



Bipolar Tip I Bozukluğu Olan Ergenlerde Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Amigdala Hacimlerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Amygdala Volumes in Adolescents with Bipolar Disorder Type I

İ Birsen Şentürk Pılan¹, İ F. Neslihan Emiroğlu², İ Handan Gülerüz³, İ Taner Çelik⁴, İ Ahmet Ergin Çapar⁵, İ Hülya Ellidokuz⁶, İ Ümit Şahin⁷, İ Süha Miral⁸

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Doruk Özel Bursa Hastanesi, Radyoloji Birimi, Bursa, Türkiye

⁵İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Preventif Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁸Özel Muayenehane, İzmir, Türkiye

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

Gereç ve Yöntem: Olgu grubunu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV (DSM-IV) tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı ile izlenmekte olan ve Mayıs 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurup DSM-IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı alan 13-19 yaş arası 17 olgu oluşturmuştur. Kontrol grubunu, psikiyatrik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı almayan 13-19 yaş arasındaki 12 ergen oluşturmuştur. Tüm hastaların beyin MRG incelemeleri 1,5 Tesla (Gyrosan Intero, Philips, Netherland) MRG cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Olgular ötimik fazda MRG çekimine alınmıştır. Ötimik fazda olma ölçütü, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olgu grubu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol amigdala hacimlerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Olgu grubunda hastalık süresi ile sağ ve sol amigdala hacimlerinin ise negatif korele (sağ amigdala $p=0,026$; sol amigdala $p=0,031$) olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Ergen ve erişkin BB örneklemelerinde yapısal MRG ile saptanan amigdala hacim farkları erken başlangıçlı BB ile geç başlangıçlı BB arasındaki altta yatan patofizyoloji farklarını gösteriyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, ergen, amigdala, MRG

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

Materials and Methods: Seventeen adolescents aged between 13 and 19 years, who had BD type I according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV criteria that was either already been followed up or got the diagnosis after their admission to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry between May 2008 and October 2008, were included in the study. Twelve adolescents between 13 and 19 years old and without any psychiatric diagnosis were included in the healthy control group. The magnetic resonance imaging (MRI) scans of all participants were performed by using an MRI machine with 1.5 Tesla power (Gyrosan Intero, Philips, Netherlands) and standard head coils. The MRI scans of the cases were made during euthymic phase. The phase of euthymia was defined according to Young Mania Rating Scale and Hamilton Depression Rating Scale.

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

Conclusion: The differences detected in amygdala volumes by structural MRI scans in adolescent and adult BD samples may reflect underlying pathophysiologic differences between the early onset and the late onset of the disorder.

Keywords: Bipolar disorder, adolescent, amygdala, MRI

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Birsen Şentürk Pılan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 525 09 39 **E-posta:** drbirsensenturk@yahoo.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-4580-7655

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.06.2019

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



Giriş

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

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

Yapısal MRG çalışmaları BB'li çocuklarda prefrontal beyaz cevher yollarının yanı sıra anterior singulat, ventral prefrontal korteks, süperior temporal girus, amigdala, hipokampus ve putamen anormaliteleri göstermiştir. Bu bulgulardan prefrontal korteks, süperior temporal girus ve putamen hacimlerinde artış BB'li erişkinlerdeki bulgularla uyumludur. Bununla birlikte, erişkinlerde amigdala geniş ya da küçük bulunmakta iken yalnızca BB'li çocuklarda ve ergenlerde daha küçük amigdala hacimleri bildirilmektedir.^{8,9} Pfeifer ve ark.¹⁰ çocuk ve ergenlerdeki amigdala hacimleri ile ilgili yapısal MRG çalışmalarının meta analizini yapmışlardır. Bu meta analizde, çocuk ve ergen BB olanlarda sağlıklı kontrollere göre, amigdala hacimlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu, BB olan erişkinlerde ise amigdala hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır.¹⁰ Amigdala genel bir tanımı ile uygun davranışsal yanıtların programlanmasında rol oynayan bir limbik sistem bölümüdür. Başta koku, iştme, görme ve somatosensorial duyarlar olmak üzere tüm duyarlardan efferentler alan amigdala, kişinin o andaki konumunu gören "limbik sistem penceresi" gibi de işlem görür. Emosyonların (neşe, heyecan, öfke, üzüntü, öfke vb.) oluşması-algılanmasının singulat girus ve orbitofrontal korteks tarafından sağlandığı, dışa vurulmasının (gülme, ağlama, hiddet, vb.) ise hipotalamus ve amigdala tarafından gerçekleştirildiği kabul edilmektedir.⁸

Pedriatrik yaş grubu majör depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve BB hastalarında yapılan amigdala hacim çalışmalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında, amigdala hacimlerinde azalma tespit edilmiştir.^{9,11} Fonksiyonel MRG çalışmalarında BB tip I olan çocukların ürkütücü ve saldırgan yüzlere yanıt olarak, kontrol grubuna göre daha fazla amigdala aktivasyonu gösterdikleri saptanmıştır.¹² Bir başka fonksiyonel MRG çalışmasında ise mutlu ve kızgın yüzlerde daha fazla amigdala aktivasyonuna rastlanmıştır.¹³

Çalışmalardan gelen çelişkili bulgular amigdalanın BB patofizyolojisindeki rolünü belirlemek için yeterli değildir. BB'li çocuk ve ergenlerdeki görüntüleme çalışmaları azdır ve az sayıda olgu ile yapılmıştır.¹⁴ Mevcut bilgilerin ışığında BB'li çocuk ve ergenlerde amigdalanın yaşa özgü yapısal MRG anormalitelerinin etiyojijisini daha ileri incelemeye yönelik beyin görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.¹⁵

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız; BB tip I tanılı ergenlerde beyin görüntüleme tekniklerinden MRG kullanarak hastalıkla ilgili değişkenlerin amigdala hacimlerine etkisini araştırmak ve amigdala hacim farklılıklarını sağlıklı ergenlerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Olgular

Bu araştırmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV (DSM-IV) tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı ile izlenmekte olan ve Mayıs 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurup DSM-IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı alan 13-19 yaş arası 17 ergen hasta grubunu oluşturmuştur. 2 olgu klostrofobi nedeniyle MRG çekilemediği için, 1 olgu da MRG'de saptanan temporal atrofi nedeniyle amigdala volümü ölçülemediği için çalışmadan çıkarılmıştır.

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

Olguların tanıları DSM-IV'ye göre ve okul çağı (11-18 yaş) çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu versiyonu [Kiddie and Young adult schedule for affective disorders and schizophrenia present and lifetime (K-SADS P-L)] ve St. Louis Washington Üniversitesi çocuk ve gençler için duygulanım bozuklukları ve şizofreni ölçeği-şimdiki zaman ve yaşam boyu-1996 DSM-IV'ye göre uyarlanmış [(WASH-U-K-SADS) Washington University at St. Louis - kiddie and young adult schedule for affective disorders and schizophrenia-present state and lifetime-for DSM-5] affektif modülüne göre konulmuştur.

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

Olgu grubunda BB tip I tanısı alan ve çalışmaya alındığı sırada ötimik olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Anksiyete ya da yıkıcı davranış bozuklukları eş tanısı ve BB nedeni ile ilaç kullanımı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Olgu grubunda nöbet öyküsü, on dakikadan fazla bilinç kaybına yol açan şiddetli kafa travması öyküsü, tanı almadan önceki son 3 ay içinde madde ve psikostimulan, antipsikotik ya da antidepresan ilaç kullanım öyküsü, gebelik öyküsü, şizofreni, yaygın gelişimsel

bozukluk, mental retardasyon (≤ 70 IQ) ve tıbbi açıdan kronik bir hastalığının bulunması dışlanma kriterlerini oluşturmuştur.

Kontrol grubunda herhangi bir psikiyatrik tanısının olmaması, kronik hastalığının olmaması dahil edilme, herhangi bir psikiyatrik bozukluk olması, birinci dereceden akrabalarında psikiyatrik bozukluk olması, Mental Retardasyon olması (≤ 70 IQ), tıbbi açıdan kronik bir hastalığının bulunması, nöbet öyküsü, on dakikadan fazla bilinç kaybına yol açan şiddetli kafa travması öyküsü dışlanma kriterleri olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışma kesitsel ve karşılaştırmalı bir çalışma olarak planlanmıştır. Hastaların ötimik fazda olma kriteri, Young mani derecelendirme ölçeği (YMRS) ve Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D) ile değerlendirilmiştir. Her iki ölçekte puanların 7'nin altında olması ötimik olarak kabul edilmiştir.

Genel bir tıbbi muayene yapılarak birkaç laboratuvar testi ile tıbbi sağlamlık ve dışlama ölçütleri sınanmıştır. Bu testler; karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, idrarda madde taraması ve gebelik testidir. Sosyodemografik veriler görüşmecilerce kaydedilmiştir.

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

Araştırmada Kullanılan Gereçler

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

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu, 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozuklukları DSM-III ve DSM-IV'e göre taramak amacıyla Kaufman ve ark.¹⁶ tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir. K-SADS-P-L ile çocuk ve ergendeki geçmiş ve şu andaki psikiyatrik bozukluklar anne babadan ve çocuktan alınan bilgiler doğrultusunda sorgulanmakta ve klinik tanı klinisyenin gözlemleriyle de birleştirilerek konulmaktadır. Ölçeğin tarama bölümünde çocukluk ve ergenlik döneminde görülen psikopatolojilerin temel belirtileri sorgulanmakta ve her bir belirti kendisine özgü dereceleme yöntemiyle 0-3 puan arasında değerlendirilmektedir. Herhangi bir belirtiden 3 puan alan kişiye psikopatolojiye ilişkin ayrıntılı ek sorular sorulmakta ve sonuçta DSM-3-R ya da DSM-IV'e göre tanı konulmaktadır.¹⁶ Bu çalışmada DSM-IV'e göre tanı konulmuştur.

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

St. Louis Washington Üniversitesi çocuk ve gençler için duygulanım bozuklukları ve şizofreni ölçeği - şimdiki zaman ve yaşam boyu versiyonu, Geller ve ark.¹⁷ tarafından geliştirilmiş ve 1996'da DSM-IV'e göre uyarlanmıştır. Yarı-yapılandırılmış

görüşme şeklinde bir ölçektir. K-SADS'den köken almaktadır. Birbirini takip eden maddeler her bir belirtinin şiddetini ve süresini ölçer. Likert tipi 0-8 arasında puanlandırma ile her bir belirti derecelendirilmektedir. Sıfır-üç arası puan "belirti yok", 3 puan "belirti ılımlı düzeyde", 3'ün üzerinde ise "şiddetli düzeyde" olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçek hem çocuk ve ergenlerle hem de anne babalarla görüşülerek uygulanmaktadır. En sonda yer alan genel kanı bölümünde, tüm bu belirti ve döngü değerlendirmeleri, okul ve öğretmenden alınan bilgiler ve gerekirse görüşme videoları ile tanı konmaktadır.^{17,18}

Hamilton Depresyon Ölçeği (Hamilton Depresyon Rating Scale)

Hamilton¹⁹ tarafından geliştirilen HAM-D klinisyen tarafından en yaygın kullanılan depresyon değerlendirme ölçeğidir. Son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel semptomları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek puan 53'tür. Sıfır-yedi puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir.²⁰ Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark.²¹ tarafından yapılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (Young Mani Rating Scale)

Young ve ark. (22) tarafından geliştirilmiştir. Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yöneliktir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipindedir. Bu dört madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için ağırlığı artırılarak hazırlanmıştır.

Manik durumun değerlendirilmesi görüşmecinin kendi kanaati ile hastanın bildirdikleri ve görüşmecinin görüşme sırasında hastanın davranışı ile ilgili gözlemlerine dayanır. Ayrıca hasta yakını, tedavi ekibi kaynaklarına da başvurulabilir. Yönergede her ne kadar son 48 saat sorgulanır diye belirtse de birçok çalışmada son bir hafta dikkate alınmaktadır.²² Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve ark.²³ tarafından yapılmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu

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

Manyetik Rezonans Görüntüleme Verileri

Tüm hastaların beyin MRG incelemeleri 1.5 Tesla (Gyrosan Inter, Philips, Netherland) MRG cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Pediatrik yaş grubu epilepsi hastalarına

rutin olarak uygulanan spin eko T1-sagittal, turbospinecho-dual eko T2-aksiyel ve sıvı zayıflatılmış inversiyon kazanımı aksiyal, T2 koronal ve üç boyutlu T1-koronal FFE (fast field eko), TR (repetisyon zamanı), TE (eko zamanı), alfa açısı, kesit kalınlığı, matriks, number of signal averaging=75, 16, 60, 2, 256, 2) sekanslar ile görüntüler elde edilmiştir. Sınırları belirlenen seri kesitlerden elle yapılan çizim sonucunda mevcut programdan volüm verisi milimetre küp olarak kaydedilmiştir. Olguların önce sağ sonra sol amigdala ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler koronal kesitler üzerinden yapılmış, reformat aksiyel ve sagittal kesitlerde amigdala sınırları kontrol edilmiştir.

Her iki grup yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey açısından eşlenmiştir. Araştırmaya dahil olma kriterlerine uyan çocukların kendileri ve aileleri ile görüşülerek, araştırma hakkında bilgi verilmiş ve katılmak isteyen ebeveyn ve ergenlerden yazılı onam formu alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (17.09.2007/295). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektörlük Bilimsel Araştırmalar Proje Destek Fonu'ndan kaynak sağlanmış, olguların ve sağlıklı gönüllülerin masrafları bu fondan karşılanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 15,0 paket programından yararlanılmıştır. İstatistiksel analizde Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi, paired t-testi, Wilcoxon testi ve Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bağımsız ve ölçülebilir değişkenlerin analizinde iki grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, grup sayısı 2'den fazla olduğunda Kruskal-Wallis testi ile analiz yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan 17 olgudan 11 (%64,7) tanesi kız, 6 (%35,3) tanesi erkektir. Kontrol grubunu oluşturan 12 olgudan 7 (%41,7) tanesi kız, 5 (%58,3) tanesi erkektir. Her iki grubun yaşları 13-19 arasında değişmektedir. Olgu grubunda 15 (%88,2) ortaokul ya da liseye giden ve 2 (%11,8) lise mezunu hasta, kontrol grubunda ise 11 (%91,7) ortaokul ya da liseye giden ve 1 (%8,3) lise mezunu hasta vardır. Olgu ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=1,00$). Olgu grubunda total zeka puanı ortalaması 85,8, kontrol grubunda total zeka puanı ortalaması 89,6 bulunmuştur. Olgu ve kontrol grubunun total zeka puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,374$).

Olgu grubunda 17 olgunun 8'inde (%47,1) birinci derecede akrabalarda, 17 olgunun 7'sinde (%41,2) ikinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubunda birinci ve ikinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık olanlar çalışmanın başında dışlanmıştır. Olgu ve kontrol grubu birinci ve ikinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

BB olgu grubunda ilk atak yaş aralığı 9-18 (14,6±2,4), atak sayısı aralığı 1-7 (2,8±1,8), hastanede yatış sayısı aralığı 1-2 (1, ±0,4),

HAM-D puanı aralığı 1-5 (2,5±1,2), YMRS aralığı 1-6 (2,8±1,6), total zeka puanı aralığı 70-114 (85,8±11,6) arasındadır.

Olgu grubu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol amigdala hacimlerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sağ amigdala için $p=0,790$, sol amigdala için $p=0,626$) (Tablo 1).

Olgu grubunda birinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık olmasının amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sağ amigdala için $p=0,290$, sol amigdala için $p=0,149$). Olgu grubunda ikinci derecede akrabalarda ruhsal hastalık olmasının amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sağ amigdala için $p=0,380$, sol amigdala için $p=0,770$).

Hastalığıdaki atak sayısının amigdala hacimlerine etkisi araştırılmıştır. Atak sayısı ikiden az olan 5, iki ve ikiden fazla olan 12 hasta saptanmıştır. Atak sayısı ile sağ ve sol amigdala volümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (sağ amigdala için $p=0,343$, sol amigdala için $p=0,399$).

Hastalık süresinin amigdala hacimlerine etkisi araştırılmıştır. Hastalık sürelerine bakıldığında, süresi bir ve bir yıldan az olan 7, bir yıldan uzun olan 10 hasta saptanmıştır. Hastalık süresi ile sağ ve sol amigdala hacimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sağ amigdala için $p=0,845$, sol amigdala için $p=0,626$) (Tablo 2).

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

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubunun sağ ve sol amigdala hacimlerinin karşılaştırılması

	Sağ amigdala hacmi (mm ³)	Sol amigdala hacmi (mm ³)
Olgu grubu	984,6±228,4	1016,6±225,6
Kontrol grubu	1027,6±124,5	1020,2±145,8
p değeri	0,790	0,626

Tablo 2. Hastalık süresi ile amigdala hacimleri arasındaki korelasyon

		Sağ amigdala hacmi	Sol amigdala hacmi
Hastalık süresi (yıl olarak)	Pearson korelasyon (p.k.) değeri	-0,538	-0,524
	p değeri	0,026*	0,031*
İlk atak yaşı	p.k. değeri	0,220	0,194
	p değeri	0,396	0,456
Toplam atak sayısı	p.k. değeri	-0,239	-0,203
	p değeri	0,356	0,434

* $p < 0,05$

Çalışmamızda olgu grubunda %23,5 (n=4) oranında valproik asit (VPA)+Ketiapin, %11,8 (n=2) oranında VPA+Risperidon, %5,9 (n=2) oranında Li+Risperidon, %11,8 (n=2) oranında Li+Ketiapin, %5,9 (n=1) oranında Karbamazepin+Olanzapin kullanımı bulunmuştur. Olgu grubunda hiç ilaç kullanmayan 3 (%17,6) olgu, sadece bir ilaç (Li) kullanan 1 (%5,9) olgu, VPA+Li+Aripiprazol kullanan 1 (%5,9) olgu, VPA+Lamotrijin+Olanzapin kullanan 1 (%5,9) olgu, VPA+Lamotrijin+Ketiapin kullanan 1 (%5,9) olgu bulunmuştur. Olgu grubunda Li kullanan (kombine ya da monoterapi olarak) toplam 5 (%29) olgu saptanmıştır. Çalışmamızda Li'nin ve VPA'nın amigdala hacimlerine etkisine bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tartışma

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

Son zamanlarda yayınlanan ve BB'li çocuk ve gençlerde yapılan yapısal MRG çalışmalarına göre, amigdala hacim farklılıklarını değerlendiren bir meta-analizin sonuçlarında, BB'li çocuk ve gençlerin sağlıklı kontrollere göre daha küçük amigdala hacimlerine sahip oldukları belirtilmiştir.¹⁰ Ancak meta analize ölçütleri karşıladığı için alınan beş çocuk ve ergen çalışmasından ikisinde (%40) BB grubu ile kontrol grubu arasında amigdala hacimlerinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Bu çalışmalardan Frazier ve ark.'nın²⁴ çalışması en geniş örnekleme sahiptir ve amigdala hacimlerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmesi nedeniyle önceki çalışmalarla çelişen bulgulara sahiptir. Meta-analiz çalışmasının yazarları sadece anlamlı sonuç bulunan makalelerin yayımlandığını gösteren bir yan tutmanın olabileceğine dikkat çekmişlerdir.¹⁰ Bilimsel yazında, meta-analizde de yer alan iki çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak, BB'li çocuk ve gençlerle sağlıklı gençlerin amigdala hacimleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Frazier ve ark.'nın²⁴ yapısal MRG çalışmasında, yaşları 6-16 arasında değişen DSM-IV'ye göre BB tanısını (tipleri belirtilmemiş) karşılayan 43 (23E/20K) BB olgusu ile 20 (12E/8K) kontrol karşılaştırılmış, amigdala ve talamus hacimleri arasında, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bilimsel yazındaki çalışmaların sadece bir tanesinin boylamsal deseni vardır. Bu çalışma da Blumberg ve ark.'nın²⁵ yaptığı, ilk çekimde saptanan BB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı

olarak düşük amigdala hacimleri görülmesi bulgusunun, ilk çekimden iki yıl sonraki çekimde de sabit kaldığını gösteren çalışmadır. DelBello ve ark.'nın²⁶ yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer bir şekilde amigdala büyüklüğünün hastalığın süresi ile negatif korele olduğu bulunmuştur. Strakowski ve ark.²⁷ erişkin BB grubunda, Blumberg ve ark.²⁸ çocuk ve ergen BB grubundaki çalışmalarında hastalık süresi ile amigdala hacmi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Pfeifer ve ark.'nın¹⁰ meta analiz sonuçları Blumberg ve ark.'nın²⁵ iki yıllık boylamsal çalışması ile çelişiyor gibi görünse de çocuk, ergen ve yetişkin çalışmalarındaki ortalama yaşın farklı olduğu söylenmelidir. İlginç biçimde yaş ortalamaları 23 ve 21 olan iki yapısal MRG çalışması^{29,30} amigdala hacimleri açısından karışık sonuçlar göstermiştir. Bu çalışmalardaki yaş grupları erken erişkinlik gibi düşünülürse, erken erişkinliğin düşük amigdala hacmi olan BB'li kişilerde fizyolojik kompensasyonların meydana geldiği kritik bir dönem olduğu söylenebilir.

Bizim çalışmamızdaki yaş aralığının da 13-19 olması, yaş arttıkça amigdala hacimlerinde bazı kompensasyonların meydana geldiğini, ölçümlerde de bu faktörün rol oynayıp çocuk ve ergenlerdeki daha önceki çalışmalara benzer olarak daha düşük amigdala hacimleri gözlenmemiş olmasını açıklayabilir.

BB olan ergenlerdeki amigdala anormalliklerinin sadece gelişimsel bir sonucu mu yansıttıkları ya da BB'nin seyri sırasında mı oluşmaya başladıkları şeklindeki soruların yanıtları aranmaktadır.³¹ Erişkin BB'li hastaların amigdala hacimleri ile ilgili bulgular daha çok değişmeyen ya da artan amigdala hacimleri ile ilgilidir.^{10,32} Erişkin BB'li hastalarda yapılan amigdala hacimleri ile ilgili meta-analiz sonucuna göre amigdala hacimlerinde azalma yoktur. Çocukluk ve ergenlik döneminde saptanan azalmış amigdala hacimlerinin erişkin dönemde saptanamayışı zaman içinde kan akımı ve hipertrofi ile oluşan kompensatuvar mekanizmalara bağlanmıştır.¹⁰ Bizim çalışmamızda beyin gelişimi açısından daha homojen bir grup oluşturabilmek amacı ile 13-19 yaş arası ergen ve genç erişkinliğe adım atmış ergenler çalışmaya alınmıştır. Bulgularımızın erişkin bulgularına benzer olarak amigdala hacimlerinde değişiklik olmaması şeklinde saptanması bu gelişimsel döneme özgü olabilir. Önceki çalışmalarda farklı gelişimsel dönemlerde farklı amigdala hacimlerine rastlanmıştır.²⁶ Aynı meta-analizin sonuçlarına göre, en değişken sonuçlar hem erişkin hem de ergenlerin olduğu ara yaş grubundaki hastalardan gelmiştir. Bu durum genç erişkinlik döneminin fizyolojik kompensatuvar mekanizmalar için kritik bir dönem olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹⁰ Bizim çalışmamızda 18 yaşın üstünde 3 (%17) olgu vardı. Fizyolojik kompensatuvar mekanizmalar açısından olgu sayısının az olması nedeniyle net bir yorumda bulunmak zordur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bizim araştırmamızdaki kısıtlılıklardan biri olgu sayısının az olmasıdır. İkinci kısıtlılığımız ise MRG çekimi sırasında olguların çoğunun ilaç alıyor olmasıdır. Tanı açısından DSM-IV'ye göre Bipolar tip I tanısını karşılayan olguları aldığımız için ise homojen bir gruptur. Daha homojen gruplarda ve

ilaçsız olgularda yapılacak yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarını bu sorulara yanıt bulmada yardımcı olacaktır.

Sonuç

Ergen ve erişkin BB örneklemelerinde yapısal MRG ile saptanan amigdala hacim farkları, erken başlangıçlı BB ile geç başlangıçlı BB arasındaki altta yatan patofizyoloji farklarını gösteriyor olabilir. BB'lu çocuk ve gençlerde amigdala hacimleri ile ilgili, belki de çocukluk dönemi BB ile amigdala hacimlerini karşılaştıran yapısal MRG çalışmaları gelişimsel döneme yönelik farklılıklara daha iyi ışık tutabilecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Araştırmamıza katılmak isteyen ebeveyn ve ergenlerden yazılı onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.N.E., B.Ş.P., Dizayn: F.N.E., B.Ş.P., Veri Toplama veya İşleme: B.Ş.P., T.Ç., A.E.Ç., Ü.Ş., Analiz ve Yorumlama: H.E., H.G., S.M., Literatür Tarama: B.Ş.P., F.N.E., Yazan: B.Ş.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Wilke M, Kowatch RA, DelBello MP, Mills NP, Holland SK. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res.* 2004;131:57-69.
2. Geller B, Lub J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:1168-1176.
3. McElroy SL, Stakowski SM, West SA, Keck PE Jr, McConville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154:44-49.
4. Bromet EJ, Finch SJ, Carlson GA, Fochtmann L, Mojtabai R, Craig TJ, Kang S, Ye Q. Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40:106-113.
5. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Murray K, Wozniak J. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age onset. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:453-462.
6. Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L, Becker I, Lipschitz DS. Pediatric-onset bipolar disorder; a neglected clinical and public health problem. *Harv Rev Psychiatry.* 1995;3:171-195.
7. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziyi. Isparta, SDÜ Tıp; 2003:281-366.
8. Blumberg HP, Charney DS, Krystal Jh. Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2002;7:243-254.
9. Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A. Reduced amygdala gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:565-573.
10. Pfeifer J, Welge J, Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47:1289-1298.
11. Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry.* 2005;57:21-26.
12. Liebenluft E, Rich BA. Pediatric bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008;4:163-187.
13. Pavuluri MN, O'Conner MM, Haral E, Sweeney JA. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62:158-167.
14. Botteron KN, Vannier MW, Geller B, Todd RD, Lee BC. Preliminary study of magnetic resonance imaging characteristics in 8- to 16 - years olds with mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:742-749.
15. DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2006;11:298-311.
16. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, ve ark. 1996, idKdie- SADS- Present and Lifetime Version 1.0, Çevirenler: Gökler B, Ünal F, Kültür Çengel SE, Pehlivanlı B, Akdemir D, Taner Y.
17. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, DelBello MP, Soutullo C. Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:450-455.
18. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E, Mennin D. Mania like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:867-876.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
20. Williams JB. A Structered interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:742-747.
21. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçarpar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDO)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi.* 1996;4:251-259.
22. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. Rating scale for mania: reliability and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429-435.
23. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;13:107-114.
24. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Herbert MR, Bent EK, Koneru VK, Dieterich ME, Hodge SM, Rauch SL, Grant PE, Cohen BM, Seidman LJ, Caviness VS, Biederman J. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1256-1265.
25. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X, Pittman B, Martin A, Peterson BS, Fulbright RK, Krystal JH. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7:570-576.
26. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6:43-52.
27. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:254-260.

28. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1201-1208.
29. Velakoulis D, Wood SJ, Hong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance study of chronic schizophrenia, first episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:139-149.
30. Rosso IM, Killgore WD, Cintron CM, Gruber SA, Tohen M, Yurgelun-Todd DA. Reduced amygdala volumes in first episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biol Psychiatry*. 2007;61:743-749.
31. Chen BK, Sassi R, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M, Brambilla P, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescent and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56:399-405.
32. Nugent AC, Milham MP, Bain EE, Mah L, Cannon DM, Marrett S, Zarate CA, Pine DS, Price JL, Drevets WC. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *NeuroImage*. 2006;30:485-497.