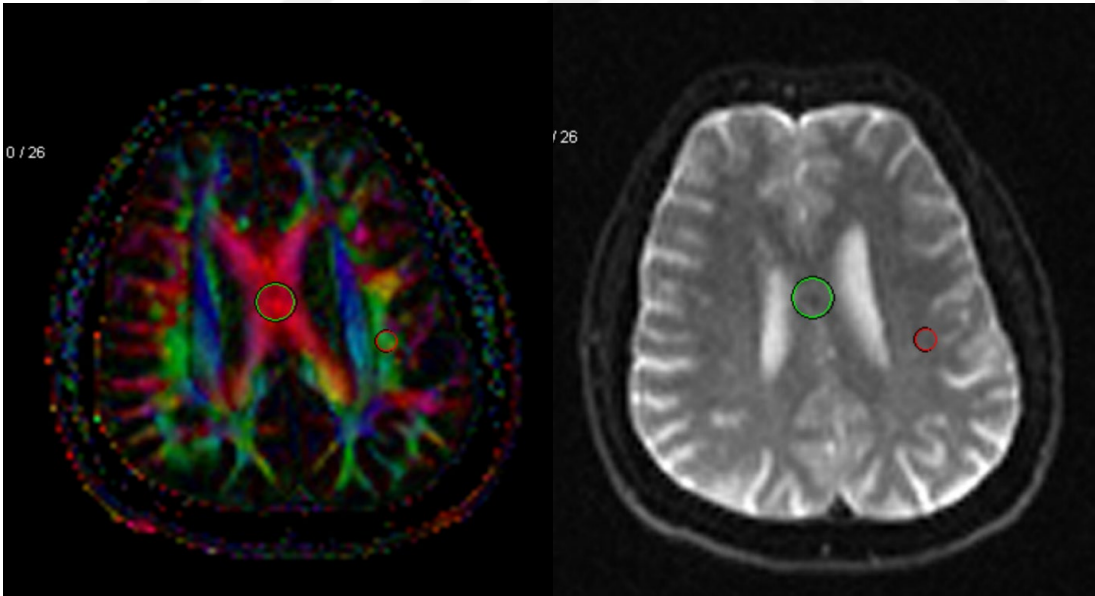
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), 8-kanallı kafa koilinin kullanıldığı 1.5-T MRG sistemi ile gerçekleştirilmiştir (Siemens, Avanto, Erlangen, Germany). Rutin MRG protokolü T2-ağırlıklı spin eko (TR:4350ms, TE:100 ms; matrix, 128x128; FOV: 200X230), ve FLAIR (TR: 800 ms, TE: 90 ms, TI: 2500; matrix, 128X128; FOV: 230X230) görüntülerden oluşturuldu. Daha sonra T1 ağırlıklı 3 boyutlu kontrastsız MPRAGE (TR/TE/TI= 12.5/5/450 ms; kesit kalınlığı, 1 mm; matrix:128X128; FOV: 230x230 mm²) görüntü alınmıştır. Ardından TR/ TE, 2700/89 ms; matrix, 128x128; FOV, 230x230 mm²; kalınlığı kesit, 5 mm; kesitler arası boşluk, 1.5 mm olarak belirlenen single-shot eko-planar sekansa, 2 farklı b değerinde (b=0 ve b=1000 s/ mm²), 64 farklı difüzyon duyarlı gradient uygulanarak DTG elde edilmiştir. DTG de elde edilen bilgiler işlenmek üzere Leonardo konsoluna (software version 2.0, Siemens) aktarılarak takibinde DTG parametreleri; apparent diffusion coefficient (ADC), color-coded fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) hasta ve kontrol grubunda beyinde belirlenen alanlardan ölçüldü.

3.2.5.2. Region of interest (ROI) analizi

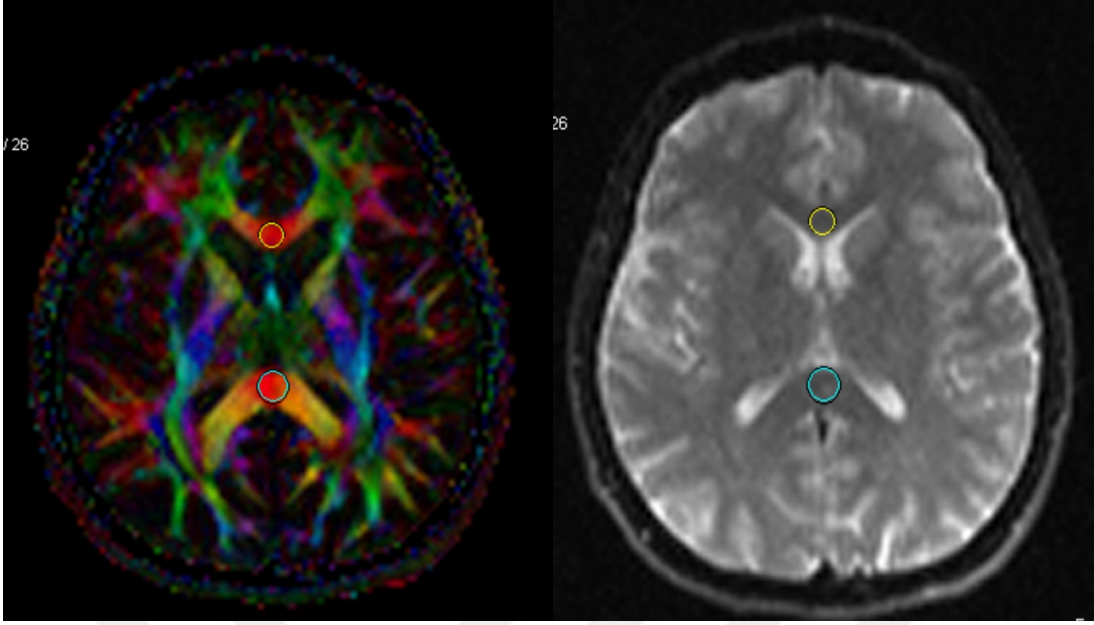
Olgularda organik beyin bozukluğunu dışlamak için çekilen MRG sonrası alınan DTG'de belirlenen projeksiyon, asosiasyon ve kommissural fiberleri gibi beyaz cevher traktlarından (singulum, süperior longitudinal fasikül, inferior longitudinal fasikül, uncinat fasikül, optik radyasyon) ve korpus kallozum korpus, genu ve splenium bölümünden, hipotalamus, ventrolateral preoptik nukleus, olivary pretektal nukleus, suprakiazmatik nukleus, retinal hipotalamik traktus. ROI kullanılarak ADC, FA, AD ve RD değerleri ölçüldü. Ölçümlerin standartlaştırılması için, tüm ilgi bölgeleri (ROI'ler) beyin sol yarısından alınmıştır. ROI yerleştirilmesinde anatomik referans olarak T1 ağırlıklı 3 boyutlu MPRAGE görüntüler kullanılmış olup bu görüntüler ile aynı kesit düzleminde FA haritalamada karşılık gelen alanlar eşleştirilmiştir. ROI'ler seçilen bölgenin boyutuna bağlı olarak aynı lokalizasyonlarda tüm olgularda aynı boyutta ve dairesel olacak şekilde dikkatli bir biçimde elle çizilmiştir (*Resim 8-14*).



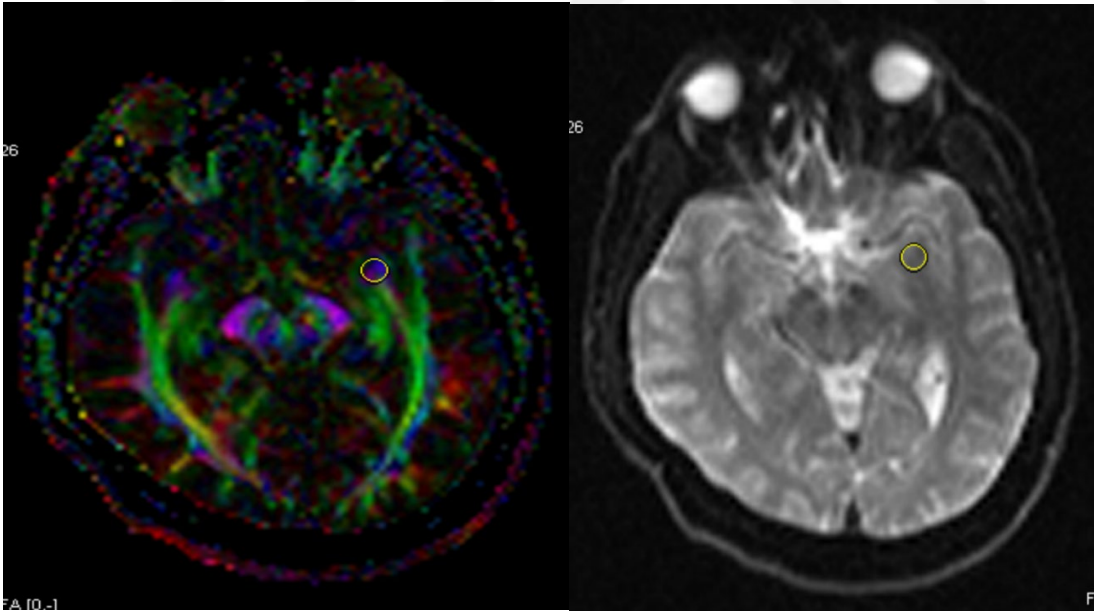
Resim 8. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde cingulum ROI analizi



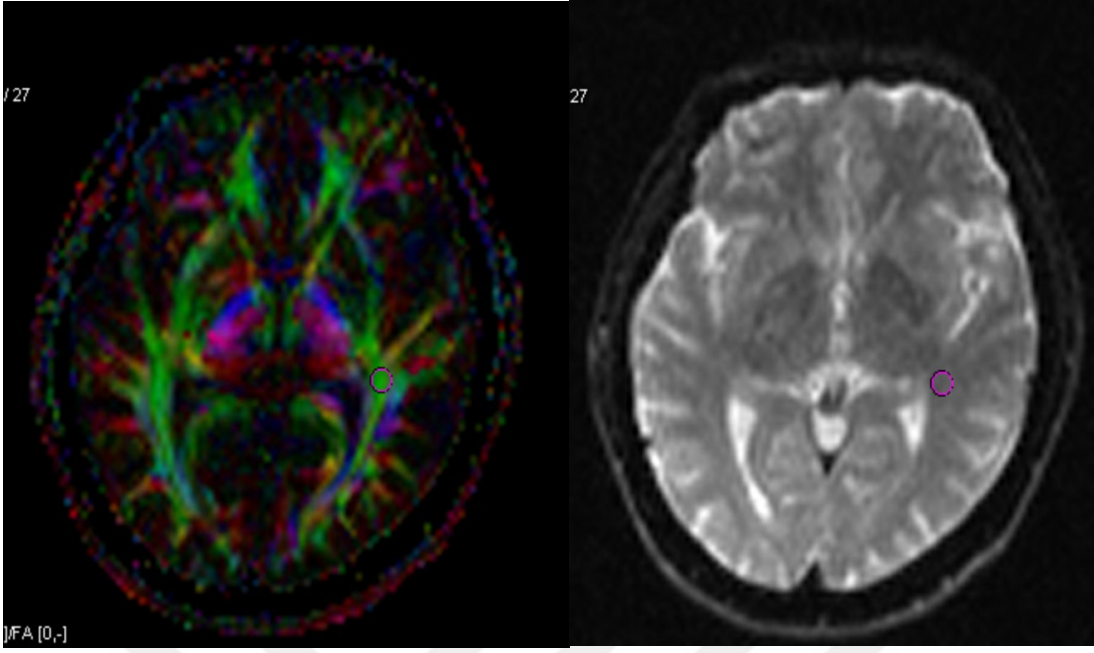
Resim 9. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde (CCC) corpus callosum corpus ve SLF (superior longitudinal fasikulus) ROI analizi



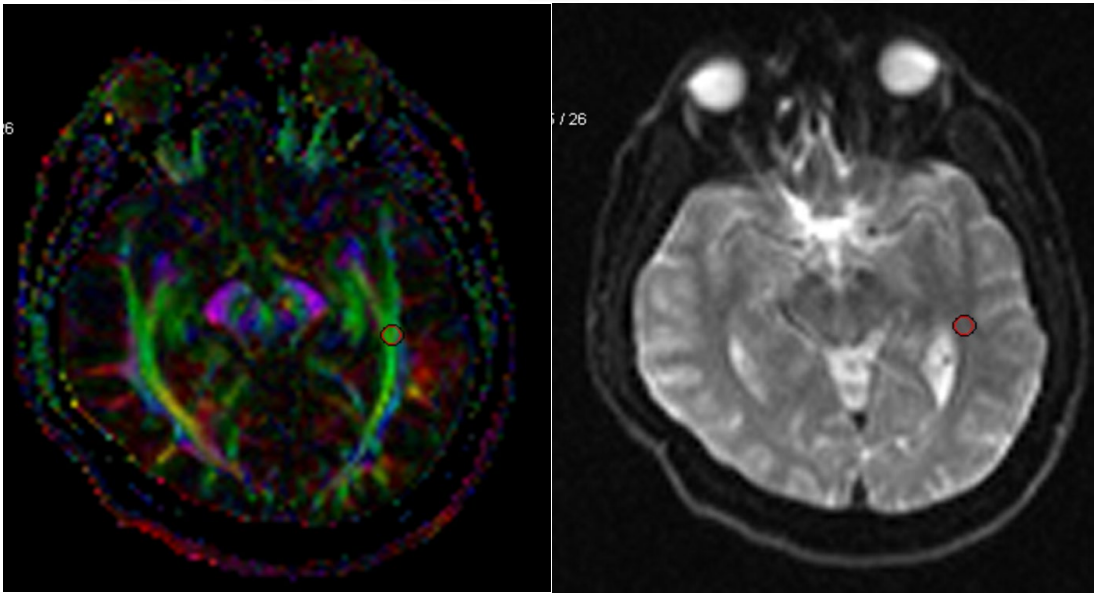
*Resim 10. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde GCC (genu korpus kallozum),
SCC (splenium korpus kallozum) ROI analizi*



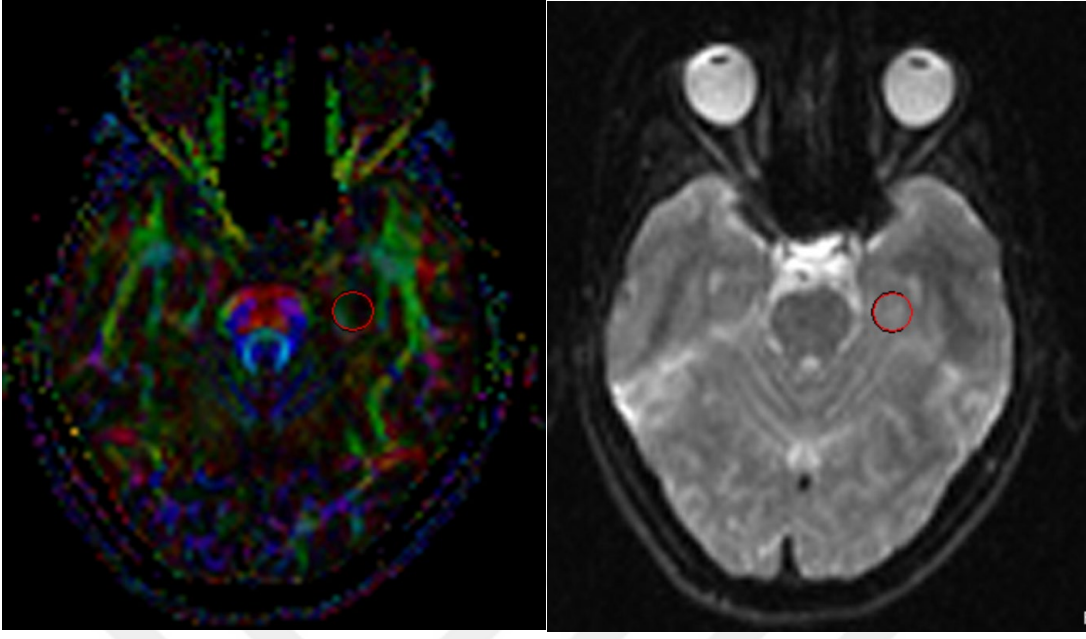
Resim 11. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde uncinat fasikulus ROI analizi



Resim 12. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde optik radyasyon ROI analizi



Resim 13. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde IFL (inferior longitudinal fasikulus) ROI analizi



Resim 14. Renk kodlu FA haritası ve b0 serilerde hipokampus ROI analizi

3.3. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) sürüm 25.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında bağımsız örneklem t testi, sağlanmadığında Mann Whitney U test ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. Tüm analizler için $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu bir ön çalışma olduğu için çoklu karşılaştırmalar düzeltilmemiştir.

4.BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 50 hasta, 50 kontrol alındı ancak sistemsel veri kayıpları nedeniyle 3 kontrol daha alınarak toplam 103 kişi dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri *Tablo-2*'de özetlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, sosyo ekonomik düzey, sigara kullanma durumları ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ancak çalışma durumu ile hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Hasta olanların %36'sı işsiz, %28'i işçi memur olduğu; kontrol grubunda ise %54,7'sinin işçi memur olduğunu ve işsiz olan kimsenin olmadığı tespit edilmiştir. İlaveten bireylerin alkol kullanma durumları ile hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerin %90'ında alkol kullanma durumu yok iken, kontrol grubundaki bireylerin %67,9'unda alkol kullanma durumu yoktur. Ayrıca kontrol grubundaki bireylerin %28'inin ara sıra alkol kullandığı tespit edilmiştir.

Kontrol grubuna göre hasta grupta kronik hastalık, ailede bipolar hastalık ve ailede ruhsal hastalık varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerin %40'ında kronik hastalık, %38'inde ailede bipolar, %72'inin ailesinde ruhsal hastalık olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin ise %20,8'inde kronik hastalık varken, aile öyküsünde bipolar bozukluk yoktur ayrıca sadece %3,8'inin ailesinde ruhsal hastalık olduğu tespit edilmiştir.

Bireylerin biyolojik özelliklerine göre hasta ve kontrol grupları arasında farklılık gösterip göstermediğini belirleyebilmek için Mann Whitney-U testi yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde ise yaş, boy, kilo ve BMI değerlerinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Sadece çocuk sayısı kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubundaki bireylerin çocuk sayısının hasta grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Test		
	n	%	n	%	Değeri	p	
Cinsiyet	Kadın	30	60,0	29	54,7	0,293*	0,588
	Erkek	20	40,0	24	45,3		
Yaş	37,0±12,5 (18-63)		34,6±11,2 (18-65)		1179,5 ^u	0,336	
Boy	1,67±0,08 (1,5-1,83)		1,67±0,10 (1,4-1,9)		1297,5 ^u	0,856	
Kilo	78,0±19,2 (50-140)		72,1±11,6 (43-95)		1171,5 ^u	0,311	
BMI	27,6±6,2 (18-49)		26,0±4,4 (16,8-37,5)		1165,5 ^u	0,292	
Medeni Durumu	Bekar	28	56,0	25	47,2	3,037 [‡]	0,192
	Evli	20	40,0	28	52,8		
	Dul	2	4,0	0	0,0		
Çocuk Sayısı	0,78±1,11 (0-4)		1,90±1,20 (0-4)		119,5 ^u	0,005	
Eğitim Durumu	Okuryazar	2	4,0	3	5,7	2,761 [‡]	0,760
	İlkokul	8	16,0	12	22,6		
	Ortaokul	4	8,0	6	11,3		
	Lise	16	32,0	11	20,8		
	Lisans	16	32,0	15	28,3		
	Yüksek L.	4	8,0	6	11,3		
Mesleği	Çalışmıyor	18	36,0	0	0,0	28,474 [‡]	<0,001
	Ev Hanımı	5	10,0	7	13,2		
	İşçi / Memur	14	28,0	29	54,7		
	Öğrenci	6	12,0	10	18,9		
	Serbest	3	6,0	4	7,5		
	Emekli	4	8,0	3	5,7		
Sosyo -Ekonomik Düzeyi	Düşük	13	26,5	2	12,5	1,404 [‡]	0,492
	Orta	29	59,2	12	75,0		
	İyi / Çok iyi	6	12,2	2	12,5		
Sigara Kullanımı	Yok	29	58,0	28	52,8	0,705 [‡]	0,770
	Ara sıra	2	4,0	4	7,5		
	Devamlı	19	38,0	21	39,6		
Alkol Kullanımı	Yok	45	90,0	36	67,9	9,233 [‡]	0,007
	Ara sıra	3	6,0	15	28,3		
	Devamlı	2	4,0	2	3,8		
Madde Kullanımı	Var	3	6,0	0	0,0		
Kronik Hastalık	Var	20	40,0	11	20,8	4,529*	0,033
Ailede Bipolar	Var	19	38,0	0	0,0	24,695*	<0,001
Fiziksel	Var	28	56,0	5	33,3	2,372*	0,124
Ruhsal	Var	36	72,0	2	3,8	51,439*	<0,001

* Pearson Chi-Square ‡Fisher's Exact Test ^uU

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Bireylerin klinik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Hasta grubun ortalama manik atak sayısı $3,64 \pm 3,75$; depresif atak sayısı $5,18 \pm 6,68$; ilk tanı yaşı $25,7 \pm 9,7$; suisid girişim sayısı $1,45 \pm 0,69$; psikiyatrik yatış sayısı $2,75 \pm 2,68$ ve hastalık süresi $10,7 \pm 7,6$ olarak hesaplanmıştır. Bireylerin %80’i çoklu tedavi almakta iken, %12’si sadece lityum, %6’sı valproik asit ve %2’si risperidon almaktaydı. Hasta grubunun %36’sında lityum, %34’ünde ise VA tedavide yer almaktaydı.

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

		Hasta Grubu $\bar{X} \pm SS$ (min – Mak)
Manik atak sayısı		3,64±3,75 (1-20)
Depresif atak sayısı		5,18±6,68 (0-32)
İlk tanı yaşı		25,7±9,7 (14-55)
Suisid girişim sayısı		1,45±0,69 (1-3)
Psikiyatrik yatış sayısı		2,75±2,68 (1-15)
Hastalık süresi		10,7±7,6 (0-32)
		n (%)
Suisid girişimi n (%)		12 (24,0)
Psikiyatrik yatış n (%)		32 (64,0)
Tekli ilaç kullanma n (%)	Yok	40 (80,0)
	Lityum	6 (12,0)
	Valproikasit	3 (6,0)
	Risperidon	1 (2,0)
Çoklu ilaç kullanma n (%)	Yok	12 (24,0)
	Var	38 (76,0)
Tedavi Lityum veya VA n (%)	Yok	13 (26,0)
	Lityum	18 (36,0)
	Valproikasit	17 (34,0)
	Lityum+valproik asit	2 (4,0)
Klinik değerlendirme ölçekleri		
YMDÖ		1,36±1,48
HAMD		3,86±2,03

YMDÖ: Young mani derecelendirme ölçeği, **HAMD:** Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği

Young mani ve Hamilton depresyon ölçeklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde YMDO için en yüksek puanın 4; HAMD için ise en yüksek puanın 7 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların ortalama *Young mani derecelendirme ölçeği* puanı $1,36 \pm 1,48$, ortalama *Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği* puanı $3,86 \pm 2,03$ idi.

4.3. OKT Bulguları

Elde edilen OKT verileri incelendiğinde hasta ve kontrol grubu arasında çeşitli katmanlarda anlamlı farklılıklar saptanmış, hasta grupta değerlerin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (*Tablo 3*).

Koroid (temporal, nazal ve ortalama), Retina (santral ve up) değerlerinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde incelmeye gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Retina nerve fiber layer değerleri incelendiğinde sadece santral değerlerinin hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ve kontrol grubundaki bireylerin verilerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($t = -2,525$, $p = 0,013$).

Inner plexiform layer (Santral/Down), hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha ince bulunmuştur ($U = 778,5$, $p = 0,022$; $U = 789,0$, $p = 0,027$).

Outer Nuclear Layer (Santral/Temporal), RPE (Up/Down), PhRS (Santral/Up) değerlerinin hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ve her değer içinde kontrol grubundaki bireylerin verilerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Outer retinal layer değerlerinde ise temporal ($U = 713$, $p = 0,005$), santral ($t = -2,924$, $p = 0,004$), nazal ($U = 755,5$, $p = 0,013$), up ($U = 638,0$, $p = 0,001$) ve down ($t = -2,636$, $p = 0,010$) olmak üzere tüm kadrantlarda kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak daha ince olduğu tespit edilmiştir. İner Retinal Layer'da ise sadece santral alanda anlamlı incelmeye saptanmıştır ($t = -2,360$, $p = 0,020$).

Tablo 3. Hasta ve Kontrollerin OKT ölçümleri

		<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>		
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	U/t	p
Sağ makula		211,6±15,2	221,3±16,7	-2,716 ^t	0,008**
Koroid	<i>Temporal</i>	273,6±76,4	315,0±72,9	749,5 ^U	0,003**
	<i>Santral</i>	298,1±91,2	324,7±83,2	-1,493 ^t	0,139
	<i>Nazal</i>	263,3±86,6	304,3±83,0	-2,365 ^t	0,020*
	<i>ortalama</i>	278,9±78,3	315,7±72,4	-2,391 ^t	0,019*
Retina	<i>Temporal</i>	319,4±33,0	330,8±16,7	842,0 ^U	0,072
	<i>Santral</i>	256,9±29,7	270,6±22,6	-2,525 ^t	0,013*
	<i>Nazal</i>	333,6±36,0	346,2±17,8	840,0 ^U	0,070
	<i>Up</i>	336,2±36,9	347,8±16,2	807,5 ^U	0,039*
	<i>Down</i>	336,4±17,8	342,9±20,2	833,5 ^U	0,063
Retina Nerve Fiber Layer	<i>Temporal</i>	16,8±1,1	16,9±1,3	1037,0 ^U	0,761
	<i>Santral</i>	11,0±1,9	11,9±1,9	-2,214 ^t	0,029*
	<i>Nazal</i>	20,1±1,9	20,4±2,3	-0,736 ^t	0,463
	<i>Up</i>	24,7±3,8	23,8±3,7	892,0 ^U	0,155
	<i>Down</i>	23,9±3,4	24,9±3,9	915,5 ^U	0,216
Ganglion Cell Layer	<i>Temporal</i>	46,8±6,8	48,2±5,9	939,0 ^U	0,294
	<i>Santral</i>	14,7±5,6	15,7±6,0	916,5 ^U	0,220
	<i>Nazal</i>	51,0±7,1	52,0±5,5	1023,5 ^U	0,691
	<i>Up</i>	52,7±5,9	53,7±5,1	1009,5 ^U	0,613
	<i>Down</i>	51,6±7,2	53,0±6,9	914,5 ^U	0,215
Inner Plexiform Layer	<i>Temporal</i>	40,4±3,7	41,2±3,3	961,0 ^U	0,377
	<i>Santral</i>	19,1±4,0	20,7±3,6	778,5 ^U	0,022*
	<i>Nazal</i>	41,5±4,6	42,7±3,6	925,5 ^U	0,247
	<i>Up</i>	41,3±3,6	42,4±3,7	-1,403 ^t	0,164
	<i>Down</i>	40,8±4,2	42,2±4,9	789,0 ^U	0,027*
Inner Nuclear Layer	<i>Temporal</i>	37,7±4,1	37,7±3,6	1012,0 ^U	0,626
	<i>Santral</i>	18,2±5,8	18,8±6,2	1014,0 ^U	0,638
	<i>Nazal</i>	41,6±4,4	42,4±3,6	-0,966 ^t	0,337
	<i>Up</i>	42,4±3,9	42,9±3,1	-0,677 ^t	0,500
	<i>Down</i>	42,2±5,5	42,5±5,5	964,0 ^U	0,391
Outer Plexiform Layer	<i>Temporal</i>	28,8±3,4	28,2±2,4	1006,5 ^U	0,595
	<i>Santral</i>	24,0±5,8	25,1±5,2	920,5 ^U	0,232
	<i>Nazal</i>	36,1±8,5	36,5±9,1	1062,0 ^U	0,920
	<i>Up</i>	33,6±7,4	33,1±6,8	1069,0 ^U	0,963
	<i>Down</i>	35,4±8,9	34,0±7,5	989,5 ^U	0,509
Outer Nuclear Layer	<i>Temporal</i>	72,8±8,3	76,5±6,8	-2,365 ^t	0,020*
	<i>Santral</i>	83,4±15,1	90,6±11,9	-2,590 ^t	0,011*
	<i>Nazal</i>	67,1±11,2	69,5±13,4	900,0 ^U	0,177
	<i>Up</i>	66,5±10,7	70,0±9,6	-1,663 ^t	0,100
	<i>Down</i>	63,3±12,8	65,9±11,7	-1,020 ^t	0,310
Retinal Pigment Epitelium	<i>Temporal</i>	14,1±1,7	14,8±1,3	831,5 ^U	0,055
	<i>Santral</i>	16,7±2,0	17,6±1,7	861,5 ^U	0,095
	<i>Nazal</i>	14,7±1,6	15,4±1,3	858,5 ^U	0,086
	<i>Up</i>	14,6±1,6	15,6±1,5	723,5 ^U	0,006**
	<i>Down</i>	14,2±1,6	14,9±1,5	807,5 ^U	0,035*

Tablo 3. Hasta ve Kontrollerin OKT ölçümleri (devam)

		<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>		
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	U/t	p
İnner Retinal Layer	<i>Temporal</i>	243,3±14,7	247,9±17,9	917,0 ^U	0,223
	<i>Santral</i>	171,1±21,5	182,3±23,8	-2,360 ^t	0,020*
	<i>Nazal</i>	257,3±17,4	263,6±17,2	-1,736 ^t	0,086
	<i>Up</i>	261,4±15,0	265,9±15,8	-1,410 ^t	0,162
	<i>Down</i>	256,8±17,9	262,0±21,2	870,0 ^U	0,114
Outer Retinal Layer	<i>Temporal</i>	80,0±3,1	81,8±2,9	713,0 ^U	0,005**
	<i>Santral</i>	86,9±3,4	89,0±3,5	-2,924 ^t	0,004**
	<i>Nazal</i>	80,9±3,0	82,7±2,9	755,5 ^U	0,013*
	<i>Up</i>	79,6±2,8	81,9±2,9	638,0 ^U	0,001*
	<i>Down</i>	79,3±2,9	81,1±3,4	-2,636 ^t	0,010*
Photoreceptor Segment	<i>Temporal</i>	138,7±8,3	143,8±7,4	705,0 ^U	0,004**
	<i>Santral</i>	155,2±11,6	160,8±12,5	-2,252 ^t	0,027*
	<i>Nazal</i>	133,0±12,0	136,8±13,8	-1,402 ^U	0,164
	<i>Up</i>	131,7±10,4	136,3±10,1	805,5 ^U	0,038*
	<i>Down</i>	128,3±12,3	131,3±12,6	908,0 ^U	0,198

^U: Mann Whitney U Testi ^t: t testi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

4.4. Klinik özellikler ile OKT Bulgularının ilişkisi

Hasta grubuna ilişkin OKT bulguları ile manik – depresif atak sayısı, tanı yaşı, suisid girişimi sayısı, hastalık süresi ilişkisini belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır (Tablo-4). Sadece Manik atak sayısı ile outer plexiform layer temporal bölgede negative bir korelasyon saptanırken ($r=-0,358$, $p=0,018$), depresif atak ile ONL-U ölçümü pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ($r=0,326$, $p=0,033$).

Tablo 4. OKT bulguları ile Manik ve Depresif Atak Sayısının İlişkisi

		Manik Atak		Depresif atak	
		rho	p	rho	p
Outer Plexiform Layer	<i>Temporal</i>	-0,358	0,018*	-0,005	0,974
Outer Nuclear Layer	<i>Up</i>	0,241	0,119	0,326	0,033*

Rho: Spearman Korelasyon Katsayısı

Suicid girişim sayısı ile sadece RNFL ölçümü temporal değeri arasında negatif yönlü ve zayıf düzey istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,328$, $p=0,032$).

Hastalık süresi ile GCL (up/down), IPL (up/down), IRL-D, ORL-U arasında ilişki saptanmış olup, GCL-U, IRL-D, IPL-U ve IPL-D bölgesi arasında negatif ve zayıf düzey; GCL-D bölgesi arasında ise negatif ve orta düzey istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo-5).

İlk tanı yaşı ile ORL-S, ORL-U, ORL-D, RPE-N bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ve zayıf düzey; ORL-N, RPE-D değerleri ile negatif yönlü ve orta düzey bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 5. OKT verileri ile ilk Tanı Yaşı, Suisid Girişimi Sayısı, Hastalık Süresinin İlişkisi

		İlk tanı yaşı		Suicid girişim sayısı		Hastalık Süresi	
		<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
Retina Nerve Fiber Layer	<i>Temporal</i>	0,119	0,449	-0,328	0,032	0,144	0,357
Ganglion Cell Layer	<i>Up</i>	-0,154	0,325	-0,108	0,492	-0,331	0,030
	<i>Down</i>	-0,133	0,394	-0,060	0,702	-0,410	0,006
Inner Plexiform Layer	<i>Up</i>	-0,083	0,598	-0,088	0,576	-0,339	0,026
	<i>Down</i>	-0,195	0,211	0,081	0,604	-0,340	0,025
Retinal Pigment Epitelium	<i>Nazal</i>	-0,500	0,001	0,199	0,202	-0,004	0,979
	<i>Down</i>	-0,360	0,018	0,142	0,364	0,165	0,289
Inner Retinal Layer	<i>Down</i>	0,019	0,902	-0,107	0,496	-0,322	0,035
Outer Retinal Layer	<i>Santral</i>	-0,323	0,035	0,088	0,573	-0,171	0,274
	<i>Nazal</i>	-0,479	0,001	0,040	0,798	-0,136	0,383
	<i>Up</i>	-0,373	0,014	0,169	0,279	-0,313	0,041
	<i>Down</i>	-0,365	0,016	0,222	0,153	0,108	0,491

Hastaların Tekli veya çoklu tedavi alma durumlarına göre OKT bulguları karşılaştırıldığında; ORL-T ve ORL-U ölçümlerinde tekli ilaç tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha yüksek değerler saptanmıştır (sırasıyla $t=2,900$, $p=0,006$; $U=69,5$, $p=0,026$).

Lityum veya valproik asit kullanımı olan olgular OKT bulgularına göre karşılaştırıldığında OPL değerleri için down grubu hariç diğer tüm kadranlarda lityum kullanan hastaların valproikasit kullanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek değerler gösterdiği saptanmıştır (Tablo-6).

Tablo 6. Lityum veya Valproik asit tedavisi alanlarda OKT Verilerinin karşılaştırılması

		Li	VA		
		Ort.±SD	Ort.±SD	U/t	p
Outer Plexiform Layer	<i>Temporal</i>	29,5±2,4	27,4±2,7	2,283 ^t	0,030
	<i>Santral</i>	27,9±5,6	21,7±3,6	3,599 ^t	0,001
	<i>Nazal</i>	38,0±7,4	33,0±6,5	61 ^U	0,032
	<i>Up</i>	37,5±8,8	29,3±4,1	42,5 ^U	0,004
	<i>Down</i>	36,7±11,9	33,9±8,0	108 ^U	0,852

Li: lityum, VA: valproik asit

4.5. DTG Bulguları

Hasta ve kontrol grupları arasında Difüzyon Tensor görüntüleme bulgularına ilişkin sonuçlar Tablo 4'te verilmiştir. Retinal Hipotalamik Trakt ölçümlerinde hasta ve kontrol grupları arasında ADC, mD ve RD değerleri (FA hariç), hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $t =3,417$, $p=0,001$; $t=3,421$, $p=0,001$; $t =3,145$, $p=0,002$).

Hipotalamus ölçümlerine ilişkin hasta ve kontrol grupları arasında FA ve RD değerleri anlamlı farklılık göstermiş olup RD kontrol grubunda daha yüksek iken FA değeri daha düşük tespit edilmiştir (FA $t=-2,767$, $p=0,007$; RD $t=2,834$, $p=0,006$).

Tablo 7. Hasta ve kontrollerin DTG ölçümleri

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	U/t	p
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
Ventrolateral Preoptik Nucleus	<i>FA</i>	414,6±68,4	442,5±84,7	-1,668 ^t	0,099
	<i>ADC</i>	866,5±200,5	880,0±187,4	890,0 ^U	0,909
	<i>mD</i>	865,7±200,7	879,5±187,6	890,0 ^U	0,909
	<i>RD</i>	655,6±188,0	650,2±173,4	833,5 ^U	0,541
Olivary Pretectal Nucleus	<i>FA</i>	382,3±89,3	390,7±119,5	864,5 ^U	0,735
	<i>ADC</i>	1351,5±463,9	1320,0±431,3	887,0 ^U	0,888
	<i>mD</i>	1379,3±495,4	1320,2±424,9	881,5 ^U	0,850
	<i>RD</i>	1085,1±445,0	1024,1±422,5	830,5 ^U	0,524
Suprachiasmatic Nucleus	<i>FA</i>	209,2±56,4	220,9±88,8	898,5 ^U	0,968
	<i>ADC</i>	1916,5±466,2	1949,8±498,7	-0,318 ^t	0,752
	<i>mD</i>	1905,5±446,4	1992,9±453,1	-0,895 ^t	0,374
	<i>RD</i>	1714,9±452,2	1764,0±433,5	-0,510 ^t	0,611
Retinal Hipotalamik Trakt	<i>FA</i>	375,9±78,5	386,1±128,4	-0,439 ^t	0,662
	<i>ADC</i>	1498,1±245,9	1273,3±350,3	3,417 ^t	0,001**
	<i>mD</i>	1492,3±253,9	1270,3±337,7	3,421 ^t	0,001**
	<i>RD</i>	1194,9±258,3	1006,5±292,4	3,145 ^t	0,002*
Hipotalamus	<i>FA</i>	155,3±20,4	170,8±30,2	-2,767 ^t	0,007*
	<i>ADC</i>	853,7±46,1	822,5±85,1	682,0 ^U	0,052
	<i>mD</i>	850,3±54,0	826,3±64,3	702,5 ^U	0,078
	<i>RD</i>	786,7±44,3	760,0±42,6	2,834 ^t	0,006*
Superior Longitudinal Fasikül	<i>FA</i>	503,2±60,5	550,4±76,6	-3,149 ^t	0,002*
	<i>ADC</i>	787,1±49,1	774,8±45,1	1,206 ^t	0,231
	<i>mD</i>	779,5±60,5	774,1±54,4	0,432 ^t	0,667
	<i>RD</i>	2596,8±2410,8	2676,3±2391,2	829,5 ^U	0,518
Korpus Kallosum Corpus	<i>FA</i>	618,1±85,2	679,7±78,6	-2,402 ^t	0,019*
	<i>ADC</i>	1004,5±186,0	951,5±200,9	2,348 ^t	0,021*
	<i>mD</i>	1006,9±186,2	959,1±232,0	1,799 ^t	0,076
	<i>RD</i>	602,4±179,7	522,3±233,9	591,0 ^U	0,006**
Korpus Kallosum Splenium	<i>FA</i>	756,2±57,7	784,7±51,7	641,0 ^U	0,021*
	<i>ADC</i>	846,9±54,0	816,5±64,8	598,0 ^U	0,007**
	<i>mD</i>	840,0±66,6	814,4±64,3	619,5 ^U	0,013*
	<i>RD</i>	376,4±74,9	331,5±77,6	577,5 ^U	0,004**
Korpus Kallosum Genu	<i>FA</i>	787,7±70,4	801,5±54,1	-1,011 ^t	0,315
	<i>ADC</i>	836,4±78,7	815,6±76,7	725,5 ^U	0,119
	<i>mD</i>	836,4±78,7	815,5±76,7	725,5 ^U	0,119
	<i>RD</i>	341,5±105,5	316,9±87,1	1,178 ^t	0,242

FA: Fractional anisotropy, *ADC*: Apparent diffusion coefficient, *mD*: mean diffusivity, *RD*: Radial diffusivity;
U: Mann Whitney U Test *t*: t test
*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Tablo 6. Hasta ve kontrollerin DTG ölçümleri (devamı)

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu		p
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	U/t	
Cingulum	<i>FA</i>	473,7±68,0	488,9±68,4	-1,025 ^t	0,309
	<i>ADC</i>	765,1±51,9	777,6±70,7	-0,926 ^t	0,357
	<i>mD</i>	772,7±61,8	777,9±70,8	-0,357 ^t	0,722
	<i>RD</i>	560,5±78,5	549,6±73,3	0,661 ^t	0,510
Uncinat Fasikül	<i>FA</i>	513,6±53,0	524,7±57,3	-0,925 ^t	0,358
	<i>ADC</i>	840,3±50,8	826,5±53,8	1,211 ^t	0,229
	<i>mD</i>	836,9±48,0	826,5±53,5	0,941 ^t	0,349
	<i>RD</i>	571,8±57,3	558,1±58,5	1,086 ^t	0,281
İnferior Longitudinal Fasikül	<i>FA</i>	462,7±72,2	494,5±72,9	-2,016 ^t	0,047*
	<i>ADC</i>	795,5±62,2	755,3±59,7	587,0 ^U	0,005**
	<i>mD</i>	790,7±62,4	814,8±332,6	702,5 ^U	0,078
	<i>RD</i>	567,3±70,8	609,7±501,6	690,0 ^U	0,061
Optik Radyasyon	<i>FA</i>	521,8±59,5	540,1±65,1	723,0 ^U	0,114
	<i>ADC</i>	807,5±91,2	825,3±84,4	626,0 ^U	0,015*
	<i>mD</i>	813,7±91,0	832,2±65,0	687,5 ^U	0,058
	<i>RD</i>	548,5±76,7	550,3±64,6	-0,117 ^t	0,907

FA: Fractional anisotropy, *ADC*: Apparent diffusion coefficient, *mD*: mean diffusivity, *RD*: Radial diffusivity,

U: Mann Whitney U Test, *t*: t test

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Superior Longitudinal Fasikül ölçümlerine ilişkin hasta ve kontrol grupları arasında sadece FA değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş, hastalara ilişkin ölçümler kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır ($t = -3,149$, $p = 0,002$).

Korpus Kallosum Corpus ölçümlerinde FA, ADC ve RD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($t = -2,402$, $p = 0,019$; $t = 2,348$, $p = 0,021$; $U = 591,0$, $p = 0,006$). FA değerleri için hastalara ilişkin ölçümlerin kontrol grubuna göre daha düşük; RD ve ADC ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Korpus Kallosum Splenium ölçümlerinde tüm alt değerlerde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, FA değerleri hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek; RD, mD ve ADC değerleri daha düşük tespit edilmiştir ($U = 641,0$, $p = 0,021$; $U = 598,0$, $p = 0,007$; $U = 619,5$, $p = 0,013$; $U = 577,5$, $p = 0,004$). Korpus Kallosum Genu ölçümlerinde ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İnferior Longitudinal Fasikül ölçümlerinde FA ve ADC değerleri anlamlı olarak farklılık göstermiştir ($t=-2,016$, $p=0,047$; $U=587,0$, $p=0,005$). FA değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek; ADC değerlerinin de daha düşük olduğu bulunmuştur.

Optik Radyasyon ölçümlerinde ise sadece ADC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($U=626,0$, $p=0,015$), Ancak hasta grubunda ortalama ADC değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (*hasta* $807,5\pm91,2$; *kontrol* $825,3\pm84,4$).

4.6. Klinik Özellikler ve DTG Bulgularının İlişkisi

Çoklu veya tekli tedavi alımına göre DTG değerlerine ilişkin veriler incelendiğinde, çoklu veya tekli tedavi uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. Hasta grubunda DTG verilerinin Lityum veya Valproik asit tedavisi ile ilişkisi

		Lityum	Valproik asit		
		Ort.±SD	Ort.±SD	<i>U</i>	<i>p</i>
<i>Korpus Kallosum Corpus</i>	<i>FA</i>	638,1±88,1	598,1±78,2	1,304 ^t	0,203
	<i>ADC</i>	947,3±158,6	1082,1±188,3	61 ^U	0,034*
	<i>mD</i>	947,2±158,8	1089,2±185,5	59,5 ^U	0,029*
	<i>RD</i>	543,9±162,0	674,6±175,8	62 ^U	0,038*
<i>Korpus Kallosum Splenium</i>	<i>FA</i>	760,8±58,7	761,2±54,9	-0,019 ^t	0,985
	<i>ADC</i>	867,7±49,8	827,5±53,6	2,128 ^t	0,042*
	<i>mD</i>	861,9±54,2	827,5±53,6	1,746 ^t	0,092
	<i>RD</i>	382,8±75,9	362,1±70,9	0,767 ^t	0,449
<i>Korpus Kallosum Genu</i>	<i>FA</i>	761,8±71,6	790,1±78,9	-1,028 ^t	0,313
	<i>ADC</i>	854,3±65,7	835,4±92,1	0,652 ^t	0,520
	<i>mD</i>	854,3±65,8	835,4±92,1	0,653 ^t	0,519
	<i>RD</i>	377,6±102,8	338,6±122,9	0,948 ^t	0,351

FA: Fractional anisotropy, *ADC*: Apparent diffusion coefficient, *mD*: mean diffusivity, *RD*: Radial diffusivity, *Rho*: Spearman Korelasyon Katsayısı

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

DTG bulguları ile manik- depresif atak sayısı, tanı yaşı, suisid girişimi sayısı, hastalık süresi ilişkisinin incelenmesi için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Superior Longitudinal Fasikül ölçümünde, FA değerleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif ve zayıf düzey bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,317$; $p=0,041$). Korpus Kallosum Genu ölçümünde, FA değerleri ile depresif atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf düzey bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=0,324$; $p=0,036$).

Tablo 9. DTG Verileri İle Manik – Depresif Atak Sayısı, Suisid Girişim Sayısı, Hastalık Süresi İlişkisi

		Manik Atak		Depresif atak		Suisid girişimsayı		Hastalık Süresi	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	<i>FA</i>	0,038	0,810	-0,161	0,307	0,238	0,130	-0,317	0,041
<i>Korpus Kallosum Genu</i>	<i>FA</i>	0,247	0,114	0,324	0,036	0,286	0,067	-0,060	0,704
<i>Cingulum</i>	<i>ADC</i>	0,317	0,041	0,190	0,228	0,308	0,047	0,013	0,936
<i>Uncinat Fasikül</i>	<i>ADC</i>	-0,323	0,037	0,057	0,720	-0,180	0,255	-0,044	0,783
	<i>mD</i>	-0,376	0,014	0,151	0,340	-0,145	0,359	-0,077	0,629
<i>Optik Radyasyon</i>	<i>mD</i>	-0,180	0,253	-0,019	0,903	0,438	0,004	0,063	0,690

FA: Fractional anisotropy, ADC: Apparent diffusion coefficient, mD: mean diffusivity, RD: Radial diffusivity, Rho: Spearman Korelasyon Katsayısı

Cingulum ölçümünde, ADC değeri ile manik atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf düzey bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=0,317$, $p=0,041$).

Uncinat Fasikul ölçümünde, ADC ve mD değerleri ile manik atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak negatif yönlü ve zayıf düzey bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=-0,323, p=0,037$; $r=-0,376, p=0,014$).

Optik Radyasyon ölçümünde, FA değerleri ile Suicid girişim sayısı arasında pozitif yönlü ve orta düzey anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=0,438, p=0,004$). Diğer klinik özellikler ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4.7. OKT ve DTG Bulgularının İlişkisi

Koroid değerleri ile DTG bulguları hasta grupta incelenmiş ve KK corpus, cingulum ve optic radyasyonda anlamlı ilişki görülmüştür. Ortalama koroid değerleri ile KK corpus ADC ($r=-0,324, p=0,039$), cingulum ADC ve mD ile ChN arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,311, p=0,048$; $r=-0,339, p=0,030$). Kontrol grubunda da Cingulum'da CH-N ile korelasyon görülmüş ancak ADC/ mD yerine RD değeri ile pozitif yönde korele bulunmuştur ($r=0,308, p=0,047$).

Tablo 10. Hasta grupta Ch değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		ChT'		ChC'		ChN		ChOrt	
		<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
Korpus Kallosum Corpus	ADC	-0,189	0,236	-0,303	0,054	-0,283	0,073	-0,324	0,039*
	ADC'	-0,206	0,196	-0,238	0,134	-0,311	0,048*	-0,217	0,174
Cingulum	mD'	-0,201	0,208	-0,225	0,156	-0,339	0,030*	-0,229	0,149
	ADC	-0,243	0,127	-0,333	0,034*	-0,357	0,022*	-0,316	0,044*
Optik Radyasyon	mD	-0,217	0,172	-0,328	0,036*	-0,368	0,018*	-0,325	0,038*

Ch: Koroid, **N:** nazal, **C:** santral, **T:** temporal, **Ort:** ortalama
Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi
 *: $p < 0,05$

Optik radyasyon ADC ve mD ölçümleri Temporal koroid ölçümü dışında ChC, ChN ve ChOrt değerleri ile anlamlı olarak negatif yönde ve orta düzey bir korelasyon tespit edilmiştir (Tablo-10). KK corpus ADC ile ortalama koroid ölçümü arasında ki korelasyon kontrol grubu içinde tespit edilmiş ancak pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=0.364$, $p=0,018$). İlginç olarak kontrol grubunda KK corpus FA/ ADC/ mD/ RD ile CH ölçümleri nerdeyse tüm kadaranlarda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir (Tablo-11).

Tablo 11. Kontrol grubunda CH değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		ChT	ChC	ChN	CHort
		<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>
Hipotalamus	FA	-,279 0,073	-0,399 0,009**	-0.460 0,002**	-0.415 0,006**
	FA	-0,288 0,064	-0,310 0,046*	-0.319 0,040*	-0.318 0,040*
Korpus Kallosum corpus	ADC'	0,322 0,037*	0,398 0,009**	0.336 0,030*	0.364 0,018*
	mD'	0,322 0,037	0,398 0,009	0.336 0,030*	0.364 0,018*
	RD'	0,307 0,048	0,382 0,012	0.352 0,022*	0,364 0,018*
Cingulum	RD	0,278 0,075	0,257 0,101	0.308 0,047*	0,282 0,071

Hasta grupta sağ makula ile OPN FA/ADC/mD/RD ve SLF ADC/mD ölçümleri korelasyon göstermiştir (Tablo-11). OPN FA ile pozitif yönde ($r=0,337$, $p=0,036$); ADC ($r=-0,323$, $p=0,045$), mD ($r=-0,352$, $p=0,028$), RD ($r=-0,356$, $p=0,026$) ile negatif yönlü orta güçte korelasyon saptanmıştır. Yine SLF ADC/mD ölçümleri ile negatif orta düzey bir korelasyon görülmüştür (sırasıyla $r=-0,370$, $p=0,020$; $r=-0,393$, $p=0,013$). Kontrol grubunda bu bölgelerde ki korelasyonlar gözlenmemiştir (Tablo-11).

Tablo 12. Hasta grupta sağ makula ile DTG bulgularının ilişkisi

		Sağ Makula	
		<i>rho</i>	<i>p</i>
Olivary Pretectal Nucleus	<i>FA</i>	0,337	0,036*
	<i>ADC</i>	-0,323	0,045*
	<i>mD</i>	-0,352	0,028*
	<i>RD</i>	-0,356	0,026*
Superior Longitudinal Fasikül	<i>FA'</i>	-0,138	0,402
	<i>ADC'</i>	-0,370	0,020*
	<i>mD</i>	-0,393	0,013*
	<i>RD</i>	-0,004	0,981

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Hasta grupta Retina ölçümleri ile DTG bulgularının ilişkisi Tablo-13'te özetlenmiştir. SLF mD ile tüm retina bölgelerinde negatif yönde ve orta düzey bir korelasyon bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca SLF ADC ile RET T/C/U bölgeleri arasında da negatif yönlü orta düzey bir ilişki görülmüştür (sırasıyla $r = -0,439$, $p = 0,007$; $r = -0,437$, $p = 0,008$; $r = -0,419$, $p = 0,011$). RHT mD ile RET-U arasında negatif yönde orta düzey anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,352$, $p = 0,035$). Kontrol grubunda ise RHT mD yerine RHT-RD ölçümü RET-N ile pozitif yönde bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,335$, $p = 0,028$).

Retina ölçümleri ile Korpus kallosum'da splenium bölgesinde korelasyon saptanmamıştır. Ancak corpus'ta ADC/mD değerleri ile RET-T arasında negatif yönlü orta düzey korelasyon saptanmıştır ($r = -0,336$, $p = 0,045$; $r = -0,333$, $p = 0,047$). Ek olarak KK corpus RD ile RET-T arasında negatif korelasyon gözlemlenmiş ancak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($r = -0,329$, $p = 0,050$). KK Genu'da ise RD ölçümü ile RET-U arasında negatif yönde ve orta düzey korelasyon saptanmıştır ($r = -0,337$, $p = 0,045$).

Tablo 13. Hasta grubunda Retina ölçümleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		RET-T	RET-C	RET-N	RET-U	RET-D'
		<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<i>Retinal Hipotalamik Trakt</i>	<i>mD'</i>	-0,301 0,075	-0,114 0,508	-0,071 0,681	-0,352 0,035*	-0,259 0,128
	<i>ADC'</i>	-0,439 0,007**	-0,437 0,008**	-0,300 0,076	-0,419 0,011*	-0,318 0,058
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	<i>mD</i>	-0,434 0,008**	-0,413 0,012*	-0,378 0,023*	-0,405 0,014*	-0,340 0,042*
	<i>ADC</i>	-0,336 0,045*	-0,210 0,219	-0,198 0,247	-0,328 0,051	-0,247 0,147
<i>Korpus Kallosum Corpus</i>	<i>mD</i>	-0,333 0,047*	-0,190 0,267	-0,199 0,243	-0,325 0,053	-0,253 0,137
	<i>RD</i>	-0,329 0,050	-0,148 0,391	-0,151 0,380	-0,362 0,030*	-0,281 0,097
	<i>RD'</i>	-0,198 0,247	-0,119 0,488	-0,290 0,086	-0,103 0,551	-0,337 0,045*
<i>Corpus Callosum Genu</i>	<i>FA'</i>	0,312 0,064	0,293 0,083	0,143 0,405	0,363 0,029*	0,243 0,153
	<i>ADC</i>	-0,376 0,024*	-0,208 0,222	-0,116 0,501	-0,394 0,017*	-0,210 0,218
<i>Cingulum</i>	<i>mD'</i>	-0,357 0,032*	-0,192 0,262	-0,102 0,556	-0,343 0,040*	-0,189 0,269
	<i>RD'</i>	-0,402 0,015*	-0,254 0,135	-0,166 0,333	-0,428 0,009**	-0,249 0,143

RET: Retina, *T*:temporal, *C*: santral, *N*: nazal, *U*:up, *D*: down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Cingulum'da ise FA ile RET- U arasında pozitif ($r=0,363$, $p=0,029$), ADC ($r=-0,394$, $p=0,017$) / RD ($r=-0,428$, $p=0,009$) / mD ($r=-0,343$, $p=0,040$) arasında negatif olmak üzere tüm ölçümlerde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Ek olarak Temporal retina ölçümünde cingulum ADC ($r=-0,376$, $p=0,024$) / mD ($r=-0,357$, $p=0,032$) / RD ($r=-0,402$, $p=0,015$) arasında negatif yönlü ve orta düzey korelasyon saptanmıştır. RET ölçümlerinde kontrol grubunda sadece RHT RD ile RET-N arasında pozitif yönde orta düzey ilişki saptanmış ($r=0,335$, $p=0,028$), diğer bölgeler için korelasyon saptanmamıştır.

Hasta grupta RNFL ile DTG bulgularının ilişkisi incelendiğinde ise SCN, RHT, SLF, KK splenium ve genu arasında korelasyonlar saptanmıştır (Tablo-14). RNFL-T ile SCN FA arasında pozitif yönlü ve orta düzey ($r=0,391$, $p=0,018$), RHT mD ile ise negatif yönde ve orta düzey bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,387$, $p=0,020$).

Tablo 14. Hasta grupta RNFL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		RNFL-T	RNFL-C'	RNFL-N'	RNFL-U	RNFL-D'
		rho	rho	rho	rho	rho
		p	p	p	p	p
<i>Suprkiazmatik Nucleus</i>	<i>FA'</i>	0,391 0,018*	-0,014 0,934	0,147 0,393	0,160 0,351	0,117 0,496
	<i>mD'</i>	-0,387 0,020*	-0,280 0,098	0,037 0,830	0,102 0,554	-0,243 0,153
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	<i>ADC'</i>	-0,230 0,177	-0,326 0,053	-0,201 0,240	-0,392 0,018*	-0,234 0,170
	<i>mD</i>	-0,150 0,384	-0,291 0,085	-0,307 0,068	-0,391 0,018*	-0,311 0,065
<i>Korpus Kallosum Splenium</i>	<i>ADC'</i>	-0,031 0,855	-0,335 0,046*	0,078 0,650	-0,026 0,879	-0,121 0,480
	<i>mD</i>	-0,057 0,742	-0,412 0,013*	-0,006 0,974	-0,073 0,674	-0,184 0,284
	<i>RD'</i>	0,344 0,040*	-0,190 0,266	-0,023 0,895	0,134 0,434	-0,165 0,336
<i>Korpus Kallosum Genu</i>	<i>FA'</i>	-0,337 0,044*	0,080 0,643	0,092 0,592	-0,234 0,170	0,258 0,128

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer, T: temporal, C: santral, N: nazal, U:up, D: down
*Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi*
 *: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

RNFL-U ile SLF ADC ve mD ölçümleri arasında negatif yönde ve orta düzey korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,392$, $p=0,018$; $r=-0,391$, $p=0,08$). KK spleniumda ADC ve mD ile RNFL-C arasında negatif orta düzey ($r=-0,335$, $p=0,046$; $r=-0,412$, $p=0,013$), RNFL-T ile RD arasında ise pozitif yönde orta düzey ($r=0,344$, $p=0,04$) korelasyon saptanmıştır. KK Genu FA ile RNFL-T arasında da negatif yönde ve orta düzey bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,337$, $p=0,044$). Kontrol grubunda da KK genu FA korelasyon göstermiş ancak RNFL-T ile değil RNFL-U ile negatif yönde ilişkili

bulunmuştur ($r_s=0.337$, $p=0.019$). Yine kontrol grubunda da KK Splenium RD için korelasyon saptanmış ancak RNFL-T yerine RNFL-D ile korele olduğu saptanmıştır ($r_s=0.340$, $p=0.026$). Diğer bölgeler farklı lokasyonlarda korelasyon göstermiş hastalarla paralellik göstermemiştir.

Tablo 15. Hasta grupta GCL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		GCL-T	GCL-C	GCL-N	GCL-U	GCL-D
		<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<i>Hypotalamus</i>	<i>FA</i>	-0,112 0,516	-0,268 0,114	-0,337 0,044*	-0,173 0,313	0,023 0,896
<i>Superior Longitudinal Fasuculi</i>	<i>FA</i>	0,376 0,024*	0,170 0,322	0,229 0,180	0,366 0,028	0,304 0,072
	<i>FA</i>	0,367 0,028*	0,035 0,837	0,085 0,621	0,215 0,208	0,259 0,127
	<i>ADC</i>	-0,473 0,004**	-0,112 0,516	-0,148 0,389	-0,360 0,031*	-0,259 0,128
<i>Cingulum</i>	<i>mD</i>	-0,441 0,007**	-0,125 0,466	-0,157 0,362	-0,332 0,048*	-0,221 0,194
	<i>RD</i>	-0,545 0,001**	-0,119 0,489	-0,220 0,197	-0,412 0,013*	-0,334 0,046*

GCL: Ganglion Cell Layer, *T*: temporal, *C*: santral, *N*: nazal, *U*: Up, *D*: Down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Hasta grupta GCL korelasyonu değerlendirildiğinde ise KK spleniumda korelasyon saptanmazken; Hipotalamus, SLF ve Cingulumda korelasyon gözlenmiştir (Tablo-15). GCL-N bölgesi ile Hipotalamus FA ölçümü negatif yönde ve orta düzey korelasyon gösterirken ($r=-0,268$, $p=0,114$), GCL-T bölgede SLF FA ile pozitif yönde orta düzey korelasyon saptanmıştır ($r=0,376$, $p=0,024$). Cingulum ile yüksek oranda korelasyon gözlenmiş olup; GCL-T bölge Cingulumda tüm ölçümlerde korele bulunmuştur. Cingulum FA ile GCL-T arasında pozitif yönde orta düzey ($r=0,376$, $p=0,028$), ADC / mD / RD arasında negatif yönlü ve orta düzey korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,473$, $p=0,004$; $r=-0,441$, $p=0,007$; $r=-0,545$, $p=0,001$). Kontrol grubunda

da hipotalamus korelasyon göstermiş ancak mD ölçümü ile GCL-T arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r_s=0-.324$, $p=,025$).

Tablo 16. Hasta grupta IPL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		IPL-T	IPL-C'	IPL-N	IPL-U'	IPL-D
		rho	rho	rho	rho	rho
		p	p	p	p	p
<i>Korpus Kallosum Corpus</i>	<i>FA'</i>	0,137 0,425	0,167 0,331	0,045 0,792	0,264 0,119	0,358 0,032*
<i>Korpus Kallosum Splenium</i>	<i>FA'</i>	0,174 0,311	0,114 0,509	0,100 0,562	0,238 0,163	0,332 0,048*
<i>Korpus Kallosum Genu</i>	<i>FA'</i>	0,273 0,107	0,079 0,645	0,359 0,031*	0,278 0,100	0,386 0,020
<i>Cingulum</i>	<i>FA'</i>	0,369 0,027*	0,356 0,033*	0,284 0,093	0,256 0,132	0,295 0,081
<i>Optik Radyasyon</i>	<i>FA</i>	0,341 0,042*	0,143 0,404	0,312 0,064	0,289 0,087	0,337 0,044*

IPL: Inner plexiform Layer, T: temporal, C: santral, N: nazal, U: up, D: down
*Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi*
**: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$*

IPL değerleri ile DTG bulguları hasta grupta karşılaştırıldığında sadece FA ölçümlerinde korelasyon saptanmış olması dikkati çekmektedir. Ayrıca Korpus Kallosumun tüm bölgelerinde anlamlılık görülmüştür. KK corpus ve splenium'da FA ile IPL-D ($r=0,358$, $p=0,032$; $r=0,332$, $p=0,048$), KK Genu 'da FA ile IPL-N arasında pozitif yönlü ve orta düzey anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,359$, $p=0,031$). Cingulumda ise FA ile IPL-T ve IPL-C ölçümleri pozitif yönde ve orta düzey korelasyon göstermiştir ($r=0.0369$, $p=0,027$; $r=0,356$, $p=0,033$).

IPL ve DTG bulguları kontrol grubunda karşılaştırıldığında; hasta grup için anlamlı tüm bölgeler kontrol grubunda da IPL bölgeleri farklılık göstermekle birlikte anlamlı korelasyon göstermiştir. KKCorpus FA ile IPL-U yine pozitif yönde korelasyon gösterirken ($r=0.372$, $p=,008$), KKsplenium ile IPL-U negatif korelasyon

göstermiştir ($r_s=0.332, p=0.030$). KK genu'da yine FA ölçümü ile nazal yerine temporal bölgede yani IPL-T arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r_s=0.334, p=0.028$). OR ve cingulum FA ölçümlerinde ise IPL-U ile pozitif yönlü orta düzey anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r=0.404, p=0.004$; $r=0.384, p=0.006$).

INL değerleri incelendiğinde RHT, Hipotalamus, SLF, KK genu ve cingulumda anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Tablo-17). INL-T alan ölçümü RHT traktta FA ile pozitif ($r=0.397, p=0.017$), ADC /mD/ RD ile negatif yönde ve orta düzey anlamlı bir ilişki göstermiştir (sırasıyla $r=-0.406, p=0.014$; $r=-0.413, p=0.012$; $r=-0.412, p=0.013$). Ayrıca INL-D ile RHT FA ölçümü arasında pozitif yönde orta düzey anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0.093, p=0.018$).

INL-C bölgesi ile herhangi bir korelasyon saptanmazken, INL-N ile Hipotalamus mD ($r=-0.359, p=0.032$) ve Cingulum FA ($r=-0.401, p=0.015$) arasında negatif yönde ve orta güçte korelasyon saptanmıştır. INL-U bölgesi ise sadece SLF mD ölçümüyle negatif yönde ve orta düzey bir korelasyon göstermiştir ($r=-0.437, p=0.008$).

INL-D bölgesi ile sadece KK genu'da ADC /mD /RD ölçümleri arasında negatif yönde ve orta güçte anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $r=-0.339, p=0.043$; $r=-0.336, p=0.045$; $r=-0.353, p=0.035$).

Kontrol grubunda korelasyonlar değerlendirildiğinde ise cingulum ve KK spleniumda korelasyonlar hasta grubu ile paralellik göstermiştir. KK genu ADC / mD ve INL-D ($r=0.334, p=0.028$; $r=0.335, p=0.028$) hasta grubuyla benzer olarak korelasyon göstermiş ancak kontrol grubunda pozitif yönde hasta grubunda negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Cingulumda ise FA ölçümünde INL ile korelasyon görülmüş ancak INL-N yerine INL-C arasında yine negatif yönde ilişkili bulunmuştur ($r_s=-0.307, p=0.046$). Kontrol grubunda ki diğer korelasyonlar hasta grubu ile paralellik göstermemiştir.

Tablo 17. Hasta grupta INL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		INL-T	INL-C'	INL-N'	INL-U'	INL-D
		<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>
Retinal Hipotalamik Trakt	FA'	0,397 0,017*	0,067 0,699	0,134 0,437	0,097 0,575	0,393 0,018
	ADC'	-0,406 0,014*	0,029 0,868	-0,050 0,774	-0,251 0,140	-0,224 0,189
	mD'	-0,413 0,012*	0,032 0,853	-0,051 0,770	-0,264 0,120	-0,261 0,124
	RD'	-0,412 0,013*	0,024 0,891	-0,069 0,688	-0,214 0,211	-0,262 0,123
Hipotalamus	mD	-0,185 0,280	-0,285 0,092	-0,359 0,032*	-0,094 0,587	-0,057 0,741
Superior Longitudinal Fasikül	mD	-0,255 0,133	-0,256 0,131	-0,042 0,807	-0,437 0,008**	-0,038 0,825
korpus Kallosum Genu	ADC'	-0,305 0,070	-0,166 0,332	-0,253 0,137	-0,328 0,051	-0,339 0,043*
	mD'	-0,303 0,072	-0,166 0,332	-0,253 0,137	-0,327 0,051	-0,336 0,045*
	RD'	-0,212 0,213	-0,150 0,381	-0,293 0,083	-0,243 0,153	-0,353 0,035*
Cingulum	FA'	-0,089 0,606	-0,236 0,166	-0,401 0,015*	-0,195 0,255	-0,238 0,162

INL: Inner Nuclear Layer, **T:** temporal, **C:** santral, **N:** nazal, **U:** up, **D:** down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

OPL tabakası incelendiğinde sadece santral, temporal ve down bölgelerinde VLPN, UF ve OR için korelasyon saptanmıştır (Tablo-18). OPC-T ile VLPN FA ölçümü korelasyon gösterirken ($r=0,364$, $p=0,0029$), OPL-C ile VLPN ADC ölçümü pozitif yönde orta güçte ($r=0,333$, $p=0,047$) korelasyon göstermiştir. Yine OPL-C ile OR RD ölçümü arasında anlamlı negatif yönlü ve orta düzey korelasyon saptanmıştır ($r=-0,431$, $p=0,009$). Uncinate fasikül ADC ile OPL-D arasında anlamlı ancak pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,355$, $p=0,033$).

Tablo 18. Hasta grubta OPL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		OPL-T	OPL-C	OPL-N	OPL-U	OPL-D
		<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<i>Ventrolateral Preoptik Nucleus</i>	<i>FA</i>	0,364 0,029*	0,001 0,993	-0,037 0,831	0,014 0,934	0,229 0,179
	<i>ADC</i>	-0,023 0,893	0,333 0,047*	-0,133 0,439	0,192 0,263	-0,224 0,188
<i>Uncinat Fasikul</i>	<i>ADC</i>	0,086 0,618	-0,176 0,304	-0,213 0,211	-0,047 0,787	0,355 0,033*
<i>Optik Radyasyon</i>	<i>RD</i>	-0,155 0,367	-0,431 0,009**	-0,154 0,370	-0,281 0,097	0,158 0,357

OPL: Outer Plexiform Layer, T: temporal, C: santral, N: nazal, U: up, D: down

*Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi*

**: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$*

Kontrol grubunda ise VLPN FA ile OPL-T yerine OPL-N arasında yine pozitif yönlü ($r_s=0.326$, $p=0,031$), OR RD ile yine OPL-C arasında ancak pozitif yönde korelasyonlar saptanmıştır ($r=0.317$, $p=0,038$). Diğer korelasyonlar için paralellik görülmemiştir.

Tablo 19. Hasta grupta ONL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		ONL-T'	ONL-C	ONL-N'	ONL-U	ONL-D'
		<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<i>Suprakiazmatik Nukleus</i>	mD	0,219 0,199	0,171 0,319	0,068 0,694	0,357 0,033*	-0,036 0,835
	RD	0,204 0,232	0,163 0,342	0,049 0,775	0,336 0,045*	-0,095 0,583
<i>Retinal Hipotalamik Trakt</i>	ADC'	-0,175 0,307	-0,381 0,022*	-0,309 0,067	-0,186 0,278	-0,185 0,281
	mD'	-0,132 0,443	-0,375 0,024*	-0,304 0,071	-0,187 0,276	-0,166 0,334
	RD'	-0,113 0,512	-0,383 0,021*	-0,281 0,097	-0,206 0,228	-0,075 0,665
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	FA'	-0,342 0,041*	-0,036 0,835	-0,016 0,928	0,047 0,785	-0,124 0,469
	ADC'	-0,345 0,040*	-0,205 0,23	-0,487 0,003**	-0,248 0,145	-0,371 0,026*
	mD	-0,243 0,154	-0,106 0,538	-0,308 0,068	-0,115 0,503	-0,478 0,003
<i>Cingulum</i>	mD'	0,383 0,021*	0,243 0,154	0,001 0,996	0,037 0,831	0,150 0,383
	RD'	0,408 0,013*	0,196 0,251	-0,124 0,471	-0,006 0,971	0,033 0,849
<i>Optiv Radiation</i>	mD	-0,038 0,825	-0,209 0,222	-0,190 0,266	-0,023 0,893	-0,343 0,041*

INL: Inner Nuclear Layer, T: temporal, C: santral, N: nazal, U: up, D: down

*Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi*

**: p < 0,05 **: p < 0,01*

Yine hasta grupta ONL ve DTG bulguları ilişkisi incelenmiş; SCN, RHT, SLF, Cingulum, OR bölgelerinde anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir (Tablo-19). SLF ADC ile ONL-T, ONL-N, ONL-D arasında negatif yönde orta düzey korelasyon dikkati çekmektedir (Sırasıyla $r=-0,345$, $p=0,040$; $r=-0,487$, $p=0,003$; $r=-0,381$, $p=0,026$).

ONL-C ile RHT ADC/ mD /RD arasında negatif yönlü ve yine orta düzey korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,381$, $p=0,022$; $r=-0,375$, $p=0,024$; $r=-0,383$, $p=0,021$). SCN mD ve RD ölçümleri ONL_U ile ($r=0,357$, $p=0,033$; $r=0,336$, $p=0,045$), cingulum mD /RD OPN-T ile ($r=0,383$, $p=0,021$; $r=0,408$, $p=0,013$) ancak pozitif, OR mD ise ONL-D ile negatif ($r=-0,343$, $p=0,041$) korelasyon göstermiştir.

Kontrol grubunda da SCN ve cingulum için korelasyonlar gözlemlenmiştir. SCN mD/ RD ile ONL-U yerine ONL-N arasında yine pozitif yönde orta düzey korelasyon ONL-C negatif yönde ilişkili bulunmuştur ($r=-0.352, p=0,021$; $r=-0.367, p=0,015$).

Tablo 20. Hasta grupta RPE değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		RPE-T'		RPE-U		RPE-D'	
		rho	p	rho	p	rho	p
<i>Ventrolateral Preoptik Nucleus</i>	<i>mD</i>	0,345	0,039*	0,274	0,106	0,280	0,098
	<i>RD</i>	0,368	0,027*	0,354	0,034*	0,317	0,059
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	<i>ADC'</i>	-0,100	0,560	-0,176	0,304	-0,349	0,037*
<i>Korpus Kallosum Splenium</i>	<i>ADC'</i>	0,348	0,037*	0,124	0,471	0,217	0,203
	<i>ADC</i>	0,332	0,048*	0,043	0,803	0,136	0,429
<i>İnferior Longitudinal Fasikül</i>	<i>mD</i>	0,382	0,022*	0,046	0,790	0,169	0,325
	<i>RD'</i>	0,336	0,045*	-0,066	0,703	0,040	0,818

RPE:Retina Pigment Epiteli, *T*: temporal, *U*: up, *D*: down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

RPE ölçümleri incelendiğinde VLPN, SLF, ILF ve KK splenium arasında korelasyon gözlemlenmiştir (Tablo-20). VLPN mD ve RD ölçümü ile RPE-T arasında ($r=0,345, p=0,039$; $r=0,368, p=0,027$), yine VLPN mD ile RPE-U arasında pozitif yönde orta düzey ilişki saptanmıştır ($r=0,354, p=0,034$). SLF'de ADC ile RPE-D alanı arasında ($r=-0,349; p=0,037$) ve KK splenium'da ADC ile RPE-T alanı arasında ($r=0,348, p=0,037$) pozitif yönlü orta güçte anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine RPE-T ölçümü ile ILF ADC /mD /RD arasında pozitif ve orta düzey korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,332, p=0,048$; $r=0,382, p=0,022$; $r=0,336, p=0,045$). Kontrol grubunda RPE değerleri için hasta grup ile ortak korelasyonlar saptanmamıştır.

Tablo 21. Hasta grupta IRL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		IRL-T'	IRL-C'	IRL-N'	IRL-U'	IRL-D
		<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>	<i>rho</i> <i>p</i>
<i>Retinal Hipotalamik Trakt</i>	mD'	-0,249 0,143	-0,109 0,527	-0,049 0,776	-0,240 0,158	-0,340 0,043
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	ADC'	-0,431 0,009**	-0,406 0,014*	-0,291 0,085	-0,452 0,006	-0,256 0,132
	mD	-0,355 0,034*	-0,404 0,015*	-0,325 0,053	-0,379 0,023	-0,275 0,105
<i>Korpus Kallosum Genu</i>	FA'	0,255 0,134	0,083 0,631	0,316 0,060	0,272 0,109	0,370 0,027*
	ADC'	-0,227 0,184	-0,196 0,251	-0,241 0,157	-0,250 0,141	-0,465 0,004**
	mD'	-0,227 0,184	-0,196 0,251	-0,241 0,157	-0,250 0,141	-0,462 0,005**
	RD'	-0,272 0,109	-0,123 0,474	-0,318 0,059	-0,289 0,087	-0,427 0,009**

IRL: Inner Retinal Layer, **T:** temporal, **C:** santral, **N:** nazal, **U:** up, **D:** down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Hasta grupta IRL ölçümleri ile DTG bulgularının ilişkisi incelendiğinde RHT, SLF KK genu bölgeleri ile korelasyonlar saptanmıştır (Tablo-21). RHT mD ölçümü ile IRL-D değeri arasında negatif yönlü ve orta düzey anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=-0,348$, $p=0,043$). SLF'de ise ADC ve mD ile IRL-T alan kalınlığı ($r=-0,431$, $p=0,009$; $r=-0,355$, $p=0,034$) ve yine SLF ADC ve mD ölçümleri ile IRL-C alan kalınlığı arasında ($r=-0,272$, $p=0,034$; $r=-0,335$, $p=0,034$) negatif yönlü orta güçte istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Dikkate değer diğer bir bulgu ise IRL-D ile KK genu tüm ölçümlerde korelasyon göstermesidir. KK genu FA ile pozitif yönde ($r=0,370$, $p=0,027$), ADC / mD/ RD ile negatif yönde orta düzey anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,465$, $p=0,004$; $r=-0,462$, $p=0,005$; $r=-0,427$, $p=0,009$).

Kontrol grubunda ise yine KK genu FA/ ADC/ mD/ RD ve IPL-D arasında korelasyon görülmüş ancak korelasyon yönleri farklı bulunmuştur. FA ile negatif ADC/ mD/ RD ile pozitif korelasyon göstermiştir. İlginç olarak KK genu kontrol

grubunda hasta grubundan farklı olarak IRL-C hariç diğer kadranlarda korelasyon göstermiştir (Tablo-22).

Tablo 22. Kontrol grubunda Korpus Kallosum Genu ile IRL ölçümlerinin ilişkisi

			IRL-T	IRL-C	IRL-N	IRL-U	IRL-D
Korpus Kallosum Genu	FA	<i>rho</i>	-0.337	-0,011	-0,274	-0.350	-0.320
		<i>p</i>	0,027*	0,944	0,075	0,021*	0,036*
	ADC	<i>rho</i>	0.325	0,056	0.317	0.376	0.373
		<i>p</i>	0,034*	0,721	0,039*	0,013*	0,014*
	mD	<i>rho</i>	0.328	0,061	0.320	0.380	0.375
		<i>p</i>	0,032*	0,699	0,036*	0,012*	0,013*
	RD	<i>rho</i>	0.316	0,001	0,270	0.343	0.317
		<i>p</i>	0,039*	0,998	0,080	0,024*	0,038*

IRL: Inner Retinal Layer, **T:** temporal, **C:** santral, **N:** nazal, **U:** up, **D:** down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

ORL değerleri ile DTG bulgularının korelasyonu incelendiğinde SLF ve Korpus kallosumun tüm bölgeleri ile korelasyonlar gözlenmiştir (Tablo-23). SLF’de mD ile ORL-D arasında negatif yönlü orta düzey korelasyon saptanmıştır ($r=-0,398$, $p=0,016$). KK corpus’ ta ve KK splenium’da FA ölçümlerinde ORL-N ile pozitif yönde orta düzey anlamlı ilişki saptanmıştır (KK corpus $r=0,340$, $p=0,042$; KK splenium $r=0,370$, $p=0,026$). ORL-U ile KK genu arasında tüm ölçümlerde anlamlı ancak FA ile negatif yönlü ($r=-0,431$, $p=0,009$), ADC /mD/ RD ile ise pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,386$, $p=0,020$; $r=0,387$, $p=0,022$; $r=0,486$, $p=0,003$).

Kontrol grubunda benzer olarak SLF’de korelasyon görülmüş ancak FA ölçümü ile ORL-U arasında pozitif yönde ve orta düzey korelasyon saptanmıştır ($r=0.302$, $p=0,049$).

Tablo 23. Hasta grupta ORL değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		ORL-N		ORL-U		ORL-D'	
		<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	<i>mD</i>	-0,305	0,071	-0,190	0,268	-0,398	0,016*
<i>Korpus Kallosum Corpus</i>	<i>FA'</i>	0,340	0,042*	0,248	0,145	0,303	0,073
<i>Korpus Kallosum Splenium</i>	<i>FA'</i>	0,370	0,026*	0,229	0,179	0,167	0,331
	<i>FA'</i>	-0,225	0,187	-0,431	0,009**	-0,308	0,068
	<i>ADC'</i>	0,251	0,139	0,386	0,020*	0,249	0,144
<i>Korpus Kallosum Genu</i>	<i>mD'</i>	0,249	0,138	0,387	0,022*	0,248	0,145
	<i>RD'</i>	0,255	0,134	0,486	0,003**	0,313	0,063

ORL: Outer Retinal Layer, *N:* nazal, *U:* up, *D:* down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Hasta PHRS ile DTG verilerinin korelasyonu incelendiğinde ise OPN, SLF, Cingulum, UF, ILF için korelasyonlar gözlenmiştir (Tablo-24). OPN FA ile PHRS-U arasında pozitif yönde orta güçte anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,335$, $p=0,046$).

İlginç olarak SLF ADC ve mD ölçümlerinde PHRS tabakasında üst kadran dışında tüm kadrarlarda korelasyon gözlemlenmiştir. SLF ADC ile PHRS-T / C/ N/ D arasında negatif yönlü ve orta düzey korelasyon saptanmıştır ($T r=-0,400$, $p=0,016$; $C r=-0,474$, $p=0,004$; $N r=-0,564$, $p=<0,001$; $D r=-0,413$, $p=0,012$). Ayrıca PHRS-T ölçümü ile Cingulum ADC /mD/ RD pozitif yönde orta düzey bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,381$, $p=0,022$; $r=0,380$, $p=0,022$; $r=0,404$, $p=0,014$). UF mD ile PHRS-D arasında ($r=-0,344$, $p=0,040$), ILF RD ile PHRS-C arasında ($r=-0,350$, $p=0,036$) negatif yönlü ve orta düzey bir korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda PHRS değerleri için hasta grup ile ortak korelasyonlar saptanmamıştır.

Tablo 24. Hasta grupta PHRS değerleri ile DTG bulgularının ilişkisi

		PHRS-T'	PHRS-C'	PHRS-N'	PHRS-U	PHRS-D'
		<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<i>Olivary Pretectal Nucleus</i>	<i>FA</i>	0,005	0,245	0,335	0,256	0,154
		0,978	0,150	0,046**	0,131	0,370
<i>Superior Longitudinal Fasikül</i>	<i>ADC'</i>	-0,400 0,016*	-0,474 0,004*	-0,564 <0,001**	-0,324 0,054	-0,413 0,012*
	<i>mD</i>	-0,358 0,032*	-0,368 0,027*	-0,381 0,022*	-0,196 0,251	-0,565 <0,001**
<i>Cingulum</i>	<i>ADC'</i>	0,381 0,022*	-0,030 0,860	-0,030 0,863	-0,013 0,942	0,125 0,468
	<i>mD'</i>	0,380 0,022*	0,005 0,977	0,006 0,970	-0,021 0,902	0,135 0,434
	<i>RD'</i>	0,404 0,014*	-0,001 0,994	-0,118 0,492	-0,091 0,599	0,008 0,964
<i>Uncinat Fasikül</i>	<i>mD'</i>	-0,076 0,658	-0,128 0,457	0,019 0,913	-0,103 0,548	-0,344 0,040*
<i>İnferior Longitudinal Fasikül</i>	<i>RD'</i>	-0,083 0,628	-0,350 0,036*	0,127 0,461	-0,013 0,942	0,060 0,727

PHRS: Photoreseptör tabaka, **T:** temporal, **C:** santral, **N:** nazal, **U:** up, **D:** down

Rho: Spearman korelasyon Katsayısı, *Pearson Korelasyon Analizi

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

5. TARTIŞMA

BH prevalansının genel popülasyonun %1'i olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, bu bozukluğun teşhisinde yaşanan uzun gecikmeler kaynaklı olarak, %5 gibi daha yüksek bir yaygınlık düzeyinden bahsetmektedir. Başlangıçta bir majör depresif atak nedeniyle unipolar depresyon tanısı almış hastaların oranları %30'dan %50'ye kadar çıkmaktadır ve BB'un doğru tanısının konması birkaç yılı bulabilmektedir [246]. Bu hastalarda gecikmiş tanı hızlı döngüyü artırabilir ve antidepresan kaynaklı manik atakları, antidepresan ilaçlara bağlı direnci ve daha yüksek intihar riskini artırabilmektedir [247, 248]. Bu nedenle BB'ta hem ayırıcı tanıda hem de takipte kullanılacak biyolojik belirteçlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bipolar bozuklukta yapılan araştırmalar, yapısal beyin anormalliklerinin varlığını göstermektedir. Bu bulguların özellik belirteçleri olup olmadığı veya hastalığın şiddeti ve süresi ile birlikte başlayıp ilerlediği açık değildir. Optik koherens tomografi (OKT), ve DTG beyin dejenerasyonunu yansıtan dejeneratif değişiklikleri tespit eden invazif olmayan önemli tekniklerdir. Ancak OKT'nin kullanımı hem daha ucuz hem daha pratiktir. Retina birçok çalışmacı tarafından beyne açılan bir pencere olarak nitelendirilmektedir.

Optik koherens tomografisi ile değerlendirilen retina sinir lifi tabakası kalınlığı, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik bozukluklarda beyaz cevher hasarı için bir biyolojik belirteç olarak önerilmiştir. Bu bağlamda, BB'da nörogörüntüleme çalışmalarında daha homojen olan örnekler, alanlar ve nöronal devreler ile klinik fenotipler arasında varsayılan ilişkilerin kurulması yoluyla BB patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve ayrıca potansiyel nörobiyolojik belirteçleri saptamada çeşitli nörogörüntüleme yöntemlerinin faydasının açıklığa kavuşturulmasına olanak sağlayabilir.

Bu çalışmada, ilk aşamada bu değişikliklerin tespit edilmesi ve BB için DTG ile hacimsel küçülme saptanan bölgelerle korelasyonunun incelenmesi ve OKT

parameterlerinin santral sinir sisteminde ki nörodejenerasyonu ne ölçüde yansıttığının araştırılması amaçlanmaktadır.

5.1. OKT Bulguları

Bipolar bozuklukta retinal katmanların OKT aracılığı ile incelenmesi, son yıllarda gündeme gelmiş yeni alanlardan biri olup, literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalarda genellikle RNFL, GCL ve IPL katmanları ön plana çıksada güncel olarak tüm retina katmanlarını inceleyen çalışmalar henüz yayınlanmaya başlamıştır. Ancak parametreleri ölçmek için kullanılan metodoloji çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu çalışma, Bipolar bozukluğu olan hastalarda farklı retina katmanlarının tam analizini inceleyen ilk çalışmalardandır.

Bipolar bozukluk hastalarında makula ve foveal kalınlığı inceleyen tek çalışma Altun ve ark. tarafından yapılmış olup, 46 ötimik bipolar hasta ve 35 şizofreni hastanın kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır [249]. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Bunun yanısıra Şizofreni hastalarında makula ve foveal kalınlıkları incelenmiştir. Lee ve ark.'nın çalışmasında santral makula kalınlığı hasta grubunda azalmış bulunurken, Ascaso ve ark. sadece sol gözde foveal kalınlığın anlamlı olarak azaldığını saptamışlar, sağ gözde herhangi bir fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda sağ makula kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ince olarak saptanmıştır.

Harita analizi ile total retina kalınlığını inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Martin ve ark'ı, Retina kalınlığı için üst, nazal ve temporal kadrarlarda anlamlı incelmeye bildirirken; Bannai ve ark'nın psikotik belirtileri esas aldığı bipolar ve şizofren hastalardan oluşan karışık bir örneklem ile yaptığı çalışmada ise anlamlı bir fark saptanmamıştır [8, 238]. Çalışmamızda ise sadece santral retina kalınlığı anlamlı olarak daha ince bulunmuştur.

Literatürde koroid kalınlığıyla ilgili mevcut iki çalışma olmakla birlikte, BB'lu denekler ve sağlıklı kontroller arasında koroid kalınlığında bir fark olmadığını

bildirmiştir [5, 7]. Ancak çalışmamızda literatürün aksine hasta grupta temporal, nazal ve ortalama koroid kalınlıklarında anlamlı bir inceleme saptanmıştır.

Yayınlanmış çalışmalarda ortak olarak RNFL incelenmesi bildirilmiştir ancak kadranlar farklılık göstermektedir. Mehraban ve ark. İnférieur, superior ve nazal alanlarda inceleme gözlemlerken, Kalenderoğlu ve arkadaşları sadece global kalınlıkta inceleme bulmuşlardır [4, 5]. Khalil ve ark ile Martin ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda temporal RNFL'de kontrollere göre inceleme olduğunu bildirmişlerdir [237, 238]. Bizim çalışmamızda hasta grupta RNFL için sadece santral alanda anlamlı inceleme saptanmıştır.

Bipolar bozukluk hastalarında maküler tabakaların analizi üzerine yayınlanmış araştırmalar azdır ve sınırlıdır. Khalil ve arkadaşları tarafından yapılan aynı çalışma, GCL'nin üst ve ortalama kalınlıkta önemli ölçüde incelendiğini göstermiştir [237]. Kalenderoğlu ve arkadaşları BB'lu hastalarda GCL hacminde önemli bir azalma bulmuşlardır. Ancak, GCL kalınlığı ve ayrı sektörler değerlendirilmemiştir. Martin ve ark ise nasal, üst, temporal ve alt iç kadranlarda incelemeler bildirmiştir [238]. Bizim çalışmamızda ise GCL kalınlığında hiçbir kadranda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Literatürde bipolar hastalarda IPL kalınlığı ölçen az sayıda çalışmadan biri Martin ve ark. tarafından yapılmış; nazal, alt ve temporal IPL kadranlarında hasta grupta inceleme bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise her ne kadar tüm kadranlarda ortalama olarak daha düşük değerler görülse de sadece santral ve alt kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı inceleme saptanmıştır.

Literatürde bipolar hastalar için INL ölçümünün analizi üzerine yayınlanmış tek yayın mevcuttur. İlginç bir şekilde, martin ve ark. daha yüksek INL kalınlığı bildirmişlerdir [119]. Bu durumu başka bir tabakanın incelenmesi diğer bir tabakanın kalınlaşması şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda INL tabakası için anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde Bipolar hastalarda OPL, ONL ve RPE ölçümünü inceleyen bir çalışma henüz yayınlanmasa da, Bannai ve arkadaşlarının psikotik bulguları ön plana alarak

yaptıkları şizofren ve bipolar hastalardan oluşan karışık örneklemlerle bir çalışmada yayınladıkları ön sonuçlara göre; sağ gözde OPL iç temporal kadranda, sol gözde ise hem iç hem dış temporal ve üst kadranda kalınlaşma bildirmişlerdir [8]. Bizim çalışmamızda ise OPL ölçümlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastalarımızın ötimik olması, aktif psikotik bulgularının olmaması gibi örneklem farklılıkları bu sonuca neden olmuş olabilir. Yine aynı çalışmada Sağ göz ONL ölçümlerinde ise bizim çalışmamızla benzer olarak sağ gözde iç temporal ve santral kadranda incelleme saptanmıştır. RPE ölçümlerinde ise anlamlı farklılık bildirmemişlerdir ancak çalışmamızda RPE ölçümlerinde tüm katmanlarda kontrol grubuna göre incelleme görülmesine rağmen sadece üst ve alt kadranda anlamlılık düzeyine ulaşmıştır.

Bipolar bozuklukta IRL, ORL ve PHRS ölçümlerinin incelendiği bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Ancak şizofrenide samani ve arkadaşları tarafından 35 hasta ve 50 kontrol ile retina katmanlarının incelendiği bir çalışmada total retina kalınlığında ve PHRS tabakasının tüm retina bölgeleri ölçümlerinde (temporal parafoveal, nazal parafoveal ve foveal alanlardan) hasta grupta anlamlı olarak incelendiğini saptamışlardır [250]. Ancak bu çalışmada ortalama kalınlıklar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hasta grupta PHRS ölçümlerinde temporal santral ve üst bölgelerde incelleme bulunmuştur. NMDA glutamaterjik reseptörlerin foveada glutamaterjik koni fotoreseptör bipolar hücre sinyal aktarım yollarına aracılık ettiği düşünülmektedir [251]. Bu nedenle, fotoreseptör incelenmesi NMDA disfonksiyonunun bir göstergesi olabilir.

Retinal kalınlıkların klinik özellikler ile ilişkisiyle ilgili sonuçlar çelişkilidir. Mehraban ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalık süresi ile RNFL kalınlığında, Kalenderoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastalık şiddeti ve süresi ile GHT ve IPL hacimleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir [4, 5]. İlginç olarak Martin ve arkadaşları ise GCL minimum merkezi kalınlığı ile hastalık süresi arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptamışlardır [238]. Çalışmamızda ise IPL (U/D), GCL (U/D) ve ek olarak IRL (D) ile hastalık süresi arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, Khalil ve arkadaşları yalnızca RNFL ile manik atak sayısı arasında anlamlı ters bir korelasyon bildirmiştir [237]. Bannai ve arkadaşları da hastalık süresi ile retina katmanlarıyla korelasyon saptamazken RPE incelenmesinin daha şiddetli

manik semptomlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır [8]. Çalışmamızda ise manik atak sayısı ile OPL (Temporal), depresif atak sayısı ile de ONL (up) arasında ters bir korelasyon saptanmıştır.

İlginç bulgularımızdan biri de tanı yaşı ile ORL (S/N/U/D) ve RPE (N/D) kalınlıklarında pozitif yönlü bir korelasyon saptamış olmamızdır. Bu durum erken tanı ile tedavi başlamanın nörodejenerasyonu önleyici etkisinin bir göstergesi olabilir. Ek olarak daha önce literatürde bildirilmemiş olmakla birlikte çalışmamızda suisid girişimi sayısı ile RNFL (T) kalınlığı arasında negatif yönde bir ilişki saptadık.

İlaç kullanım farklılıklarına yönelik değerlendirmelerde Kalenderoğlu ve ark.'ı Valproik asit kullananlarda RNFL ortalama kalınlığının lityum ve kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır [5]. Yakın zamanda yayınlanmış BB ve SZ hastalarından oluşan diğer bir çalışmada ise VA düzeylerinin makula ve RNFL kalınlıkları için pozitif prediktör etkisi bildirilmiştir [249]. Çalışmamızda RNFL veya makula değerleri için herhangi bir farklılık saptamadık ancak lityum ve valproik asit tedavisi alan gruplar içinde lityum kullanan hastalarda OPL (T/N/S/U) kalınlığının daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Nöroprotektif ve nörotrofik etkileri bilinen bir ajan olan Lityum, bipolar bozukluğun mani ve majör depresyon dönemlerinde akut ve uzun vadeli yönetimi için köklü bir terapötik seçenek olsada, yakın zamanda belirli nörodejeneratif bozukluklarda, Alzheimer hastalığında (AD), amiyotrofik lateral sklerozda (ALS) ve son zamanlarda Parkinson hastalığında (PD) hastalık modifikasyonu için aday bir ilaç olarak kabul edilmiştir. Lityumun varsayılan nöroprotektif etkileri, nörotrofik yanıt, otofaji, oksidatif stres, inflamatuvar ve mitokondriyal fonksiyonda yer alan birkaç homeostatik mekanizmayı modüle etme fonksiyonlarına bağlıdır. Böylesine geniş bir hücre içi yanıt aralığı, iki anahtar etkiye, yani glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β) ve inositol monofosfatın (IMP) lityum tarafından inhibisyonuna ikincil olabilir [252]. Bu bağlamda bipolar hücre dendritleri ve akson terminallerinin yer aldığı esas olarak sinapslardan oluşmakta olan OPL, lityumun nöroprotektif etkisini gözlemlemek için en duyarlı bölgelerden biri olmaya aday olabilir.

Tekli (çoğunlukla DDD) veya çoklu tedavi (DDD + AP ve/veya AD) alımlarına göre gruplar karşılaştırıldığında tekli ilaç kullanan hastaların ORL kalınlıklarının üst ve temporal kadranlarda daha yüksek olduğunu saptadık. Etki bölgeleri farklılık gösterebilir Altun ve arkadaşlarının çalışmasında da antipsikotiklerin RNFL üzerine negatif prediktör etkileri saptanmıştır [249]. Dopaminerjik blokaj ganglion hücrelerine daha az girdi gelmesine neden olarak ganglion hücre atrofisine neden olabilir. Benzer olarak antipsikotik kullanımının beyinde gri madde hacminde azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalarda yayınlanmıştır [253-255]. Bu bilgiler ışığında Retinanın incelenmesi, psiko-farmakolojik tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesi için faydalı olabilir.

Çalışmalarda bölgelerin farklılık göstermesi ölçüm metodu, lityum ve VA kan düzeyi farklılıkları, tedavi ve hastalık süresi gibi farklılıklardan kaynaklanabilir. İleride ilaçların ne derecede nöroprotektif etkileri olduğunu değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda kan düzeylerinin ölçülmesi de faydalı olacaktır. Hastalığın evresinin, duygudurum ve/veya antipsikotik tedavinin ve eşlik eden hastalıkların retina bulguları üzerindeki olası etkisini saptamak için sadece kesitsel değil uzunlamasına çalışmalar da yapılmalıdır. Retina anormalliklerinin Bipolar bozuklukta bir durum belirteci mi yoksa bir özellik belirteci mi olduğu belirlenmelidir.

5.2. DTG Bulguları

Nöropatolojik bulgularla ilgili olarak, son veriler nöroplastisitedeki, özellikle hücre dayanıklılığı ve bağlantısındaki değişikliklerin BB ile ilişkili ana bulgular olduğunu göstermektedir. BB'nin bugüne kadarki en büyük çok merkezli DTI çalışmasında, BB'lu hastalarda lokalize değişiklikler bildiren çalışmaların aksine çok sayıda demet boyunca yaygın BC mikroyapı değişiklikleri bildirmiştir ve en güçlü etkileri KK ve cingulum içinde saptamışlardır [144] . Etki boyutları küçük olmasına rağmen, ROI'lerin çoğunda hastalarda FA daha düşük bulunmakla beraber, yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi, antikonvülsanlar ve antipsikotik ilaçlar düşük FA ile ilişkilendirilmiştir.

Yapısal ve difüzyon görüntüleme çalışmaları, Bipolar Bozuklukta (BD) Korpus Kallozum'un anormal organizasyonuna dair önemli bulgular sağlamıştır [146, 152-156]. Korpus Kallozum, serebral hemisferlerin spesifik homolog kortikal alanlarını bağlayan en büyük beyaz cevher inter-hemisferik komissürdür. Topografik olarak belirli kortikal bölgelere haritalanan genu, ön gövde, arka gövde, isthmus ve splenium dahil olmak üzere en az 5 anatomik alt bölgeden oluşur. Spesifik olarak, genu içinden geçen lifler frontal ilişki kortikal alanlarını birbirine bağlar; orta gövde motor, somatosensoriyel ve işitsel korteksleri birbirine bağlar; ön splenial lifler, temporoparietal ilişki alanlarını ve arka splenium görsel korteksleri birbirine bağlar. KK'un aksonal organizasyonu ve bütünlüğünün incelenmesi, özellikle hemisferler arası çapraz iletişim verimliliğini sağladığı için önemlidir. BH hastalarında sıklıkla değişmiş bulunan KK, duyuusal motor fonksiyonlar, dil, hafıza, sürekli dikkat ve bilgi işleme yetenekleri gibi karmaşık beyin aktivitelerini entegre eder [256].

Çalışmamızda, benzer çalışmalara kıyasla BB hastalarında KK'nin mikroyapı bütünlüğünü daha fazla keşfetmeyi amaçlayarak KK genu, body ve splenium olmak üzere 3 bölümden ölçüm alınmıştır. Bu çalışmada, KK gövde ve splenium'da (genuda değil) BD'deki spesifik kallozal alt bölgelerde anlamlı anormal şekilde artmış ADC değerleri bulduk, bu da KK'nin tüm bölgelerinin aynı mikroyapısal düzeyde değişmediğini düşündürdü. Artmış ADC, liflerin daha az yoğun şekilde paketlenmesi, aksonlar içinde mikrotübüler aparatın bozulması, hücre dışı matriks birikimi, gliosis ve miyelin kılıflarının bozulması veya zar geçirgenliğindeki varyasyon gibi birkaç

faktöre bağılı olabilir. Şimdiye kadar sadece üç çalışma, bulgularımızla kısmen uyumlu olarak hem pediatrik hem de yetişkin BH hastalarında CC'de ADC değerlerini arttırdığını bildirmiştir [163, 256, 257]. BD hastalarının KK'da artmış ADC, aslında gecikmiş bir miyelinasasyona ve dolayısıyla prefrontal ve temporo-parietal alanlar arasındaki bağlantının bir dismaturasyonuna bağılı olabilir ve bunun da bir nöral maldevelopment yörüngesini düşündürebileceğı önerilmektedir. Bu bağlamda, pediatrik BB deneklerinde bile anormal artmış MRI sinyal yoğunluğu ve KK'da düşük FA bulunması dikkat çekmektedir; bu, dismiyelinasasyonun çocuklukta gerçekleştiğinin önemli bir kanıtı olabilir [256].

Ek olarak bulduğumuz KK corpus ve spleniumda artmış RD değerleride Benedditti ve ark ile Oertel-Knöchel ve ark'nın çalışmaları ile uyumluydu. Bu iki çalışmada genu içinde artmış RD bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda KK genu ölçümlerinde herhangi bir fark saptamadık bu durum hasta grubumuzun yaş ortalamasının diğer çalışmalara göre daha küçük olmasından, hastalık sürelerinde ki farklılıklardan ve/veya hasta grubumuzun kısmen eğitim seviyelerinin yüksek olmasından kaynaklıdır. Ayrıca hastalarımızın akut psikotik bulgusunun olmaması ve ötimik olmasıda faktörlerden biri olabilir. Bunun yansıra KK'da artmış mD değeri bildiren 2 çalışma olmakla beraber KK tüm hacmi değerlendirilmiştir [169, 175]. Çalışmamızda KK spleniumda artmış mD değerleri saptanmıştır. MD ölçümünün hücresellğe, ödem ve nekrozise daha duyarlı olduğı düşünölmektedir. MD artışının corpus'ta saptanmayıp spleniumda saptanması inflamasyon kaynaklı nörodejenerasyonun farklı evrelerini yansıtabilme potansiyeline bağılı olabilir. Nenadic ve ark. Tarafından Sch ve psikotik BP hastalar ile yapılan KK ve Cingulumun incelendiğı bir DTG çalışmasında; ADC ve RD değerlerinin SCH hastalarda BP hastalara göre daha yüksek olduğı saptanmıştır. Etki büyüklükleri incelendiğinde ise radyal yayılmanın (FA yerine) patolojileri ayırt etmek için potansiyel olarak daha uygun ve duyarlı olabileceğini önermişlerdir [258].

Cingulum, limbik sistemdeki en önemli beyaz cevher yapısıdır. Singulat girusun altındadır ve korpus kallozumun üzerinden geçer. Neokortikal bölgeler ile limbik sistem arasındaki bağlantıdan sorumludur; ayrıca limbik sistemi gri cevherin subkortikal alanlarına bağılı. Singulumun rolü duygusal düzenleme, bellek ve motor işlevler, görsel-uzamsal bellek işlevleri ve korku tepkisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu yol

aynı zamanda yürütücü işlevlerle ilişkilendirilmiştir ve Cingulumdaki BC anormalliklerinin BB hastalarında sıklıkla görülen planlama ve organizasyon zorluklarına katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Ek olarak Cingulum ve uncinat yapısal bütünlüğün bozulması, BB'deki fronto-limbik bağlantıların bozulduğu hipoteziyle uyuşmaktadır [11]. Enigma çalışmasına ek olarak birçok çalışmada da cingulum'da [143, 144, 146, 159, 163, 169] FA azalması bildirilmiştir. Çalışmamızda Cingulum'da hasta grupta daha düşük düzeyde FA ortalamaları görülmüş olsada istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Cingulumun uzun bir demet olması ve ölçüm alınan alanların farklı olması farklı sonuçlar bulunmasına neden olabilir. Örneğin mahapatra ve ark. BB-I hastaları ve etkilenmemiş birinci derece yakınlarıyla yaptığı bir difüzyon çalışmasında BB-I hastalarda yakınlarına ve kontrol grubuna göre cingulum demetinin dorsal ve hipokampal kısımlarında FA azalması ve artmış ADC saptamıştır. Başka iki çalışmada ise Anterior cingulum demetinde azalmış FA değerleri bildirilmiştir [151, 259]. Bu nedenle, bu demetlerden hangisinin BH'da yer aldığını belirlemek için cingulumun farklı bölümlerinin ölçümleri alınarak yapılacak daha fazla traktografi çalışması gerekecektir.

Uncinate fasikül Orbitofrontal korteksi anterior temporal loblara doğrudan, çift yönlü bir monosinaptik yolla bağlayan bir beyaz cevher asosiyasyon lif yoludur. Çeşitli gelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklarla (örn. Şizofreni, BB ve epilepsi) ilişkilendirilmiştir [260]. Önceki çalışmalar epizodik bellek, dil ve sosyal duygusal işlemede varsayılan bir rol oynadığını öne sürse de, tam işlevi tam olarak anlamamıştır. Sağlıklı popülasyonda uncinat fasikül ölçümlerinin sol hemisferde sağ hemisfere göre daha yüksek FA göstermekte olduğu bilinmektedir [261]. Uncinat fasikül, majör beyaz lif yolakları arasında otuz yaşına kadar gelişmeye devam eden tek kısım olduğundan, fraksiyonel anizotropi açısından en uzun gelişme süresine sahiptir [262]. Temporal lob epilepsisi ve davranış bozukluğu gibi, bellekteki bilgilerin geri çağırılması, ödül ve değerlendirme muhasebesi ve dürtüsel karar verme ile ilgili temel problemleri olan gelişimsel bozukluklar fasciculus uncinatusun mikroyapısındaki anormalliklerle ilişkilendirilebileceği önerilmiştir [263]. Literatürde Uncinat Fasükülde FA azalması [143, 165] bulan çalışmaların aksine anlamlı fark bulamayan çalışmalarda mevcuttur [110]. Çalışmamızda uncinat fasikülde hasta grupta kontrol grubuna göre daha düşük ortalama değerler görülsede istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Hasta grubunun yaş ortalamasının nispeten diğer çalışmalara

göre daha genç olması, daha kısa hastalık sürelerine sahip olmaları etkili bir faktör olabilir. Nitekim Li ve ark.'nın yakın zamanda Bipolar hastalar ve yakınları ile yaptıkları 6 yıllık bir izlem çalışmasında, başlangıçta tüm gruplarda UF ölçümlerinde fark saptamazken, 6 yıl sonrasında eşik altı semptomları olan hasta yakınlarında BB geliştirenlerde UF FA ölçümlerinde anlamlı değişiklik saptamışlardır [264].

SLF bir başka önemli beyaz cevher yapısıdır. Her iki hemisferde bulunur ve centrum semiovale lateralinde bulunabilir ve frontal, oksipital, parietal ve temporal lobları birbirine bağlar. Dört bölüme ayrılmıştır. Frontal lob ve operkulum alanı SLF I ile parietal loba, SLF II ile angular gyrusa, SLF III supramarjinal girusa ve SLF IV ile superior temporal girusa bağlanır. SLF'nin dördüncü kısmı, arkuat fasikül olarak da adlandırılır. Wernicke bölgesini (Brodmann bölgesi 22) ve Broca bölgesini (Brodmann bölgesi 44 ve 45) birbirine bağlar. Etkinliği, konuşma, araç kullanma, ileriye düşünme ve empati gibi günlük yaşamda gerekli olan birçok temel işlevle ilişkilidir. Aynı zamanda uzamsal ve görsel işlevin, motor becerilerin, işitme sürecinin kontrolünde ve kişinin duyup okuduğunu anlamada rol oynar [185, 265]. Literatürde çok sayıda çalışma yanı sıra yayınlanmış meta analizlerle de BB hastalarında SLF FA değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir [143, 144, 160, 173, 190, 266-268]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak azalmış FA değerleri saptanmıştır. Bunun yanı sıra Barysheva ve ark. Lityum almayan bipolar hastalarla yaptığı bir çalışmada artmış mD ve RD ölçümleri bildirilmiştir [9]. Ancak bizim çalışmamızda mD ve RD ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu hastalarımızın çoğunun tedavisinde mevcut olan duydudurum düzenleyicilerin nöroprotekrif etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Temporal lobu oksipital lob ile bağlayan ana bağlantı lifi, inferior longitudinal fasiküldür. Bağlandığı alanlar nedeniyle birçok önemli beyin fonksiyonunda rol oynadığına inanılmaktadır. Bu yapı, nesnelere ve diğer insanları tanımakta, görme sürecinde ve okunan metnin kavranmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Dahası, görsel bellekten sorumludur ve duygusal süreçlerin kontrolüne katılır [269]. Literatürde ILF içinde azalmış FA değerleri çalışmalar yanı sıra metaanalizlerde de birçok defa bildirilmiştir [143, 144, 266-268, 270]. Çalışmamızda da hasta grupta kontrol grubuna göre ILF'de azalmış FA değerleri ve artmış ADC değerleri bulunmuştur. Literatürde erişkin popülasyonda ILF'de artmış ADC değerlerini

inceleyen çalışma bildiğimiz kadarıyla yayınlanmamıştır. Bir çalışmada az sayıda örneklemeden oluşan bir pediyatrik popülasyonda ADHD ve BB olan hastalar kontroller ile karşılaştırılmış, ILF ADC değerlerinde ADHD’de artış saptanırken, bipolar hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [257]. Bu bulgular Nörogelişimsel süreçte erişkin popülasyonda görülen aksonal mikroyapıda bozulmanın pediyatrik popülasyonda henüz gelişmemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde versace ve arkadaşları optik radyasyonda artmış FA bildirmişlerdir [150]. Reavis ve ark ise SCH ve BB hastalar ile kontrol grubu arasında FA, mD ve trakt hacminde fark saptamamışlardır [271]. ADC değerlerini inceleyen bir çalışma literatürde olmamakla birlikte çalışmamızda Optik radyasyonda hasta grubunda azalmış ADC ölçümleri saptadık.

Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöranal hasara yol açtığı olney ve ark tarafından tanımlanmış ve eksitotoksitite olarak isimlendirilmiştir. Bu eksitotoksitenin epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar, travma, serebral iskemi gibi birçok nörolojik hastalıkta doku hasarını arttırdığı düşünülmektedir. [272] 1990 yılında, ADC değerlerinin akut inme dakikalarında düştüğü keşfedilmiştir. Bu fenomen başlangıçta iskemik inme için tanımlanmış olmasına rağmen, şimdi nöbet, kortikal yayılan depresyon ve travmada eksitotoksik yaralanmaya yanıt olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu fenomenin altında yatan mekanizma(lar) henüz tam olarak anlaşılmamıştır, ancak difüzyon MRG, hasarı erken gösterme konusundaki benzersiz yeteneği nedeniyle klinik uygulamanın temel dayanağı haline gelmiştir[273]. ADC azalması belkide bipolar hastalar için optik radyasyonda glutamat temelli ekzotoksitenin erken bir göstergesi olabilir.

Bielau ve ark.’nın yaptığı portmortem bir çalışmada bipolar hastalarda azalmış hipotalamik hacimler saptanmıştır. Bu azalma unipolar depresyondakine oranla daha fazla görülmüştür [274]. Şimdiye kadar bildiğimiz kadarıyla BB hastalarında hipotalamus için difüzyon değerleri bildirilmemiştir. Çalışmamızda Hipotalamusta azalmış FA değerleri saptanmıştır. Hipotalamusta meydana gelen nörodejenerasyonun BB’da görülen hipotalamo hipofizer aksta işlevsel bozulmaya katkı sağladığı düşünülebilir. Ancak bunun sebep mi sonuç mu olduğu konusunda hormonal

düzeylerinde ölçülerek tasarlanacak ileri görüntüleme teknikleriyle yapılacak nörogörüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Duygusal bozukluklarda hipotalamik çekirdeklerin yapısal değişiklikleri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Şimdiye kadar, yaklaşık 20 çekirdekten sadece Paraventriküler nukleus (PVN) ve SupraOptik Nukleus (SON) olmak üzere iki çekirdek araştırılmıştır. Postmortem çalışmalardan elde edilen bu sonuçlar PVN ve SON için artmış hacimler bildirmişlerdir. Mayer ve ark. Yaptığı bir çalışma da ise supraoptik çekirdeğin (SON), bipolar hastalara veya kontrollere kıyasla majör depresif hastalarda önemli ölçüde genişlediği bulunmuştur. Ancak Genel hipotalamik hacim kaybının bu çekirdeklerde yansıtılmadığı görülmektedir. Çalışmamızda hipotalamus çekirdeklerinden SCN ve VLPN incelenmiştir. Suprakiazmatik çekirdek ise sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkezdir. Vücut ısı ritmi, uyku-uyanıklık döngüsü ve bazı hormonların (büyüme hormonu, kortizol ve melatonin) salgılanması SCN kontrolündedir. Bipolar bozuklukta biyolojik ritim anormallikleri hastalığın doğasında önemli bir yere sahiptir. Ventrolateral Preoptik çekirdek (VLPN) uykuyu başlatır ve uyku sırasında, özellikle hızlı olmayan göz hareketi uykusu (NREM uykusu) sırasında aktiftir ve uyanıklık ve uyarılma ile ilgili olan yükselen uyarılma sisteminin nöronlarını inhibe eden inhibitör nörotransmitterleri, özellikle GABA ve galanin salgılar [275, 276]. VLPN ve SCN için çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık. Ancak retinohipotalamik traktusta artmış ADC, mD ve RD değerleri saptadık. Işığa duyarlı melanopsin içeren retinal ganglion hücrelerin (ipRGC) aksonlarından oluşan Retinohipotalamik yol ile ışık uyarımı doğrudan, monosinaptik olarak üst kiazmatik çekirdeklere (SCN) taşınır. Bu bulgu hastalıkta görülen sirkadiyen ritm anormalliklerinin nedenin ışık iletiminde meydana gelen bozulmalardan kaynaklanabileceği hipotezimizi desteklemektedir.

SCN'ye projeksiyon yapan retina gangliyon hücreleri, olivary pretektal çekirdeğe de projeksiyonlar göndermektedir [277]. Olivary pretektal çekirdek (OPN), gözden doğrudan giriş yapan birkaç pretektal çekirdekten biridir, ancak ateşleme hızı, retinaya düşen ışığın yoğunluğuyla doğrusal olarak ilişkili olan nöronları içeren tek çekirdektir. Bu nedenle, pupiller ışık refleksindeki ilk merkez istasyondur. Pupiller ışık refleksine aracılık eden rolü dışında, OPT'nin diurnal rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir hayvan çalışmasında OPT lezyonları olan ratların

karanlığa tepki olarak aktiviteyi önemli ölçüde artırdığını göstermişlerdir. Ek olarak OPT lezyonları olan hayvanlarda ışık, kontrollerde olduğu gibi ventrolateral genikülat çekirdekte Fos ekspresyonunu indüklediği bulunmuştur. OPT'nin aynı zamanda ışık ve karanlığa karşı maskeleyen tepkilerinde rol oynadığını düşündürmüştür [278]. Işık iletim cevaplarını değerlendirmek için çalışmamızda literatürde ilk kez incelenen bu çekirdek için anlamlı bir fark bulamadık. OPT ve hipotalamik çekirdeklerle ilgili bulgularımızın anlamlılık göstermemesi bu bölgelerin çok küçük hacimlere sahip olması ve çok küçük milimetrik değişikliklerin istatiki olarak anlamlılık yaratmamasından kaynaklı olabilir [279]. Daha yüksek çözünürlüklü teknolojiler ile yapılacak nörogörüntüleme çalışmaları hipotalamik çekirdekler hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlayacaktır. Bu unipolar depresyon veya bipolar depresyon hastalarına özgü anormalliklerin tespiti, manik veya hipomanik dönemler için risk altındaki hastaların, semptomları göstermeden ve ilaç ayarlamalarını gerektirmeden önce güvenilir bir şekilde tanımlanmasına yönelik büyük bir ihtiyacı karşılayabilir.

Klinik özellikler ile DTG parametrelerini karşılaştırdığında ENIGMA sonuçlarında BB grubunda, sağ alt fronto-okspital fasikülde FA ile başlangıç yaşı arasında anlamlı pozitif bir ilişki ve hastalık süresi ile sol singulumdaki FA arasında negatif bir ilişki bildirmişlerdir [144]. Bunun yanı sıra birçok çalışmada klinik parametreler incelenmemekle birlikte hiç ilişki bildirmemiş çalışmalarda mevcuttur [152, 256, 280]. Çalışmamızda ise hastalık süresi ile SLF FA arasında ters bir korelasyon saptadık. Depresif atak sayısı ile KK genu FA değerlerini, manik atak sayısı ile cingulum ve uncinat fasikül ADC değerlerini ilişkili bulduk. Bunun yanı sıra, ENIGMA çalışmasında da lityum alan ve almayan hastalar arasında etki bölgelerinin en yüksek fark collosum corpus ve corpus callosum corpus ölçümlerinde bulunmuştur. Ayrıca Lityum alımının küresel FA ile olduğu kadar çeşitli yollarda daha yüksek FA ve antikonvülsan alan hastalarda da daha düşük FA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [144]. Çalışmamızda FA değerlerinde farklılık saptamazken KK Corpusta VA alanlarda Li tedavisi alanlara göre daha yüksek ADC/ mD/ RD değerleri saptadık. Bu bulgu KK corpusta Lityumunun nöroprotektif etkisinin VA'den daha fazla koruyucu olduğunu gösterebilir. Ancak çalışmamızda spleniumda ise Lİ alanlarda daha yüksek ADC değerleri saptanmıştır. Bu bağlamda farklı lif demetlerine sahiplik yapan korpus kallosumun farklı bölgelerinde DDD ilaçlarının etkileri farklı gibi

gözükmektedir. Ek olarak ilaç etkilerini değerlendirmede ADC kullanımı FA ölçümünden daha değerli veriler sağlayabilir.

İntihar girişiminde bulunan BP tanısı almış kişilerde intihar girişiminde bulunmayanlara göre fronto-oksipital fasikül, uncinat fasikül, korpus kallozum, iç ve dış kapsül, korona radiata ve talamik radyasyonlarda FA azalması gözlenmiştir [165]. Çalışmamızda ilginç bir şekilde optik radyasyon FA değerlerinin suisid sayısı ile korele olduğunu bulduk. Şizofrenide optik radyasyon trakt hacmi ile algısal performans arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada her ne kadar bipolar hastalarda fark bulunamasa da hasta intihar girişimleri sorgulanmamıştır [271]. Bİpolar bozuklukta da benzer mekanizma ile görsel sistemin yapısındaki artmış lif koheransı intihara meyilli hastalarda görsel dünyayı algılama şekillerinde farklılık yaratarak düşünce içeriğini etkiliyor olabilir.

Çalışmamızda FA değerleri yanı sıra diğer DTG parametrelerinde incelenmesi üstün yönlerindedir. Literatürde daha önce incelenmiş bölgelerin yanısıra ışık yolaklarında değerlendirilmiştir. BC değişikliğinin doğası ile ilgili daha geniş ve tanımlayıcı bilgi sağlamak adına önemlidir. Bu bağlamda, DTI bulguları, BB'nin patofizyolojinin nörobiyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Ancak BC bütünlüğündeki değişiklikler gösterilmiş olmasına rağmen, her bir yolun farklı bölümlerinin etkilenmiş olması mümkündür. Bu çalışmada her bölge için ele alınamamıştır. Çalışmamızda bir diğer kısıtlılık her ne kadar kronik hastalığı olmayan hastaları seçmiş olsakta hastaların tansiyon ölçümü, kan lipidleri ve glukoz ölçümleri gibi metabolik parametrelerini çalışmaya dahil etmememiz olabilir. Başka bir nokta ise hastalarda antipsikotik kullanımının araştırılan parametreler üzerine etkisini dışlamanın mümkün olmamasıdır.

5.3. OKT ve DTG bulgularının ilişkisi

Literatürde henüz psikiyatrik hastalıklarda DTG ile OKT bulgularını karşılaştıran bir çalışma yayınlanmamıştır. Nörodegeneratif hastalıklarla ilgili 3 makale mevcuttur. Alves ve ark.'ları yaptıkları çalışmada MS hastalarında OR, KK splenium ve tüm

beyin FA ve mD değerleri ile RNFL, GCL, IPL, INL, ONL kalınlıklarını karşılaştırmışlardır. Kontrol grubu veya optik nörit öyküsü olan hastalar için hiçbir ilişki gözlenmemiş ancak GCL bütünlüğünün, optik nöriti olmayan MS hastalarında tüm beyin BC bozulmasının önemli bir göstergesi olabileceğini aynı zamanda GCL'ye dayalı MS teşhisi için biyobelirteç potansiyelinin diğer katmanlarla karşılaştırıldığında yüksek olduğunu bildirmişlerdir [14]. Scheel ve ark'larının yine MS hastaları ile yaptıkları bir çalışmada RNFL kalınlığının, sadece optik radyasyon FA ile değil, aynı zamanda korpus kallozum ve kalan beyaz cevher FA ile de korelasyon saptamışlardır [12]. Hübers ve ark. İse ALS hastalarında kortikospinal yol (CST) FA değerleri ile RNFL ve toplam retina kalınlığı arasında anlamlı korelasyon göstermişler, ALS'de potansiyel bir teknik biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini önermişlerdir [13]. Çalışmamızda CST ve total beyin FA değerleri çalışmamıştır. Ek olarak hasta kontrol grubu arasında KK, SLF, ILF, hipotalamus, RHT, OR bölgelerinde farklılık saptandığından bu bölgelerin retinal parametrelerle ilişkisi üzerinde durulacaktır.

KK corpus FA değerleri ile IPL-D ve ORL-N kalınlıkları pozitif yönde korele bulunurken, ortalama CH ölçümleri ile KK corpus ADC arasında negatif yönlü bir korelasyon saptadık. CH ile KKC ADC korelasyonu hem hasta grubunda hem kontrol grubunda gözlemlendi. Ancak kontrol grubunda ters bir oran mevcuttu. Koroid Kalınlığı Hastalıktan bağımsız olarak KK corpus için aksonal mikroyapıda gerçekleşen hasarın bir göstergesi olabilir. Bunun yanı sıra KK corpus ADC ile RET-T kadrandaki ters bir korelasyon vardı. Bu korelasyon sadece hasta grubunda mevcuttu. RET-U ölçümleri ise RD değerleri ile ilişkiliydi. Bu bölgede RET-U kadran myelin kılıf anormalliklerini yansıtmada, RET-T kadran ise aksonal hasarı göstermede ön plana çıkabilir.

KK splenium'da FA, ADC ve RD ölçümleri ile Retinal parametrelerde korelasyon gözlenmiştir. KKS FA ile IPL-D ve ORL-N, KKS ADC ile RPE-T ve KKS RD ile de RNFL-T arasında korelasyon saptandı. Hem KKS'de hemde KKC'da FA değerleri IPL-D ve ORL-N ile korelasyon göstermesi dikkate değer bir bulgudur. Hem hasta hem kontrol grubunda IPL kadranları KK, cingulum, OR gibi BB'da büyük etki büyüklüklerine sahip önemli beyaz cevher yollarında ve sadece FA değerleri ile korelasyon gösterdi. Bu bağlamda IPL BB hastalarında nörodejeneratif süreci takipte önemli bir rol oynayabilir.

KK genu için her ne kadar hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamış olsakta retinal parametreler ile korelasyonu incelendiğinde tüm DTG parametreleri ile IRL-D arasında hem hasta hem kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptadık. Hastalıktan bağımsız olarak alt retinal kadran KK genu'da meydana gelen yaygın hasarı göstermede önemli gibi gözükmemektedir. Bir diğer korelasyon ise sadece hasta grupta görülen ORL-U ile diğer tüm KK Genu parametreleri arasında mevcuttu. Ancak FA ile ters ADC, mD ve RD ile pozitif yöndeydi. Belkide inflamatuvar süreçlere bağlı ORL kalınlığında artış bu parametrede dolaylı bir gösterge olarak rol oynayabilir. Bu bulgular değerlendirildiğinde ORL kadranlarında ki kalınlıklar KK için tüm bölgelerle ilişkili görülmektedir. ORL kalınlığı KK değerlendirilmesi açısından prediktör rol oynayabilir.

SLF FA ile ONL-T kalınlığında ters bir korelasyon görülmüştür. ILF FA için ise bir korelasyon saptanmazken ILF ADC ile RPE-T arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Beklenenin aksine retina katmanlarında azalma ile FA artışı veya ADC/mD/RD'de azalma görülmesi beklenmeyen bulguları. İlaç etkilerinin analizde dışlanamamasından dolayı tedavide yer alan DDD'lerin nöroprotektif etkilerinden kaynaklı bu sonuçlar elde edilmiş olabilir. Nitekim BB için nöropatolojik süreçler hala tam olarak anlaşılammış olmasından dolayı ileriki çalışmalarda yineleyici bulgulara ihtiyaç olacaktır.

Retinohipotalamik trakt ADC, mD ve RD ile ONL-S ve INL-T arasında ters yönlü bir korelasyon mevcuttu. Nükleer tabakalardaki kalınlık azalması RHT içinde akson ve myelin hasarını göstermede faydalı olabilir. Ayrıca GCL-N kadrındaki kalınlık artışı Hipotalamustaki FA azalması ile ilişkili bulundu. Işığa duyarlı retinal ganglion hücrelerini içeren Ganglion hücre tabakasında meydana gelen nöroinflamatuvar olaylar nedeniyle ışık iletimlerinde bozulma bu mekanizmayla ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra OR ile hiçbir retinal parametrede korelasyon görülmedi.

Geniş çapta farklı noktalarda korelasyonlar saptamış olsakta burada hasta grubunda anlamlı çıkan DTG bölgeleri ile ilişkili sonuçlar tartışmaya sunulmuştur. İleriki çalışmalarda Hastalığın muhtemelen ilaçsız veya minimum düzeyde tedavi edilmiş ilk aşamalarındaki genç popülasyonlarında kaydeden gelecekteki boylamsal

difüzyon görüntüleme çalışmaları, BB'un nöropatalojik süreçlerini daha iyi açıklığa kavuşturmayı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada OKT, DTG ve klinik özellikleri içeren multimodal bir yaklaşım kullanarak Bipolar bozukluk hastalarında retina değişiklikleri üzerine şimdiye kadarki en büyük çalışmayı gerçekleştirdik. OKT bulgularımız literatürün aksine BB'da ki retinal değişikliklerin tek bir katmanla sınırlı kalmadığını göstermektedir. Ayrıca Retinal harita analizi ile PHRS, IRL, ORL kalınlıklarının tüm kadaranlarıyla değerlendirildiği ilk çalışmadır. Farklı kadaranların ölçümü nörodejeneratif hastalıklarda farklı patolojik mekanizmalarını aydınlatmada ve ayırıcı tanıda fayda sağlayabileceğini öneriyoruz. Bunun yanısıra ORL ve PHRS tabakalarında birçok kadranda oluşan farklılıklar nedeniyle Bipolar hastaları ayırt etmede daha etkili olabileceğini ve bir biyobelirteç potansiyeli taşıyabileceğini ileri sürüyoruz.

DTG ölçümlerimizde FA dışında ADC, mD, RD parametreleride incelenerek nörodejeneratif süreçlerde daha spesifik bilgi sağlanması açısından çalışmamız önemini arttırmaktadır. DTG ile incelediğimiz on üç bölgeden altısında literatürle uyumlu olarak hasta grupta düşük FA ve artmış ADC, mD, RD değerleri saptadık. Bu bulgular hastalığın patogenezinde önerilen nörodejenerasyonu destekler niteliktedir. Bu bölgelerden ışık yollarına ait bölgeler literatürde henüz bildirilmemiş bölgelerdendi. RHT için artmış ADC, mD, RD değerleri elde ettik. Bu bulguların sebep mi sonuç mu olduğunu saptamak için endofenotip adaylarıyla yapılacak boylamsal çalışmalar yarar sağlayacaktır.

Retinanın beyne açılan bir pencere düşüncesine yönelik retinal parametrelerin ve DTG ölçümleriyle karşılaştırması sonucunda farklı katmanların SSS'de farklı bölgeler hakkında bilgi sağlayabileceğini düşündük. Özellikle IPL kalınlığının sadece FA azalması ile ilişkili bulmamız KK ve cingulum anormal lif koheransı hakkında bilgi sağlamak adına IPL ölçümlerini değerli kılabılır. Bunun yanısıra ORL kalınlığı ölçümünün KK'da ki hasarı göstermede yararlı olabileceğini öneriyoruz.

Bipolar bozukluk klinik görünüm, prognoz, tedavi yanıtı gibi pek çok yönden heterojen bir özellik gösterirken aynı zamanda etyoloji bakımından da çeşitlilik göstermektedir. Hastalığın bu heterojen doğası, çalışmalardan elde edilen sonuçların da çelişkili olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ileriki çalışmalarda hastaların klinik özelliklerinin ayrıntılı ele alınarak (psikotik bulguların şiddeti, türü, manik depresif atak sayıları, işlevsellikleri gibi) kognitif ve metabolik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi faydalı olabilir. Hastalığın muhtemelen ilaçsız veya minimum düzeyde tedavi almış ilk aşamalarında genç popülasyonları kaydeden gelecekteki boylamsal difüzyon görüntüleme çalışmalarında, nöropatolojiyi daha iyi açıklığa kavuşturmada yararlı olacaktır. Öte yandan, hastalık için tipik, ayırdettirici bulguların araştırılması, hem yüksek risk grubu adaylarının erken dönemde belirlenerek yakın izlemi hemde sizofreni gibi ortak psikotik belirtilerin olduğu hastalıklarla karşılaştırılması tanı gecikmelerini önleyerek tedavisiz geçen süreyi kısaltıp doğru tedavi prosedürlerinin uygulanması bakımından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Moller, H. ve Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 59 Suppl 1, S5-S30.
2. Silverstein S.M., D. L. D., Jesse B. Schallek, Samantha I. Fradkin. (2020). Measures of Retinal Structure and Function as Biomarkers in Neurology and Psychiatry. *Biomarkers in Neuropsychiatry, Volume 2*.
3. Chu, E. M., Kolappan, M., Barnes, T. R., Joyce, E. M. ve Ron, M. A. (2012). A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res*, 203(1), 89-94.
4. Mehraban, A., Samimi, S. M., Entezari, M., Seifi, M. H., Nazari, M. ve Yaseri, M. (2016). Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 254(2), 365-371.
5. Kalenderoglu, A., Sevgi-Karadag, A., Celik, M., Egilmez, O. B., Han-Almis, B. ve Ozen, M. E. (2016). Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry*, 67, 66-72.
6. Gokcinar, N. B., Buturak, S. V., Ozkal, F., Ozcicek, G., Yumusak, M. E. ve Turgal, E. (2020). Optical coherence tomography neurodegenerative findings in patients with bipolar disorder. *Asia Pac Psychiatry*, 12(4), e12394.
7. Polo, V., Satue, M., Gavin, A., Vilades, E., Orduna, E., Cipres, M., ve ark. (2019). Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. 33(4), 549.
8. Bannai, D., Lizano, P., Kasetty, M., Lutz, O., Zeng, V., Sarvode, S., ve ark. (2020). Retinal layer abnormalities and their association with clinical and brain measures in psychotic disorders: A preliminary study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 299, 111061.
9. Barysheva, M., Jahanshad, N., Foland-Ross, L., Altshuler, L. L. ve Thompson, P. M. (2013). White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. *Neuroimage Clin*, 2, 558-568.
10. Melloni, E. M. T., Poletti, S., Dallaspezia, S., Bollettini, I., Vai, B., Barbini, B., ve ark. (2020). Changes of white matter microstructure after successful treatment of bipolar depression. *J Affect Disord*, 274, 1049-1056.
11. Phillips, M. L. ve Swartz, H. A. (2014). A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*, 171(8), 829-843.
12. Scheel, M., Finke, C., Oberwahrenbrock, T., Freing, A., Pech, L. M., Schlichting, J., ve ark. (2014). Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. *Mult Scler*, 20(14), 1904-1907.
13. Hubers, A., Muller, H. P., Dreyhaupt, J., Bohm, K., Lauda, F., Tumani, H., ve ark. (2016). Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with

- optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. *J Neural Transm (Vienna)*, 123(3), 281-287.
14. Alves, C., Batista, S., d'Almeida, O. C., Sousa, L., Cunha, L., Bernardes, R., ve ark. (2018). The retinal ganglion cell layer predicts normal-appearing white matter tract integrity in multiple sclerosis: A combined diffusion tensor imaging and optical coherence tomography approach. *Hum Brain Mapp*, 39(4), 1712-1720.
 15. **Öztürk, O.** (2015). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. 261-336 s.
 16. **Erdal Işık, U. I., Yasemen Işık Taner.** (2013). *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. Ankara: Ziraat Grup Matbaacılık. 3-5 s.
 17. **American Psychiatric Association.** (1952). *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM-I)*. Washington D.C.: APA press.
 18. **American Psychiatric Association.** (1980). *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. Washington D.C.: APA Press.
 19. **World Health Organization.** (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: WHO.
 20. **American Psychiatric Association.** (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III-R (third ed. revised)*. Washington D.C.: APA Press.
 21. **American Psychiatric Association.** (1994). *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM-IV 4th ed.)*. Washington D.C.: APA Press.
 22. **American Psychiatric Association.** (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
 23. Alonso, J., Petukhova, M., Vilagut, G., Chatterji, S., Heeringa, S., Ustun, T. B., ve ark. (2011). Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*, 16(12), 1234-1246.
 24. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ve ark. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 68(3), 241-251.
 25. Fogarty, F., Russell, J. M., Newman, S. C. ve Bland, R. C. (1994). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 376, 16-23.
 26. **Kırpınar, i.** (2002). *Mood bozukluklarının epidemiyolojisi. O Doğan (ed), Psikiyatrik Epidemiyoloji*. İzmir: Ege Psikiyatri Yayınları.
 27. Nivoli, A. M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., ve ark. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*, 133(3), 443-449.
 28. **Erdal Işık, U. I., Yasemen Işık Taner.** (2013). *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. Ankara: Ziraat Grup Matbaacılık. 327-377 s.
 29. **Benjamin James Sadock , V. A. S., Pedro Ruiz.** (2015). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry; Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 11 ed. Baltimore: Walters Kluwer. 332-362 s.
 30. Yazici, O., Kora, K., Ucok, A., Tunali, D. ve Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord*, 55(2-3), 133-142.

31. Petty, F. (1995). GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord*, 34(4), 275-281.
32. Petty, F., Kramer, G. L., Fulton, M., Moeller, F. G. ve Rush, A. J. (1993). Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. *Neuropsychopharmacology*, 9(2), 125-132.
33. Konradi, C., Zimmerman, E. I., Yang, C. K., Lohmann, K. M., Gresch, P., Pantazopoulos, H., ve ark. (2011). Hippocampal interneurons in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 68(4), 340-350.
34. Lan, M. J., McLoughlin, G. A., Griffin, J. L., Tsang, T. M., Huang, J. T., Yuan, P., ve ark. (2009). Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 14(3), 269-279.
35. Eastwood, S. L. ve Harrison, P. J. (2010). Markers of glutamate synaptic transmission and plasticity are increased in the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 67(11), 1010-1016.
36. Chakrabarti, S. (2011). Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*, 2011, 306367.
37. Tomita, H., Ziegler, M. E., Kim, H. B., Evans, S. J., Choudary, P. V., Li, J. Z., ve ark. (2013). G protein-linked signaling pathways in bipolar and major depressive disorders. *Front Genet*, 4, 297.
38. Chang, A., Li, P. P. ve Warsh, J. J. (2003). cAMP-Dependent protein kinase (PKA) subunit mRNA levels in postmortem brain from patients with bipolar affective disorder (BD). *Brain Res Mol Brain Res*, 116(1-2), 27-37.
39. Jope, R. S., Song, L., Li, P. P., Young, L. T., Kish, S. J., Pacheco, M. A., ve ark. (1996). The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *J Neurochem*, 66(6), 2402-2409.
40. Gould, T. D. ve Manji, H. K. (2002). Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *J Psychosom Res*, 53(2), 687-697.
41. Xu, X., Muller-Taubenberger, A., Adley, K. E., Pawolleck, N., Lee, V. W., Wiedemann, C., ve ark. (2007). Attenuation of phospholipid signaling provides a novel mechanism for the action of valproic acid. *Eukaryot Cell*, 6(6), 899-906.
42. Harwood, A. J. (2005). Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry*, 10(1), 117-126.
43. Racagni, G. ve Popoli, M. (2008). Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*, 10(4), 385-400.
44. Carman, J. S. ve Wyatt, R. J. (1979). Calcium: bivalent cation in the bivalent psychoses. *Biol Psychiatry*, 14(2), 295-336.
45. Jimerson, D. C., Post, R. M., Carman, J. S., van Kammen, D. P., Wood, J. H., Goodwin, F. K., ve ark. (1979). CSF calcium: clinical correlates in affective illness and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 14(1), 37-51.
46. Cipriani, A., Saunders, K., Attenburrow, M. J., Stefaniak, J., Panchal, P., Stockton, S., ve ark. (2016). A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development. *Mol Psychiatry*, 21(10), 1324-1332.
47. Saxena, A., Scaini, G., Bavaresco, D. V., Leite, C., Valvassori, S. S., Carvalho, A. F., ve ark. (2017). Role of Protein Kinase C in Bipolar Disorder: A Review of the Current Literature. *Mol Neuropsychiatry*, 3(2), 108-124.

48. Naik, M. U., Benedikz, E., Hernandez, I., Libien, J., Hrabe, J., Valsamis, M., ve ark. (2000). Distribution of protein kinase Mzeta and the complete protein kinase C isoform family in rat brain. *J Comp Neurol*, 426(2), 243-258.
49. Wetsel, W. C., Khan, W. A., Merchenthaler, I., Rivera, H., Halpern, A. E., Phung, H. M., ve ark. (1992). Tissue and cellular distribution of the extended family of protein kinase C isoenzymes. *J Cell Biol*, 117(1), 121-133.
50. Hahn, C. G. ve Friedman, E. (1999). Abnormalities in protein kinase C signaling and the pathophysiology of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 1(2), 81-86.
51. Wang, H. Y. ve Friedman, E. (1996). Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. *Biol Psychiatry*, 40(7), 568-575.
52. Zarate, C. A. ve Manji, H. K. (2009). Protein kinase C inhibitors: rationale for use and potential in the treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs*, 23(7), 569-582.
53. Craddock, N. ve Jones, I. (2001). Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry Suppl*, 41, s128-133.
54. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, 381(9875), 1371-1379.
55. **Yüksel, N.** (2014). *Ruhsal Hastalıklar*. Ankara: Özyurt Matbaacılık. 306-319 s.
56. Lovlie, R., Berle, J. O., Stordal, E. ve Steen, V. M. (2001). The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr Genet*, 11(1), 41-43.
57. Baytunca, M. B., Aydın, R. ve Erermiş, S. (2014). Bipolar Bozukluğun Genetik Altyapısı. *The Journal of Pediatric Research*, 1(2), 49-53.
58. Drevets, W. C. (2004). Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 6(2), 199-216.
59. Buttner, N., Bhattacharyya, S., Walsh, J. ve Benes, F. M. (2007). DNA fragmentation is increased in non-GABAergic neurons in bipolar disorder but not in schizophrenia. *Schizophr Res*, 93(1-3), 33-41.
60. Coyle, J. T. ve Puttfarcken, P. (1993). Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, 262(5134), 689-695.
61. Tang, V. (2013). Oxidative Stress in Bipolar Disorder. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, 02(02).
62. Shao, L., Young, L. T. ve Wang, J. F. (2005). Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol Psychiatry*, 58(11), 879-884.
63. Wang, J. F., Azzam, J. E. ve Young, L. T. (2003). Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*, 116(2), 485-489.
64. Rowe, M. K. ve Chuang, D. M. (2004). Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*, 6(21), 1-18.
65. **köroğlu, E.** (2007). *Psikiyatri Temel Kitabı*. HYB Basım Yayın. 265-279 s.
66. Grande, I., Berk, M., Birmaher, B. ve Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*, 387(10027), 1561-1572.

67. **Amerikan Psikiyatri Birliği.** (2013). *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, çev. Ertuğrul Koroğlu.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
68. Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., ve ark. (2003). Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6(2), 127-137.
69. Ketter, T. A. (2014). Acute and maintenance treatments for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 75(4), e10.
70. Schottle, D., Huber, C. G., Bock, T. ve Meyer, T. D. (2011). Psychotherapy for bipolar disorder: a review of the most recent studies. *Curr Opin Psychiatry*, 24(6), 549-555.
71. Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., ve ark. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 378(9799), 1306-1315.
72. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., ve ark. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59(6), 530-537.
73. Frye, M. A., Ha, K., Kanba, S., Kato, T., McElroy, S. L., Ozerdem, A., ve ark. (2011). International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 72(10), 1295-1310.
74. McElroy, S. L., Weisler, R. H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., ve ark. (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *71(2)*, 163.
75. Sidor, M. M. ve MacQueen, G. M. (2012). An update on antidepressant use in bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep*, 14(6), 696-704.
76. Geddes, J. R. ve Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, 381(9878), 1672-1682.
77. De Fruyt, J., Deschepper, E., Audenaert, K., Constant, E., Floris, M., Pitchot, W., ve ark. (2012). Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 26(5), 603-617.
78. Weisler, R. H., Nolen, W. A., Neijber, A., Hellqvist, A., Paulsson, B. ve Trial 144 Study, I. (2011). Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry*, 72(11), 1452-1464.
79. Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., Ketter, T. A., Sachs, G., Bowden, C., ve ark. (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60(11), 1079-1088.
80. Loebel, A., Cucchiaro, J., Silva, R., Kroger, H., Hsu, J., Sarma, K., ve ark. (2014). Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 171(2), 160-168.
81. Weinstock, L. M. ve Miller, I. W. (2008). Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar Disord*, 10(3), 437-442.
82. Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K. ve Goodwin, G. M. (2004). Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*, 161(2), 217-222.

83. Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K. ve Geddes, J. R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1805-1819.
84. McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M. ve Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379(9817), 721-728.
85. Goodwin, G. M., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Grunze, H., Kasper, S., White, R., ve ark. (2004). A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(3), 432-441.
86. Cipriani, A., Reid, K., Young, A. H., Macritchie, K. ve Geddes, J. (2013). Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, (10), CD003196.
87. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., ve ark. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 15(1), 1-44.
88. Goodwin, G. M. ve Consensus Group of the British Association for, P. (2009). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 23(4), 346-388.
89. Miklowitz, D. J. ve Johnson, S. L. (2009). Social and Familial Factors in the Course of Bipolar Disorder: Basic Processes and Relevant Interventions. *Clin Psychol (New York)*, 16(2), 281-296.
90. Miklowitz, D. J. ve Scott, J. (2009). Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*, 11 Suppl 2, 110-122.
91. Miklowitz, D. J., Goodwin, G. M., Bauer, M. S. ve Geddes, J. R. (2008). Common and specific elements of psychosocial treatments for bipolar disorder: a survey of clinicians participating in randomized trials. *J Psychiatr Pract*, 14(2), 77-85.
92. Anderson, I. M., Haddad, P. M. ve Scott, J. (2012). Bipolar disorder. *BMJ*, 345, e8508.
93. Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Frank, E., Reilly-Harrington, N. A., Kogan, J. N., Sachs, G. S., ve ark. (2007). Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 164(9), 1340-1347.
94. Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., ve ark. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, 356(17), 1711-1722.
95. Scott, J., Colom, F. ve Vieta, E. (2007). A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10(1), 123-129.
96. Hooley, J. M. (2007). Expressed emotion and relapse of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 3, 329-352.
97. Miklowitz, D. J., Simoneau, T. L., George, E. L., Richards, J. A., Kalbag, A., Sachs-Ericsson, N., ve ark. (2000). Family-focused treatment of bipolar

- disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*, 48(6), 582-592.
98. Rea, M. M., Tompson, M. C., Miklowitz, D. J., Goldstein, M. J., Hwang, S. ve Mintz, J. (2003). Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*, 71(3), 482-492.
 99. Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., ve ark. (2006). Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 188, 313-320.
 100. Parikh, S. V., Zaretsky, A., Beaulieu, S., Yatham, L. N., Young, L. T., Patelis-Siotis, I., ve ark. (2012). A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *J Clin Psychiatry*, 73(6), 803-810.
 101. Miklowitz, D. J., Efthimiou, O., Furukawa, T. A., Scott, J., McLaren, R., Geddes, J. R., ve ark. (2020). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*.
 102. Frank, E., Kupfer, D. J., Thase, M. E., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., Fagiolini, A. M., ve ark. (2005). Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62(9), 996-1004.
 103. Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., ve ark. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*, 60(4), 402-407.
 104. Torrent, C., Bonnin Cdel, M., Martinez-Aran, A., Valle, J., Amann, B. L., Gonzalez-Pinto, A., ve ark. (2013). Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*, 170(8), 852-859.
 105. Singh, I. ve Rose, N. (2009). Biomarkers in psychiatry. *Nature*, 460(7252), 202-207.
 106. Phillips, M. L. ve Vieta, E. (2007). Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull*, 33(4), 893-904.
 107. Phillips, M. L., Ladouceur, C. D. ve Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 13(9), 829, 833-857.
 108. Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L. ve Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 54(5), 515-528.
 109. Blumberg, H. P., Charney, D. S. ve Krystal, J. H. (2002). Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 7(4), 243-254.
 110. Houenou, J., Frommberger, J., Carde, S., Glasbrenner, M., Diener, C., Leboyer, M., ve ark. (2011). Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord*, 132(3), 344-355.
 111. Hanford, L. C., Nazarov, A., Hall, G. B. ve Sassi, R. B. (2016). Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*, 18(1), 4-18.

112. Sassi, R. B., Nicoletti, M., Brambilla, P., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., ve ark. (2002). Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett*, 329(2), 243-245.
113. Lopez-Larson, M. P., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Schwiers, M. L. ve Strakowski, S. M. (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 52(2), 93-100.
114. Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Jr., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., ve ark. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627), 824-827.
115. Tighe, S. K., Reading, S. A., Rivkin, P., Caffo, B., Schweizer, B., Pearlson, G., ve ark. (2012). Total white matter hyperintensity volume in bipolar disorder patients and their healthy relatives. *Bipolar Disord*, 14(8), 888-893.
116. Bhardwaj, R., Chakrabarti, S., Mittal, B. R. ve Sharan, P. (2010). A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 11(2 Pt 2), 334-343.
117. Benabarre, A., Vieta, E., Martin, F., Lomena, F., Martinez-Aran, A., Colom, F., ve ark. (2004). Clinical value of 99mTc-HMPAO SPECT in depressed bipolar I patients. *Psychiatry Res*, 132(3), 285-289.
118. Drevets, W. C., Price, J. L., Bardgett, M. E., Reich, T., Todd, R. D. ve Raichle, M. E. (2002). Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav*, 71(3), 431-447.
119. Almeida, J. R., Versace, A., Hassel, S., Kupfer, D. J. ve Phillips, M. L. (2010). Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 414-421.
120. Fournier, J. C., Keener, M. T., Almeida, J., Kronhaus, D. M. ve Phillips, M. L. (2013). Amygdala and whole-brain activity to emotional faces distinguishes major depressive disorder and bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 15(7), 741-752.
121. Yatham, L. N., Liddle, P. F., Erez, J., Kauer-Sant'Anna, M., Lam, R. W., Imperial, M., ve ark. (2010). Brain serotonin-2 receptors in acute mania. *Br J Psychiatry*, 196(1), 47-51.
122. Sullivan, G. M., Ogden, R. T., Oquendo, M. A., Kumar, J. S., Simpson, N., Huang, Y. Y., ve ark. (2009). Positron emission tomography quantification of serotonin-1A receptor binding in medication-free bipolar depression. *Biol Psychiatry*, 66(3), 223-230.
123. Sargent, P. A., Rabiner, E. A., Bhagwagar, Z., Clark, L., Cowen, P., Goodwin, G. M., ve ark. (2010). 5-HT(1A) receptor binding in euthymic bipolar patients using positron emission tomography with [carbonyl-(11)C]WAY-100635. *J Affect Disord*, 123(1-3), 77-80.
124. Almeida, J. R., Versace, A., Mechelli, A., Hassel, S., Quevedo, K., Kupfer, D. J., ve ark. (2009). Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry*, 66(5), 451-459.
125. Teixeira, A. L., Colpo, G. D., Fries, G. R., Bauer, I. E. ve Selvaraj, S. (2019). Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. *Expert Rev Neurother*, 19(1), 67-81.

126. E. Serap MONKUL, A. e. I. Y., Jair C. SOARES. (2004). Bipolar Bozuklukta Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Uygulamaları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15(2), 138-147.
127. **Işık, e.** (2012). *Biyolojik Psikiyatri*. birinci baskı ed. İstanbul: Has matbaacılık. 137-145 s.
128. Kato, T., Takahashi, S., Shioiri, T. ve Inubushi, T. (1993). Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo ³¹P and ⁷Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord*, 27(1), 53-59.
129. Kato, T., Shioiri, T., Murashita, J., Hamakawa, H., Inubushi, T. ve Takahashi, S. (1994). Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 55(1), 41-50.
130. Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M. ve Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329.
131. Soares, J. M., Marques, P., Alves, V. ve Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci*, 7, 31.
132. Holdsworth, S. J. ve Bammer, R. (2008). Magnetic resonance imaging techniques: fMRI, DWI, and PWI. *Semin Neurol*, 28(4), 395-406.
133. Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A. ve Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 201(3), 637-648.
134. **Erden, İ.** (2008). *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları*. Türk Manyetik Rezonans Derneği.
135. **Crank, J.** (1979). *The mathematics of diffusion*. Oxford university press.
136. Basser, P. J., Mattiello, J. ve LeBihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, 103(3), 247-254.
137. Jellison, B. J., Field, A. S., Medow, J., Lazar, M., Salamat, M. S. ve Alexander, A. L. (2004). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(3), 356-369.
138. Kingsley, P. B. (2006). Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part II. Anisotropy, diffusion-weighting factors, and gradient encoding schemes. *28A(2)*, 123-154.
139. Wang, J.-J., Chao, T.-c., Wai, Y.-Y. ve Hsu, Y. (2006). Novel diffusion anisotropy indices: An evaluation. *24(1)*, 211-217.
140. Sundgren, P. C., Dong, Q., Gomez-Hassan, D., Mukherji, S. K., Maly, P. ve Welsh, R. (2004). Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*, 46(5), 339-350.
141. Jones, D. K., Williams, S. C., Gasston, D., Horsfield, M. A., Simmons, A. ve Howard, R. (2002). Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Hum Brain Mapp*, 15(4), 216-230.
142. Westin, C. F., Maier, S. E., Mamata, H., Nabavi, A., Jolesz, F. A. ve Kikinis, R. (2002). Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal*, 6(2), 93-108.
143. Duarte, J. A., de Araujo, E. S. J. Q., Goldani, A. A., Massuda, R. ve Gama, C. S. (2016). Neurobiological underpinnings of bipolar disorder focusing on findings of diffusion tensor imaging: a systematic review. *Braz J Psychiatry*, 38(2), 167-175.
144. Favre, P., Pauling, M., Stout, J., Hozer, F., Sarrazin, S., Abe, C., ve ark. (2019). Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder:

- evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. *Neuropsychopharmacology*.
145. Haarman, B. C. M., Riemersma-Van der Lek, R. F., Burger, H., de Groot, J. C., Drexhage, H. A., Nolen, W. A., ve ark. (2016). Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder - A tract-based spatial statistics study. *J Affect Disord*, 203, 281-291.
 146. Sarrazin, S., Poupon, C., Linke, J., Wessa, M., Phillips, M., Delavest, M., ve ark. (2014). A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar I disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 388-396.
 147. Yang, C., Li, L., Hu, X., Luo, Q., Kuang, W., Lui, S., ve ark. (2019). Psychoradiologic abnormalities of white matter in patients with bipolar disorder: diffusion tensor imaging studies using tract-based spatial statistics. *J Psychiatry Neurosci*, 44(1), 32-44.
 148. Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., ve ark. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*, 14(4), 313-325.
 149. Houenou, J., Wessa, M., Douaud, G., Leboyer, M., Chanraud, S., Perrin, M., ve ark. (2007). Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Mol Psychiatry*, 12(11), 1001-1010.
 150. Versace, A., Almeida, J. R., Hassel, S., Walsh, N. D., Novelli, M., Klein, C. R., ve ark. (2008). Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. *Arch Gen Psychiatry*, 65(9), 1041-1052.
 151. Wang, F., Jackowski, M., Kalmar, J. H., Chepenik, L. G., Tie, K., Qiu, M., ve ark. (2008). Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *Br J Psychiatry*, 193(2), 126-129.
 152. Wang, F., Kalmar, J. H., Edmiston, E., Chepenik, L. G., Bhagwagar, Z., Spencer, L., ve ark. (2008). Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 64(8), 730-733.
 153. Leow, A., Ajilore, O., Zhan, L., Arienzo, D., GadElkarim, J., Zhang, A., ve ark. (2013). Impaired inter-hemispheric integration in bipolar disorder revealed with brain network analyses. *Biol Psychiatry*, 73(2), 183-193.
 154. Yurgelun-Todd, D. A., Silveri, M. M., Gruber, S. A., Rohan, M. L. ve Pimentel, P. J. (2007). White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord*, 9(5), 504-512.
 155. Roberts, G., Wen, W., Frankland, A., Perich, T., Holmes-Preston, E., Levy, F., ve ark. (2016). Interhemispheric white matter integrity in young people with bipolar disorder and at high genetic risk. *Psychol Med*, 46(11), 2385-2396.
 156. Repple, J., Meinert, S., Grotegerd, D., Kugel, H., Redlich, R., Dohm, K., ve ark. (2017). A voxel-based diffusion tensor imaging study in unipolar and bipolar depression. *Bipolar Disord*, 19(1), 23-31.
 157. Cui, L., Chen, Z., Deng, W., Huang, X., Li, M., Ma, X., ve ark. (2011). Assessment of white matter abnormalities in paranoid schizophrenia and bipolar mania patients. *Psychiatry Res*, 194(3), 347-353.
 158. Vederine, F. E., Wessa, M., Leboyer, M. ve Houenou, J. (2011). A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(8), 1820-1826.

159. Nortje, G., Stein, D. J., Radua, J., Mataix-Cols, D. ve Horn, N. (2013). Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 150(2), 192-200.
160. Wise, T., Radua, J., Nortje, G., Cleare, A. J., Young, A. H. ve Arnone, D. (2016). Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*, 79(4), 293-302.
161. Sprooten, E., Brumbaugh, M. S., Knowles, E. E., McKay, D. R., Lewis, J., Barrett, J., ve ark. (2013). Reduced white matter integrity in sibling pairs discordant for bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 170(11), 1317-1325.
162. Sprooten, E., Fleming, K. M., Thomson, P. A., Bastin, M. E., Whalley, H. C., Hall, J., ve ark. (2013). White matter integrity as an intermediate phenotype: exploratory genome-wide association analysis in individuals at high risk of bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 206(2-3), 223-231.
163. Mahapatra, A., Khandelwal, S. K., Sharan, P., Garg, A. ve Mishra, N. K. (2017). Diffusion tensor imaging tractography study in bipolar disorder patients compared to first-degree relatives and healthy controls. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(10), 706-715.
164. Foley, S. F., Bracher-Smith, M., Tansey, K. E., Harrison, J. R., Parker, G. D. ve Caseras, X. (2018). Fractional anisotropy of the uncinate fasciculus and cingulum in bipolar disorder type I, type II, unaffected siblings and healthy controls. *Br J Psychiatry*, 213(3), 548-554.
165. Podwalski, P., Szczygiel, K., Tyburski, E., Sagan, L., Misiak, B. ve Samochowicz, J. (2020). Magnetic resonance diffusion tensor imaging in psychiatry: a narrative review of its potential role in diagnosis. *Pharmacol Rep*.
166. Oertel-Knochel, V., Reinke, B., Feddern, R., Knake, A., Knochel, C., Prvulovic, D., ve ark. (2014). Episodic memory impairments in bipolar disorder are associated with functional and structural brain changes. *Bipolar Disord*, 16(8), 830-845.
167. Oertel-Knochel, V., Reinke, B., Alves, G., Jurcoane, A., Wenzler, S., Prvulovic, D., ve ark. (2014). Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*, 155, 223-233.
168. Magioncalda, P., Martino, M., Tardito, S., Sterlini, B., Conio, B., Marozzi, V., ve ark. (2018). White matter microstructure alterations correlate with terminally differentiated CD8+ effector T cell depletion in the peripheral blood in mania: Combined DTI and immunological investigation in the different phases of bipolar disorder. *Brain Behav Immun*, 73, 192-204.
169. Emsell, L., Leemans, A., Langan, C., Van Hecke, W., Barker, G. J., McCarthy, P., ve ark. (2013). Limbic and callosal white matter changes in euthymic bipolar I disorder: an advanced diffusion magnetic resonance imaging tractography study. *Biol Psychiatry*, 73(2), 194-201.
170. Emsell, L., Chaddock, C., Forde, N., Van Hecke, W., Barker, G. J., Leemans, A., ve ark. (2014). White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychol Med*, 44(10), 2139-2150.
171. Benedetti, F., Yeh, P. H., Bellani, M., Radaelli, D., Nicoletti, M. A., Poletti, S., ve ark. (2011). Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biol Psychiatry*, 69(4), 309-317.
172. Lan, M. J., Rubin-Falcone, H., Sublette, M. E., Oquendo, M. A., Stewart, J. W., Hellerstein, D. J., ve ark. (2020). Deficits of white matter axial diffusivity

- in bipolar disorder relative to major depressive disorder: No relationship to cerebral perfusion or body mass index. *Bipolar Disord*, 22(3), 296-302.
173. Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Jiang, Y., Klugah-Brown, B., Luo, C., ve ark. (2017). Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: A comparative voxel-based meta-analysis. *Schizophr Res*, 185, 41-50.
 174. Vitolo, E., Tatu, M. K., Pignolo, C., Cauda, F., Costa, T., Ando, A., ve ark. (2017). White matter and schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 270, 8-21.
 175. Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Morita, K., Nemoto, K., Usui, K., ve ark. (2020). White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*, 25(4), 883-895.
 176. Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., Kochunov, P., Agartz, I., Alloza, C., ve ark. (2018). Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*, 23(5), 1261-1269.
 177. Holleran, L., Ahmed, M., Anderson-Schmidt, H., McFarland, J., Emsell, L., Leemans, A., ve ark. (2014). Altered interhemispheric and temporal lobe white matter microstructural organization in severe chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 944-954.
 178. Patel, S., Mahon, K., Wellington, R., Zhang, J., Chaplin, W. ve Szeszko, P. R. (2011). A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res*, 129(2-3), 149-155.
 179. Del Re, E. C., Bouix, S., Fitzsimmons, J., Blokland, G. A. M., Mesholam-Gately, R., Wojcik, J., ve ark. (2019). Diffusion abnormalities in the corpus callosum in first episode schizophrenia: Associated with enlarged lateral ventricles and symptomatology. *Psychiatry Res*, 277, 45-51.
 180. Kubicki, M., Westin, C. F., Nestor, P. G., Wible, C. G., Frumin, M., Maier, S. E., ve ark. (2003). Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 54(11), 1171-1180.
 181. Yang, X., Cao, D., Liang, X. ve Zhao, J. (2017). Schizophrenia symptomatic associations with diffusion tensor imaging measured fractional anisotropy of brain: a meta-analysis. *Neuroradiology*, 59(7), 699-708.
 182. Yao, L., Lui, S., Liao, Y., Du, M. Y., Hu, N., Thomas, J. A., ve ark. (2013). White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45, 100-106.
 183. Fitzsimmons, J., Rosa, P., Sydnor, V. J., Reid, B. E., Makris, N., Goldstein, J. M., ve ark. (2020). Cingulum bundle abnormalities and risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 215, 385-391.
 184. de Weijer, A. D., Neggers, S. F., Diederer, K. M., Mandl, R. C., Kahn, R. S., Hulshoff Pol, H. E., ve ark. (2013). Aberrations in the arcuate fasciculus are associated with auditory verbal hallucinations in psychotic and in non-psychotic individuals. *Hum Brain Mapp*, 34(3), 626-634.
 185. Chawla, N., Deep, R., Khandelwal, S. K. ve Garg, A. (2019). Reduced integrity of superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus as a marker for

- auditory hallucinations in schizophrenia: A DTI tractography study. *Asian J Psychiatr*, 44, 179-186.
186. Singh, S., Singh, K., Trivedi, R., Goyal, S., Kaur, P., Singh, N., ve ark. (2016). Microstructural abnormalities of uncinate fasciculus as a function of impaired cognition in schizophrenia: A DTI study. *J Biosci*, 41(3), 419-426.
 187. Ochi, R., Noda, Y., Tsuchimoto, S., Tarumi, R., Honda, S., Matsushita, K., ve ark. (2020). White matter microstructural organizations in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 100, 109871.
 188. Liao, Y., Huang, X., Wu, Q., Yang, C., Kuang, W., Du, M., ve ark. (2013). Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci*, 38(1), 49-56.
 189. Chen, G., Guo, Y., Zhu, H., Kuang, W., Bi, F., Ai, H., ve ark. (2017). Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naive major depressive disorder: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 76, 179-187.
 190. Jiang, J., Zhao, Y. J., Hu, X. Y., Du, M. Y., Chen, Z. Q., Wu, M., ve ark. (2017). Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging. *J Psychiatry Neurosci*, 42(3), 150-163.
 191. van Velzen, L. S., Kelly, S., Isaev, D., Aleman, A., Aftanas, L. I., Bauer, J., ve ark. (2020). White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. *Mol Psychiatry*, 25(7), 1511-1525.
 192. Koch, K., Reess, T. J., Rus, O. G., Zimmer, C. ve Zaudig, M. (2014). Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review. *J Psychiatr Res*, 54, 26-35.
 193. Wang, R., Fan, Q., Zhang, Z., Chen, Y., Tong, S. ve Li, Y. (2017). White matter integrity correlates with choline level in dorsal anterior cingulate cortex of obsessive compulsive disorder patients: A combined DTI-MRS study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 3521-3524.
 194. Siehl, S., King, J. A., Burgess, N., Flor, H. ve Nees, F. (2018). Structural white matter changes in adults and children with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 19, 581-598.
 195. Rinne-Albers, M. A., van der Werff, S. J., van Hoof, M. J., van Lang, N. D., Lamers-Winkelmann, F., Rombouts, S. A., ve ark. (2016). Abnormalities of white matter integrity in the corpus callosum of adolescents with PTSD after childhood sexual abuse: a DTI study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 25(8), 869-878.
 196. Koch, S. B. J., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J. L., Veltman, D. J. ve Olf, M. (2017). Decreased uncinate fasciculus tract integrity in male and female patients with PTSD: a diffusion tensor imaging study. *J Psychiatry Neurosci*, 42(5), 331-342.
 197. Olson, E. A., Cui, J., Fukunaga, R., Nickerson, L. D., Rauch, S. L. ve Rosso, I. M. (2017). Disruption of white matter structural integrity and connectivity in posttraumatic stress disorder: A TBSS and tractography study. *Depress Anxiety*, 34(5), 437-445.
 198. Martin Monzon, B., Hay, P., Foroughi, N. ve Touyz, S. (2016). White matter alterations in anorexia nervosa: A systematic review of diffusion tensor imaging studies. *World J Psychiatry*, 6(1), 177-186.

199. Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Garavan, H., Thakore, J. H., ve ark. (2008). Visual sensory processing deficits in Schizophrenia and their relationship to disease state. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258(5), 305-316.
200. **Dowling, J. E.** (1987). *The retina: an approachable part of the brain*. Harvard University Press.
201. Cunha-Vaz, J., Bernardes, R. ve Lobo, C. (2011). Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol*, 21 Suppl 6, S3-9.
202. Fields, M. A., Del Priore, L. V., Adelman, R. A. ve Rizzolo, L. J. (2020). Interactions of the choroid, Bruch's membrane, retinal pigment epithelium, and neurosensory retina collaborate to form the outer blood-retinal-barrier. *Prog Retin Eye Res*, 76, 100803.
203. Labandeira-Garcia, J. L., Guerra-Seijas, M. J., Gonzalez, F., Perez, R. ve Acuna, C. (1990). Location of neurons projecting to the retina in mammals. *Neurosci Res*, 8(4), 291-302.
204. Gastinger, M. J., Tian, N., Horvath, T. ve Marshak, D. W. (2006). Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr Eye Res*, 31(7-8), 655-667.
205. Ortiz, G., Odom, J. V., Passaglia, C. L. ve Tzekov, R. T. (2017). Efferent influences on the bioelectrical activity of the retina in primates. *Doc Ophthalmol*, 134(1), 57-73.
206. Wassle, H., Heinze, L., Ivanova, E., Majumdar, S., Weiss, J., Harvey, R. J., ve ark. (2009). Glycinergic transmission in the Mammalian retina. *Front Mol Neurosci*, 2, 6.
207. Piccolino, M., Neyton, J. ve Gerschenfeld, H. J. J. o. N. (1984). Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 3': 5'-monophosphate in horizontal cells of turtle retina. 4(10), 2477-2488.
208. Teranishi, T., Negishi, K. ve Kato, S. J. N. (1983). Dopamine modulates S-potential amplitude and dye-coupling between external horizontal cells in carp retina. 301(5897), 243-246.
209. Xin, D. ve Bloomfield, S. A. (2000). Effects of nitric oxide on horizontal cells in the rabbit retina. *Vis Neurosci*, 17(5), 799-811.
210. Hedden, W. L., Jr. ve Dowling, J. E. (1978). The interplexiform cell system. II. Effects of dopamine on goldfish retinal neurones. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 201(1142), 27-55.
211. Witkovsky, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*, 108(1), 17-40.
212. Greferath, U., Vessey, K. A., Jobling, A. I., Mills, S. A., Bui, B. V., He, Z., ve ark. (2014). The role of histamine in the retina: studies on the Hdc knockout mouse. *PLoS One*, 9(12), e116025.
213. Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., ve ark. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, 254(5035), 1178-1181.
214. Roth, N. M., Saidha, S., Zimmermann, H., Brandt, A. U., Oberwahrenbrock, T., Maragakis, N. J., ve ark. (2013). Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*, 20(8), 1170-1176.
215. Schneider, E., Zimmermann, H., Oberwahrenbrock, T., Kaufhold, F., Kadas, E. M., Petzold, A., ve ark. (2013). Optical Coherence Tomography Reveals

- Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS One*, 8(6), e66151.
216. Frohman, E. M., Fujimoto, J. G., Frohman, T. C., Calabresi, P. A., Cutter, G. ve Balcer, L. J. (2008). Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*, 4(12), 664-675.
 217. Roth, N. M., Saidha, S., Zimmermann, H., Brandt, A. U., Isensee, J., Benkhellouf-Rutkowska, A., ve ark. (2014). Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29(9), 1163-1170.
 218. Stricker, S., Oberwahrenbrock, T., Zimmermann, H., Schroeter, J., Endres, M., Brandt, A. U., ve ark. (2011). Temporal retinal nerve fiber loss in patients with spinocerebellar ataxia type 1. *PLoS One*, 6(7), e23024.
 219. Siger, M., Dziegielewska, K., Jasek, L., Bieniek, M., Nicpan, A., Nawrocki, J., ve ark. (2008). Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*, 255(10), 1555-1560.
 220. Sedighi, B., Shafa, M. A., Abna, Z., Ghaseminejad, A. K., Farahat, R., Nakhaee, N., ve ark. (2014). Association of cognitive deficits with optical coherence tomography changes in multiple sclerosis patients. *I(2)*, 1-4.
 221. Doustar, J., Torbati, T., Black, K. L., Koronyo, Y. ve Koronyo-Hamaoui, M. (2017). Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol*, 8, 701.
 222. Graves, J. S. (2019). Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*, 39(6), 711-717.
 223. Britze, J. ve Frederiksen, J. L. (2018). Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*, 32(5), 884-888.
 224. Yap, T. E., Balendra, S. I., Almonte, M. T. ve Cordeiro, M. F. (2019). Retinal correlates of neurological disorders. *Ther Adv Chronic Dis*, 10, 2040622319882205.
 225. Costello, F. ve Burton, J. M. (2018). Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis? *Eye Brain*, 10, 47-63.
 226. Saidha, S., Syc, S. B., Durbin, M. K., Eckstein, C., Oakley, J. D., Meyer, S. A., ve ark. (2011). Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler*, 17(12), 1449-1463.
 227. Silverstein, S. M., Paterno, D., Cherneski, L. ve Green, S. (2018). Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. *Psychol Med*, 48(12), 2023-2033.
 228. Schonfeldt-Lecuona, C., Kregel, T., Schmidt, A., Kassubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R. W., ve ark. (2020). Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res*, 219, 5-12.
 229. Kurtulmus, A., Elbay, A., Parlakkaya, F. B., Kilicarslan, T., Ozdemir, M. H. ve Kirpinar, I. (2020). An investigation of retinal layer thicknesses in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 218, 255-261.
 230. Kalenderoglu, A., Celik, M., Sevgi-Karadag, A. ve Egilmez, O. B. (2016). Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord*, 204, 159-165.

231. Özen, M. E., Kalenderoğlu, A., Karadağ, A. S. ve Orum, M. H. (2019). Comparison of optic coherence tomography results in patients diagnosed with OCD: findings in favor of neurodegeneration. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20(2).
232. Moschos, M. M., Gonidakis, F., Varsou, E., Markopoulos, I., Rouvas, A., Ladas, I., ve ark. (2011). Anatomical and functional impairment of the retina and optic nerve in patients with anorexia nervosa without vision loss. *Br J Ophthalmol*, 95(8), 1128-1133.
233. Caire-Estevez, P., Pons-Vazquez, S., Gallego-Pinazo, R., Sanz-Solana, P. ve Pinazo-Duran, M. D. (2012). Restrictive anorexia nervosa: a silent enemy for the eyes and vision. *Br J Ophthalmol*, 96(1), 145.
234. Moschos, M. M., Moustafa, G. A., Gonidakis, F. ve Papageorgiou, C. (2016). Retinal and choroidal alterations in patients with anorexia nervosa without vision loss. *International Journal of Eating Disorders*, 49(4), 386-390.
235. Gialloreti, L. E., Pardini, M., Benassi, F., Marciano, S., Amore, M., Mutolo, M. G., ve ark. (2014). Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in young adults with autism spectrum disorders. *44(4)*, 873-882.
236. García-Medina, J. J., Garcia-Pinero, M., del-Rio-Vellosillo, M., Fares-Valdivia, J., Ragel-Hernández, A. B., Martinez-Saura, S., ve ark. (2017). Comparison of foveal, macular, and peripapillary intraretinal thicknesses between autism spectrum disorder and neurotypical subjects. *58(13)*, 5819-5826.
237. Khalil, M. A., Saleh, A. A., Gohar, S. M., Khalil, D. H. ve Said, M. (2017). Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 218, 115-122.
238. Garcia-Martin, E., Gavin, A., Garcia-Campayo, J., Vilades, E., Orduna, E., Polo, V., ve ark. (2019). Visual Function and Retinal Changes in Patients with Bipolar Disorder. *Retina*, 39(10), 2012-2021.
239. Balogh, Z., Benedek, G. ve Keri, S. (2008). Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(1), 297-300.
240. Hebert, M., Merette, C., Gagne, A. M., Paccalet, T., Moreau, I., Lavoie, J., ve ark. (2020). The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*, 87(3), 263-270.
241. Hebert, M., Gagne, A. M., Paradis, M. E., Jomphe, V., Roy, M. A., Merette, C., ve ark. (2010). Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biol Psychiatry*, 67(3), 270-274.
242. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
243. Akdemir, A., Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H., İşcan, N. ve Özbay, H. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259.
244. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E. ve Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*, 133(5), 429-435.
245. Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F. ve Erten, E. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 107-114.

246. Smith, D. J., Griffiths, E., Kelly, M., Hood, K., Craddock, N. ve Simpson, S. A. (2011). Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry*, 199(1), 49-56.
247. Seemuller, F., Riedel, M., Dargel, S., Djaja, N., Schennach-Wolff, R., Dittmann, S., ve ark. (2010). [Bipolar depression. Spectrum of clinical pictures and differentiation from unipolar depression]. *Nervenarzt*, 81(5), 531-538.
248. Rihmer, Z. ve Pestalicy, P. (1999). Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 22(3), 667-673, ix-x.
249. Altun, I. K., Turedi, N., Aras, N. ve Atagun, M. I. (2020). Psychopharmacological Signatures in the Retina in Schizophrenia and Bipolar Disorder: An Optic Coherence Tomography Study. *Psychiatr Danub*, 32(3-4), 351-358.
250. Samani, N. N., Proudlock, F. A., Siram, V., Suraweera, C., Hutchinson, C., Nelson, C. P., ve ark. (2018). Retinal Layer Abnormalities as Biomarkers of Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 44(4), 876-885.
251. Shen, Y., Liu, X. L. ve Yang, X. L. (2006). N-methyl-D-aspartate receptors in the retina. *Mol Neurobiol*, 34(3), 163-179.
252. Forlenza, O. V., De-Paula, V. J. ve Diniz, B. S. (2014). Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*, 5(6), 443-450.
253. Zhuo, C., Xiao, B., Chen, C., Jiang, D., Li, G., Ma, X., ve ark. (2020). Antipsychotic agents deteriorate brain and retinal function in schizophrenia patients with combined auditory and visual hallucinations: A pilot study and secondary follow-up study. *Brain Behav*, 10(6), e01611.
254. Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S., ve ark. (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62(4), 361-370.
255. Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., Lems, E. B., van Haren, N. E., Schnack, H. G., van der Linden, J. A., ve ark. (2002). Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 59(11), 1002-1010.
256. Prunas, C., Delvecchio, G., Perlini, C., Barillari, M., Ruggeri, M., Altamura, A. C., ve ark. (2018). Diffusion imaging study of the Corpus Callosum in bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 271, 75-81.
257. Pavuluri, M. N., Yang, S., Kamineni, K., Passarotti, A. M., Srinivasan, G., Harral, E. M., ve ark. (2009). Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 65(7), 586-593.
258. Nenadic, I., Hoof, A., Dietzek, M., Langbein, K., Reichenbach, J. R., Sauer, H., ve ark. (2017). Diffusion tensor imaging of cingulum bundle and corpus callosum in schizophrenia vs. bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 266, 96-100.
259. Gao, W., Jiao, Q., Qi, R., Zhong, Y., Lu, D., Xiao, Q., ve ark. (2013). Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord*, 150(1), 70-76.
260. Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E. ve Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, 136(Pt 6), 1692-1707.

261. Rodrigo, S., Naggara, O., Oppenheim, C., Golestani, N., Poupon, C., Cointepas, Y., ve ark. (2007). Human subinsular asymmetry studied by diffusion tensor imaging and fiber tracking. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(8), 1526-1531.
262. Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L. ve Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*, 40(3), 1044-1055.
263. Olson, I. R., Von Der Heide, R. J., Alm, K. H. ve Vyas, G. (2015). Development of the uncinate fasciculus: Implications for theory and developmental disorders. *Dev Cogn Neurosci*, 14, 50-61.
264. Li, X., Lu, W., Zhang, R., Zou, W., Gao, Y., Chen, K., ve ark. (2021). Integrity of the uncinate fasciculus is associated with the onset of bipolar disorder: a 6-year followed-up study. *Transl Psychiatry*, 11(1), 111.
265. Nakajima, R., Kinoshita, M., Shinohara, H. ve Nakada, M. (2020). The superior longitudinal fascicle: reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function. *Brain Imaging Behav*, 14(6), 2817-2830.
266. Ambrosi, E., Rossi-Espagnet, M. C., Kotzalidis, G. D., Comparelli, A., Del Casale, A., Carducci, F., ve ark. (2013). Structural brain alterations in bipolar disorder II: a combined voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *J Affect Disord*, 150(2), 610-615.
267. Maller, J. J., Thaveenthiran, P., Thomson, R. H., McQueen, S. ve Fitzgerald, P. B. (2014). Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. *J Affect Disord*, 169, 118-127.
268. Zanetti, M. V., Jackowski, M. P., Versace, A., Almeida, J. R., Hassel, S., Duran, F. L., ve ark. (2009). State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259(6), 316-328.
269. Herbet, G., Zemmoura, I. ve Duffau, H. (2018). Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. *Front Neuroanat*, 12, 77.
270. Bruno, S., Cercignani, M. ve Ron, M. A. (2008). White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord*, 10(4), 460-468.
271. Reavis, E. A., Lee, J., Wynn, J. K., Narr, K. L., Njau, S. N., Engel, S. A., ve ark. (2017). Linking optic radiation volume to visual perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 190, 102-106.
272. **Olney, J. W. ve Ishimaru, M. J.** (1999). Excitotoxic Cell Death. İçinde V.E. Koliatsos, R.R. Ratan, (Ed.), *Cell Death and Diseases of the Nervous System* ss. 197-219). Totowa, NJ: Humana Press.
273. **Neil, J. J. ve Volpe, J. J.** (2018). Specialized neurological studies. *Volpe's Neurology of the Newborn* ss. 222-254. e210): Elsevier.
274. Bielau, H., Trubner, K., Krell, D., Agelink, M. W., Bernstein, H. G., Stauch, R., ve ark. (2005). Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders A postmortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(6), 401-412.
275. Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W. ve Saper, C. B. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 271(5246), 216-219.
276. Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E. ve McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 92(3), 1087-1187.

277. Morin, L. P., Blanchard, J. H. ve Provencio, I. (2003). Retinal ganglion cell projections to the hamster suprachiasmatic nucleus, intergeniculate leaflet, and visual midbrain: bifurcation and melanopsin immunoreactivity. *J Comp Neurol*, 465(3), 401-416.
278. Gall, A. J., Khacherian, O. S., Ledbetter, B., Deats, S. P., Luck, M., Smale, L., ve ark. (2017). Normal behavioral responses to light and darkness and the pupillary light reflex are dependent upon the olivary pretectal nucleus in the diurnal Nile grass rat. *Neuroscience*, 355, 225-237.
279. Schindler, S., Geyer, S., Strauss, M., Anwander, A., Hegerl, U., Turner, R., ve ark. (2012). Structural studies of the hypothalamus and its nuclei in mood disorders. *Psychiatry Res*, 201(1), 1-9.
280. Benedetti, F., Absinta, M., Rocca, M. A., Radaelli, D., Poletti, S., Bernasconi, A., ve ark. (2011). Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 13(4), 414-424.

