

# Majör Depresyon ve Bipolar Bozuklukta Parietal Korteks Hacim ve İşlevleri: Bulut Tabanlı Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması

## Parietal Cortex Volume and Functions in Major Depression and Bipolar Disorder: A Cloud-Based Magnetic Resonance Imaging Study

Fatma KILIÇ<sup>1</sup>, Fatma KARTAL<sup>2</sup>, Mehmet Fatih ERBAY<sup>3</sup>, Rifat KARLIDAĞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tokat Dr. Cevdet Aykan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Tokat, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>3</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>4</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada Bipolar Bozukluk-1 (BB) ve Majör Depresif Bozukluk (MDB) tanısı ile takip edilen ötimik dönemdeki hastaları içeren hasta gruplarının ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun Parietal Lob (PL) hacimleri ve İşaretleme Testi (İT) performansları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmaya, DSM-5'e göre BB-1 ve MDB tanısı ile takip edilen remisyondaki hastaların bulunduğu iki hasta grubu ile sağlıklı bireylerin bulunduğu kontrol grubu olmak üzere üç grupta toplamda 63 katılımcı dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılara araştırmacı tarafından Sosyodemografik Bilgi Formu, İT ve El Tercih Anketi uygulanmıştır. Katılımcıların PL hacimleri bulut tabanlı beyin Manyetik Rezonans görüntü segmentasyonu ve parselasyon sistemi kullanılarak ölçülmüştür.

**Bulgular:** Hasta gruplarının PL hacminin kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu, hasta grupları arasında ise anlamlı bir farklılık

olmadığı tespit edilmiştir. İşaretleme testi performansları açısından karşılaştırıldığında; MDB ve/veya BB tanılı hastaların kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylere göre daha kötü performans sergiledikleri tespit edilmiştir. Hastalarda sağ ve sol PL hacimleri ile İT performansları arasında zayıf düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, BB ve MDB tanılı hastaların remisyon döneminde kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak hem daha düşük PL hacmine sahip olduklarını hem de daha kötü İT performansı gösterdiklerini ortaya koymuştur. Bu bulgular, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde PL'nin yapısal ve işlevsel olarak önemli olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, depresyon, nöropsikolojik test, parietal lob hacmi

### ABSTRACT

**Introduction:** The present study aimed to compare the Parietal Lobe (PL) volumes and Cancellation Test (CT) performances of euthymic patients with Bipolar Disorder-1 (BD) and Major Depressive Disorder (MDD), and healthy controls.

**Methods:** The present study included 63 participants in three groups; two patient groups in remission involving patients with BD and MDD diagnosed according to DSM-5 and a control group with healthy individuals. Sociodemographic Data Form, CT, and Hand Preference Questionnaire were applied to all participants. Participant PL volumes were measured with the Cloud-Based Brain Magnetic Resonance Image Segmentation - Parcelation System.

**Results:** Both patient groups exhibited lower PL volume when compared

to the control group, and there was no difference between the patient groups based on PL volume. It was determined that MDD and BB patients scored less in the CT when compared to the control group. There was a weak correlation between right and left PL volumes and CT performances.

**Conclusion:** The present study findings demonstrated that BD and MDD patients in remission exhibited lower PL volume and CT performance when compared to healthy controls, emphasizing that PL could be structurally and functionally significant in the pathophysiology of mood disorders.

**Keywords:** Bipolar disorder, depression, neuropsychological test, parietal lobe volume

**Cite this article as:** Kılıç F, Kartal F, Erbay MF, Karlıdağ R. Majör Depresyon ve Bipolar Bozuklukta Parietal Korteks Hacim ve İşlevleri: Bulut Tabanlı Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2024;61:47-54.

### GİRİŞ

Parietal Lob (PL), son yıllarda psikiyatrik hastalıkların etiolojisinin aydınlatılması bağlamında dikkat çeken bir çalışma alanı olmuştur (1). PL, adaptif kontrolün bir parçası olarak, majör bilişsel bölgeler, dikkat ve çalışma belleği ile ilgili bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (2).

Alan yazında Duygudurum Bozuklukları'nda (DDB), PL'nin işlevsel veya anatomik açıdan değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Nörobilişsel test performansları, Bipolar Bozukluk'ta (BB) manik dönemde epizodik çalışma belleğinde, görsel-uzaysal dikkatte ve problem çözme

### Öne Çıkan Noktalar

- **Bipolar (BB) ve Major Depresif Bozuklukta (MDB) parietal lob (PL) hacmi düşük olabilir.**
- **PL hacmindeki düşüklük MDB ve BB'de epizoda özgü değil sürekli olabilir.**
- **PL hacmi düşüklüğü İşaretleme Testi performansında kötüleşmeyle ilişkili olabilir.**

yeteneğinde; depresif dönemde ise epizodik bellekte kötüleşme olduğunu göstermektedir (3). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda ötimik dönemde özellikle sağ frontoparietal lobda atipik fonksiyonel serebral asimetri ve görsel-uzamsal dikkatte bozulma olduğu tespit edilmiştir (4,5). Bipolar bozukluk ve Major Depresif Bozuklukta (MDB) görsel-uzamsal planlamada görülen bozulmanın parietalde azalmış aktivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye (fMRG) çalışmaları bu bozulmanın MDB ve BB tanılı hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğunu, MDB ve BB tanılı hastalar arasında ise BB tanılı hastalarda daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (6). PL'nin beyinde dikkat ve çalışma belleği ile ilişkisine de yine birçok çalışmada vurgu yapılmıştır. Bu çalışmalarda uygulanan selektif dikkat testlerinin sonuçları sağ frontal ve parietal alanların seçici dikkatle dolayısıyla BB ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (2,7,8). Benzer şekilde posterior parietal lobun dikkat ve hafıza ile olan ilişkisi ve bu parametrelerin MDB ve BB tanılı hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha farklı olduğu bilinmektedir (9).

DDB'de bilişsel defisitlerin iyileşme sonrasında da devam etmesinin nöroanatomik değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (10). Hem depresif hem de manik dönemi deneyimlemiş olmanın nöral fonksiyon ve glial hücrelerde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (11,12). Yukarıda bahsedilen nedenlerle parietal lobun BB ve MDB'nin etiyopatogenezi ile ilişkili olabileceği varsayımında bulunmak mümkündür. Ancak alan yazında bu varsayımı remisyondaki hastalarda inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bu çalışmada BB ve MDB hastalarında ve sağlıklı kontrollerde PL'yi hacimsel ve işlevsel açıdan karşılaştırmayı ve hastalarda PL hacmi ile bilişsel işlevler arasında bir ilişki olup olmadığını kesitsel olarak incelemeyi amaçladık.

### YÖNTEM

Çalışmamızın örneklemini BB ve MDB tanılı, remisyon döneminde bulunan hastalardan ve sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne 01/03/2020-30/06/2020 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve bir psikiyatri uzmanının değerlendirmesiyle Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskı'ya (DSM-5'e) göre BB-1 ötimik ve MDB remisyon dönemi kriterlerini karşıladığı belirlenen hastalar, sırasıyla, BB ve MDB hasta gruplarına dâhil edilmiştir (13). Kontrol grubu ise, yaş, cinsiyet, eğitim ve el tercihi açısından hasta grupları ile eşleşen ve bilinen herhangi bir psikiyatrik bozukluğu bulunmayan sağlık çalışanlarından oluşturulmuştur.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 18 ile 65 yaşları arasında olmak, en az okuma-yazma bilme düzeyinde eğitim görmüş olmak, mevcut durumda detoksifikasyon gerektiren alkol-madde bağımlılığına sahip olmamak, ek bir psikiyatrik tanıya sahip olmamak, herhangi bir kafa içi yer kaplayan lezyon, inme öyküsü, epilepsi, multipl skleroz gibi bilinen ek nörolojik hastalığa sahip olmamak, vücutta manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmasına engel teşkil edebilecek bir unsur (kalp pili, stent, protez, implant vs.) sahip olmamak ve bir kafa travması sonucunda 10 dk'dan fazla bilinç kaybı yaşama öyküsüne sahip olmamak olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar, birden fazla hastalık dönemi geçirmiş ve medikal tedavisine devam edilen ötimik hastalardan oluşmakta idi.

Örneklem büyüklüğü analizi, BB, MDB ve kontrol gruplarının PL hacimlerinin %95 güven düzeyinde (alfa=0,05) ve %80 güç ile (beta=0,20) karşılaştırılabilmesi için etki büyüklüğü 0,41 olarak öngörüldüğünde gruplarda asgari 21 katılımcının yer alması gerektiğini göstermiştir. Bu doğrultuda, çalışmamıza, her grupta 21 katılımcı olmak üzere toplamda 63 katılımcı dâhil edilmiştir.

Tüm katılımcılar gönüllü onam formunu imzalamış ve çalışmamız Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik prensiplere uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma protokolü, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/02/2020 tarihli ve 2020/39 sayılı kararla onaylanmıştır.

### Veri Toplama Süreci

Tüm gruplara sosyodemografik bilgi formu ve ek olarak PL işlevini değerlendirmek üzere işaretleme testi (IT), bir psikiyatri uzmanı tarafından yaklaşık olarak 30-45 dakikalık bir süre içinde uygulanmıştır. Ayrıca tüm katılımcılara görüşmeci tarafından el tercihi belirleme amacı ile el tercih anketi uygulanmış (14) ve sonuç itibarıyla tüm katılımcıların sağ elini tercih ettikleri belirlenmiştir.

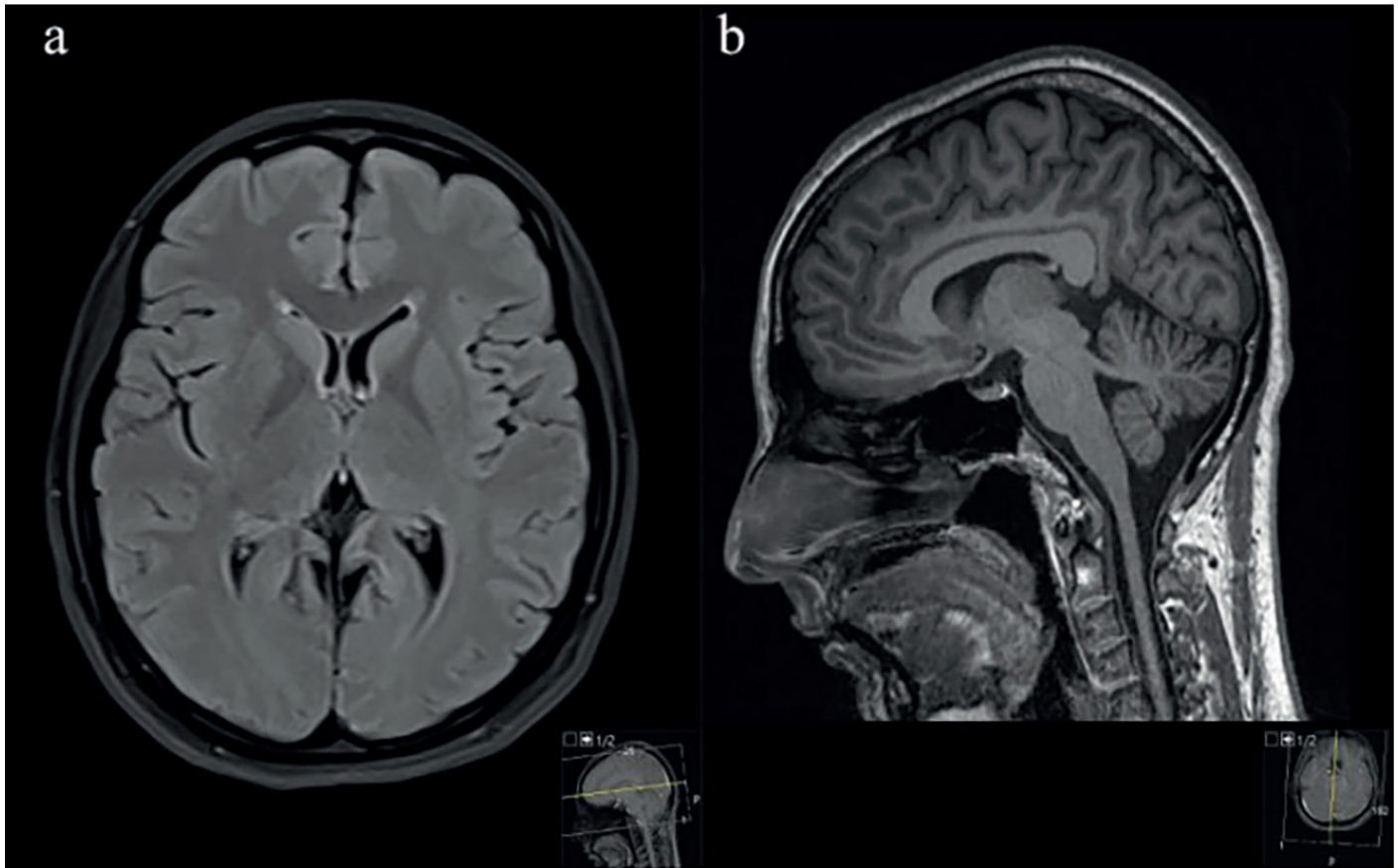
### Bulut Tabanlı Beyin Manyetik Rezonans Görüntü Segmentasyonu-Parselasyon Sistemi Görüntüleme Prosedürü

Tüm katılımcıların MRG işlemleri, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 32 kanallı baş-boyun koili kullanılarak, 3 Tesla MRG cihazında (Siemens Skyra, Erlangen, Almanya) gerçekleştirilmiştir. Yanlış ölçüm veya sonuçlardan kaçınmak için katılımcılara çekim esnasında hareketsiz olmaları gerektiği telkin edilmiştir. Her bir katılımcıda ilk aşamada parankimal patolojilerin (tümör, enfarkt, vasküler malformasyon vs.) dışlanması amacıyla aksiyel T2 ağırlıklı FLAIR sekans (TR: 3510 ms, TE: 100 ms, kesit kalınlığı: 4 mm, matriks: 203x320, FOV: 225 mm) ve sonraki aşamada ise hacimsel analiz kapsamında sagittal T1 ağırlıklı 3D MPRAGE (Magnetisation Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) sekansı elde edilmiştir (TR: 2300 ms, TE: 2,32 ms, FOV: 240 mm, matriks: 256x256, kesit kalınlığı: 0,9 mm) (Şekil 1). Toplam görüntüleme süresi yaklaşık 6 dakika 26 saniye idi. Çekim işleminden sonra volümetrik veriler, ana cihaz konsolünden bir harici bellek vasıtasıyla kişisel bir bilgisayara aktarılmış ve bir yazılım programı (DtiStudio) kullanılarak her bir katılımcıya ait rehber (hdr) ve görüntü (img) analiz formatları oluşturulmuştur.

Çalışmamızda parietal lob ölçümleri MRICloud yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. MRICloud, yüksek işlem kapasiteli, otomatik beyin MRG segmentasyonu ve niceliksel analitik ölçümler yapabilen nöroinformatik bir platformdur (15). Çalışmamızda, MRICloud, volüm ölçümü için manuel yöntemlerde olduğu gibi anatomik sınırların belirlenmesini ve dolayısıyla toplam kafa hacminin düzeltici olarak alınmasını gerektirmeyen pratik kullanımı sebebi ile tercih edilmiştir (15). Her katılımcı için ayrı ayrı oluşturulan formatlar, uzaktan bir arayüz vasıtasıyla, programın temelindeki şablon görüntüleri otomatik olarak volümetrik analize tabi tutan ücretsiz ağ tabanlı bir modüle (www.mricloud.org) yüklenmiştir. Beyinde beş ayrı seviyede otomatik olarak hesaplanan volümetrik sonuçlar sistem tarafından ayrı bir dosya halinde gönderilmiştir (Şekil 1).

### Sosyodemografik Bilgi Formu

Tarifimizca oluşturulan sosyodemografik bilgi formu kapsamında katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim seviyesi, çalışma durumu, aile tipi, gelir durumu, sigara/alkol/madde kullanımı, ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü, kafa travması öyküsü, el tercihi, mevcut psikiyatrik hastalığın (varsa) süresi, hastalığın başlangıç yaşı, hastane yatışı öyküsü, ilaç kullanım öyküsü ve manik/depresif atak öyküsü bilgileri sorgulanmıştır.



Şekil 1. Aksiyel T2 FLAIR (a), sagittal T1 MPRAGE (Magnetisation Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) (b) volümetrik görüntüler.

### İşaretleme Testi

Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNOT) Bataryası sağ PL ile ilişkili işlevleri değerlendiren bir nöropsikolojik testtir (16,17). Bu kapsamda çalışmamızda PL işlevini değerlendirme aracı olarak İT tercih edilmiştir. İT, Weintraub ve Mesulam tarafından 1985'te geliştirilmiştir (18). İşaretleme testinin Türkçe versiyonunun erişkinlerden oluşan örneklemden güvenilirlik çalışması Cantez ve ark. tarafından yapılmış (19) ve standardizasyonu BİLNOT Bataryası kapsamında gözden geçirilmiştir (16). Bu bağlamda İT, ilgili araştırma-geliştirme çalışmaları sonucunda standardize edilmiş olan uygulama ve puanlama yönergeleri uyarınca gerçekleştirilir (20).

İT'nin motor, duyuşal ve güdüşel bileşenler olmak üzere üç alt bileşeni bulunmaktadır. Motor bileşen uyarıcıların taranması ve bulunması ile ilgili iken, duyuşal bileşen algısal hatalarla, güdüşel bileşen ise duyuşal özelliklerle ilgilidir (16). Motor bileşen, İT'de İT1 olarak ifade edilmekte olup, işaretlenen hedef sayısını göstermektedir. Motor bileşen, mekandaki uyarıcıların taranmasını ve bulunmasını içermektedir. Duyuşal bileşen, İT'de İT2, İT3 ve İT4 şeklinde ifade edilmektedir. İT2 atlanan hedef sayısını, İT3 yanlış işaretlenen hedef sayısını ve İT4 toplam hata sayısını göstermektedir. Duyuşal bileşen ile ilgili bozukluklar, mekân algısında bozulmalara ve uyarıcıların fark edilememesi gibi sorunlara, arama-tarama ve yönelim kabiliyetlerinde bozulmalara yol açabilir. İT5 olarak ifade edilen güdüşel bileşen ise, katılımcıların tarama süresi puanlarını göstermektedir. Bu bileşenin mekandaki olayların duyuşal değeri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (17).

İT, düzenli harfler, düzensiz harfler, düzenli şekiller ve düzensiz şekiller olmak üzere A4 boyutundaki kâğıtlar üzerinde hazırlanmış dört adet alt testten oluşmaktadır. Her bir alt test için İT1, İT2, İT3, İT4 ve İT5 değerleri hesaplanmaktadır. İT'nin uygulama süresi yaklaşık 20 dakikadır.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda veri toplama aracı olarak kullandığımız bilgi formlarından elde edilen veriler kontrol edildikten sonra, ilgili istatistiksel analizlerin IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 23.0 (Statistical Product and Service Solutions for Windows, Version 23.0, IBM Corp., Armonk, NY, US, 2015) yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmesi amacıyla bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Toplanan araştırma verilerinden elde edilen tanımlayıcı istatistikler, normal dağılıma uyduğu belirlenen sayısal değişkenler durumunda ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri, normal dağılıma uymadığı belirlenen sayısal değişkenler durumunda ise ortanca ve minimum-maksimum değerleri, kategorik değişkenler durumunda ise sayı ve yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov normallik testi aracılığıyla değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalı analizlerde verinin dağılım özelliklerine göre sürekli değişkenler durumunda t testi ya da Mann-Whitney U testi, süreksiz değişken durumunda ise ki-kare testi uygulanmıştır. İki'den fazla grubu içeren karşılaştırmalarda ise yine veri dağılımına göre tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis varyans analizi uygulanmıştır. Bunun yanında sonuçlarda yanlışlığı yol açmamak için, çalışma grupları arasında PL hacim karşılaştırmaları toplam beyin hacmi karıştırıcı değişken olarak alınarak (toplam beyin hacmine göre PL hacimleri kontrol edilerek) genelleştirilmiş doğrusal modeller çerçevesinde analiz edilmiştir. Ek olarak, değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi ya da Spearman Rho korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya her bir grup için 21'er olmak üzere toplamda 63 katılımcı dâhil edilmiştir. BB, MDB ve kontrol gruplarında ortalama yaş sırasıyla

41,95±13,3, 42,86±14,6 ve 39,29±8,5 yıl olarak hesaplanmıştır. Her bir grupta 11 (%52,54) kadın ve 10 (%47,6) erkek hasta yer almıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. BB hastalarının 19'u (%90,5) kombine tedavi alırken, MDB hastalarının ise 13'ü (%57) antidepresan monoterapisi ve sekiz (%38,2) kombine tedavi almaktaydı. BB hastalarında 2-5 adet depresif epizot geçiren hasta sayısı 13 (%62) ve 2-5 adet manik epizot geçiren hasta sayısı 14 (%66,7) iken, MDB hastalarında 10 (%47,6) hasta tek epizot geçirmişti. Katılımcıların sosyodemografik ve psikiyatrik hastalık durumlarına ait özelliklerinin gruplara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Hem BB hem de MDB tanılı hasta grubunda her iki hemisferde PL hacminin kontrol grubundan anlamlı biçimde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (sağ PL hacmi için p=0,015; sol PL hacmi için p=0,001). Hasta grupları arasında ise PL hacimleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 2).

Toplam beyin hacmi karıştırıcı değişken olarak alındığında bipolar ve depresyon hasta gruplarında sol PL hacmi kontrol grubunda ölçülen sol PL hacminden anlamlı biçimde daha düşüktü (sırasıyla; p<0,001 ve p=0,001). BB ve depresyon hasta grupları arasında ise sol PL hacimleri

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin ve psikiyatrik hastalık durumlarına ait özelliklerin karşılaştırılması

		<b>BB</b>	<b>MDB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
Yaş (Ortalama±SS)		41,95±13,3	42,86±14,6	39,29±8,5	0,630
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p<sup>b</sup></b>
Cinsiyet	Kadın	11 (%52,4)	11 (%52,4)	11 (%52,4)	1,000
	Erkek	10 (%47,6)	10 (%47,6)	10 (%47,6)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	16 (%76,2)	14 (%66,7)	2 (%9,5)	0,001
	Çalışmıyor	5 (%23,8)	7 (%33,3)	19 (%90,5)	
Eğitim durumu	Okuryazar	2 (%9,5)	2 (%9,5)	0	0,189
	İlkokul	6 (%28,6)	4 (%19,0)	1 (%4,8)	
	Ortaokul	1 (%4,8)	4 (%19,0)	1 (%4,8)	
	Lise	4 (%19,0)	4 (%19,0)	6 (%28,6)	
	Üniversite	8 (%38,2)	7 (%33,3)	13 (%61,9)	
Medeni durum	Evli	12 (%57,1)	11 (%52,4)	15 (%71,4)	0,323
	Bekâr	8 (%38,1)	6 (%28,6)	3 (%14,3)	
	Dul	1 (%4,8)	4 (%19,0)	3 (%14,3)	
Aile öyküsü	Var	8 (%38,1)	7 (%33,3)	4 (%19,0)	0,478
	Yok	13 (%61,9)	14 (%66,7)	17 (%81,0)	
Sigara	İçiyor	11 (%52,4)	7 (%33,3)	13 (%61,9)	0,169
	İçmiyor	10 (%47,6)	14 (%66,7)	8 (%38,1)	
Dominant el	Sağ	21 (%100)	21 (%100)	21 (%100)	1,000
	Sol	0	0	0	
Yatış öyküsü	Var	20 (%95,2)	12 (%57,1)	0	-
	Yok	1 (%4,8)	9 (%42,9)	21 (%100)	
Mevcut Medikal Tedavi Türü	Yok	0	0	21 (%100)	-
	AD	0	13 (%61,9)	0	
	DDD	2 (%9,5)	0	0	
	Kombine tedavi	19 (%90,5)	8 (%38,2)	0	
	Geçirilen Depresif Epizod Sayısı	Yok	3 (%14,2)	0	
Geçirilen Depresif Epizod Sayısı	Tek Epizod	5 (%23,8)	10 (%47,6)	0	-
	2-5 Epizod	13 (%62,0)	8 (%38,1)	0	
	>5 Epizod	0	3 (%14,3)	0	
	Yok	0	21 (%100)	21 (%100)	
Geçirilen Manik Epizod Sayısı	Tek Epizod	7 (%33,3)	0	0	-
	2-5 Epizod	14 (%66,7)	0	0	
	Yok	0	21 (%100)	21 (%100)	

<sup>a</sup>: Student-t Testi, <sup>b</sup>: Ki-kare Testi.

AD: Antidepresan, BB: Bipolar Bozukluk; DDD: Duygudurum dengeleyici; MDB: Major Depresif Bozukluk

**Tablo 2.** BB, MDB ve kontrol gruplarında PLH karşılaştırılması

	<b>BB</b>	<b>MDB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p*</b>
	<b>Ortanca (Min-Max)</b>	<b>Ortanca (Min-Max)</b>	<b>Ortanca (Min-Max)</b>	
Sağ PLH (mm <sup>3</sup> )	43690 <sup>a</sup> (36193-58555)	47358 <sup>a</sup> (36829-141017)	57813 <sup>b</sup> (31976-136145)	<b>0,015<sup>a</sup></b>
Sol PLH (mm <sup>3</sup> )	42961 <sup>a</sup> (36421-69755)	44017 <sup>a</sup> (34923-141033)	61025 <sup>b</sup> (35520-198175)	<b>0,001<sup>a</sup></b>

Kruskal-Wallis H testi; İkili karşılaştırmalar (a : BB ve MDB, kontrolden farklı, b ; BB kontrolden farklı),

BB: Bipolar Bozukluk; Max: Maximum; MDB: Major Depresif Bozukluk; Min: Minimum; PLH: Parietal lob hacmi.



**Tablo 2.1.** Toplam beyin hacmi karıştırıcı değişken olarak alındığında gruplar arasında sol ve sağ parietal lob hacminin karşılaştırılması\*

Grup		Ort. ± Std. Hata	%95 GA
Sol PLH	Bipolar Bozukluk	43958,1 ± 5659,73	[32865,23- 55050,96]
	Depresyon	49431,81 ± 5659,73	[38338,94- 60524,68]
	Kontrol	75364,38 ± 5659,73	[64271,51- 86457,25]
Sağ PLH	Bipolar Bozukluk	44652,29 ± 5807,58	[33269,64- 56034,93]
	Depresyon	56274,14 ± 5807,58	[44891,5- 67656,79]
	Kontrol	78502,38 ± 5807,58	[67119,73- 89885,03]

\*Genelleştirilmiş doğrusal model.

GA: Güven aralığı; Ort: Ortalama; Ort: Ortalama; PLH: Parietal Lob Hacmi; Std. Hata: Standart hata.

**Tablo 2.2.** Toplam beyin hacmi karıştırıcı değişken olarak alındığında gruplar arasında sol ve sağ parietal lob hacmine dair ikili karşılaştırmalar\*

	Referans Grup	Karşılaştırma Grubu	Ort. Arası Fark	95% GA	p
Sol PLH	Bipolar Bozukluk	Depresyon	-5473,71	[-21161,4- 10213,97]	0,494
		Kontrol	-31406,29	[-47093,97- -15718,6]	<,001
	Depresyon	Bipolar Bozukluk	5473,71	[-10213,97- 21161,4]	0,494
		Kontrol	-25932,57	[-41620,25- -10244,89]	0,001
	Kontrol	Bipolar Bozukluk	31406,29	[15718,6- 47093,97]	<,001
		Depresyon	25932,57	[10244,89- 41620,25]	0,001
Sağ PLH	Bipolar Bozukluk	Depresyon	-11621,86	[-27719,35- 4475,64]	0,157
		Kontrol	-33850,1	[-49947,59- -17752,6]	<,001
	Depresyon	Bipolar Bozukluk	11621,86	[-4475,64- 27719,35]	0,157
		Kontrol	-22228,24	[-38325,73- -6130,74]	0,007
	Kontrol	Bipolar Bozukluk	33850,1	[17752,6- 49947,59]	<,001
		Depresyon	22228,24	[6130,74- 38325,73]	0,007

\*Genelleştirilmiş doğrusal model.

GA: Güven aralığı; Ort: ortalamala; PLH: Parietal Lob Hacmi..

**Tablo 3.** İşaretleme Testi'nden alınan puanların BB, MDB ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

		BB Median (min-max)	MDB Median (min-max)	Kontrol Median (min-max)	p*
Düzenli Harfler	İT1	58 (36-60)	60 (53-60)	60 (59-60)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT2	2 (0-24)	0 (0-7)	0 (0-5)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT3	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-4)	0,788
	İT4	2 (0-24)	0 (0-8)	0 (0-9)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT5	157 (84-737)	211 (80-772)	107 (68-240)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Düzenli Şekil	İT1	59 (53-60)	60 (53-60)	60 (60-60)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT2	1 (0-22)	1 (0-29)	0 (0-3)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT3	0 (0-25)	0 (0-26)	0 (0-3)	0,206
	İT4	2 (0-47)	1 (0-55)	0 (0-6)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
	İT5	155 (76-342)	167 (67-500)	87 (50-170)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Düzensiz Harfler	İT1	59 (41-60)	59 (39-60)	60 (60-60)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT2	1 (0-19)	1 (0-21)	0 (0-4)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT3	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-4)	0,601
	İT4	1 (0-19)	1 (0-21)	0 (0-8)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT5	180 (73-623)	177 (81-360)	106 (54-180)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Düzensiz Şekil	İT1	60 (54-60)	60 (52-60)	60 (60-60)	<b>0,017<sup>c</sup></b>
	İT2	0 (0-9)	0 (0-13)	0 (0-1)	<b>0,006<sup>c</sup></b>
	İT3	0 (0-9)	0 (0-5)	0 (0-1)	0,351
	İT4	0 (0-18)	0 (0-18)	0 (0-2)	<b>0,006<sup>c</sup></b>
	İT5	144 (69-378)	138 (53-325)	75 (46-138)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Toplam	İT1	234 (191-266)	239 (208-240)	240 (236-240)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	İT5	622 (315-2048)	651 (281-1634)	384 (228-728)	<b>0,001<sup>a</sup></b>

\*: Kruskal Wallis H Testi, min: minimum, max: maksimum.

<sup>a</sup>: BB ve MDB kontrolden farklı, <sup>b</sup>: BB kontrolden farklı, c: MDB kontrolden farklı.

BB: Bipolar Bozukluk; İT1: İşaretlenen hedef sayısı; İT2: Atlanan hedef sayısı; İT3: Yanlış işaretlenen harf sayısı; İT4: Toplam hata sayısı; İT5: Tarama süresi ; max: Maksimum; MDB: Major Depresif Bozukluk; min: Minimum.

**Tablo 4.** Hastalarda PL hacimleri ile İşaretleme Testi'nden (İT) aldıkları ortanca puanlar arasındaki ilişki

		SAĞ PL		SOL PL	
		r	p*	r	p*
Düzenli Harf	İT1	0,150	0,240	<b>0,314</b>	<b>0,012</b>
	İT2	-0,140	0,274	<b>-0,329</b>	<b>0,009</b>
	İT3	-0,152	0,234	-0,229	0,071
	İT4	-0,141	0,271	<b>-0,335</b>	<b>0,007</b>
	İT5	<b>-0,323</b>	<b>0,010</b>	<b>-0,510</b>	<b>0,001</b>
Düzenli Şekil	İT1	0,053	0,678	0,198	0,120
	İT2	-0,125	0,327	<b>-0,311</b>	<b>0,013</b>
	İT3	-0,191	0,133	<b>-0,341</b>	<b>0,006</b>
	İT4	-0,189	0,139	<b>-0,371</b>	<b>0,003</b>
	İT5	<b>-0,283</b>	<b>0,025</b>	<b>-0,506</b>	<b>0,001</b>
Düzensiz Harf	İT1	0,154	0,229	0,203	0,110
	İT2	-0,131	0,305	<b>-0,252</b>	<b>0,046</b>
	İT3	-0,062	0,631	<b>-0,304</b>	<b>0,016</b>
	İT4	-0,131	0,307	<b>-0,261</b>	<b>0,039</b>
	İT5	<b>-0,331</b>	<b>0,008</b>	<b>-0,536</b>	<b>0,001</b>
Düzensiz Şekil	İT1	-0,143	0,264	-0,026	0,839
	İT2	0,041	0,750	-0,066	0,606
	İT3	-0,143	0,263	-0,232	0,068
	İT4	-0,027	0,833	-0,124	0,332
	İT5	<b>-0,274</b>	<b>0,030</b>	<b>-0,414</b>	<b>0,001</b>
Toplam	İT1	0,177	0,166	<b>0,291</b>	<b>0,020</b>
	İT5	<b>-0,329</b>	<b>0,008</b>	<b>-0,532</b>	<b>0,001</b>

Spearman's Rho Korelasyon Katsayısı, r: Korelasyon katsayısı.

İT1: İşaretlenen hedef sayısı; İT2: Atlanan hedef sayısı; İT3: Yanlış işaretlenen harf sayısı; İT4: Toplam hata sayısı; İT5: Tarama süresi; PL: Parietal Lob

benzerdi ( $p=0,494$ ). Toplam beyin hacmi karıştırıcı değişken olarak alındığında bipolar ve depresyon hasta gruplarında sağ PL hacmi kontrol grubunda ölçülen sağ PL hacminden anlamlı biçimde daha düşüktü (sırasıyla;  $p<0,001$  ve  $p=0,007$ ). Bipolar bozukluk ve depresyon hasta grupları arasında sol PL hacimleri benzerdi ( $p=0,157$ ) (Tablo 2, Tablo 2.1 ve Tablo 2,2). Yani toplam beyin hacmi karıştırıcı değişken olarak alındığında (toplam beyin hacmine göre PL hacimleri kontrol edildiğinde) PL hacmi bakımından gruplar arasındaki karşılaştırmalarda önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Düzenli harf, düzenli şekil, düzensiz harf alt testlerinin İT1 ve toplam İT1 ortanca değerlerinin, BB grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (her biri için  $p<0,05$ ). Yine, düzensiz şekil alt testinin İT1 ortanca değerinin MDB grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0,01$ ).

Düzenli harf, düzenli şekil ve düzensiz harf alt testlerinin İT2 ve İT4 ortanca değerlerinin BB grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (her biri için  $p<0,05$ ). Düzensiz şekil alt testinin İT2 ve düzenli şekil ve düzensiz şekil alt testlerinin İT4 ortanca değerlerinin MDB tanılı hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Düzenli harf, düzenli şekil, düzensiz harf ve düzensiz şekil alt testlerinin İT5 ve toplam İT5 ortanca değerlerinin hem BB hem de MDB tanılı hastalarda kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (her biri için  $p<0,05$ ). Bipolar bozukluk ve MDB gruplarında güdusel bileşende kontrol grubuna göre bozulma olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, İT değerleri açısından hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Hastaların sağ PL hacimleri ile tüm alt testlerinin İT5 ve toplam İT5 ortanca değerleri arasında ters yönde zayıf anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Hastaların sol PL hacmi ile düzenli harfler alt testinin İT5 ve toplam İT1 ortanca değerleri arasında aynı yönde zayıf anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sol PL hacmi ile düzenli harf alt testinin İT2 ve İT4 ve düzenli şekil ve düzensiz harf alt testlerinin İT2, İT3 ve İT4 ortanca değerleri arasında zıt yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Sol PL hacmi ile düzenli harfler, düzensiz harfler ve düzenli şekil alt testlerinin İT5 ve toplam İT5 ortanca değerleri arasında orta düzeyde, düzensiz şekil alt testinin İT5 değeri ile ise zayıf düzeyde zıt yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın önemli bulgularından ilki, PL hacminin BB ve MDB tanılı hastalarda her iki hemisferde de kontrol grubundan daha düşük olması ve hasta grupları arasında PL hacmi açısından farklılık bulunmamasıdır. Majör depresif bozukluk veya BB'de PL hacmi ile ilgili olarak yapılmış sınırlı sayıda çalışmada MDB ve BB hastalarında PL hacminin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, manik veya depresif dönem ayırımı yapılmaksızın BB-1 hastalarının kontrol grubuna göre daha düşük temporoparietal lob hacmine sahip olduğu gösterilmiştir (21). Yine başka bir çalışmada, prodromal dönem belirtilerinin yüksek düzeyde olduğu kötü gidişli BB hastalarında PL'de gri madde dansitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (22). Benzer şekilde, MDB tanılı hastalarda yapılan bir MRG çalışmasında, PL'de düşük gri madde hacmi saptanmıştır (23).

Bir fMRG çalışmasında ise özellikle MDB hastalarında PL'de azalmış fonksiyon dikkati çekmiştir (12). Bipolar bozukluk ve MDB tanılı

hastaların depresif atak anındaki PL fonksiyonlarının karşılaştırıldığı başka bir fMRG çalışmasında da benzer şekilde Unipolar Depresyon'da Bipolar Depresyon'a kıyasla özellikle sağ inferiyor PL'de fonksiyonel aktivitede azalma gözlenmiştir (24).

Bulgularımız alan yazındaki ilgili bilgileri destekler niteliktedir. Farklı olarak her iki hastalığın ötimik olduğu dönemde PL hacmi ve İT performanslarının sağlıklı kontrollerden daha düşük olması, anatomik olarak PL hacminin bu hastalarda etioloji açısından önemli olabileceğine ve MDB ve BB'de bilişsel fonksiyonlarda düşüklüğün epizoda özgü durumsal (state) değil; sürekli (trait) olabileceğine işaret ediyor olabilir. Bunun yanında toplam beyin hacmi karıştırıcı (covariate) değişken olarak alındığında bile sonuçlarda anlamlı bir değişiklik olmamış hem sağ hem de sol parietal lob hacimleri hasta grupları arasında benzer, kontrol grubuna göre ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu bulgu, BB ve MDB hastalarında saptanan PL hacmindeki düşüklüğün toplam beyin hacminden bağımsız olarak, parietal loba özgü bir hacimsel düşüklük olabileceğini desteklemekte ve sonuçlarımızın önemini artırmaktadır.

Çalışmamızın diğer bir önemli bulgusu, ortanca İT değerleri bakımından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, BB tanılı hastaların motor, duyuşsal ve güdüsel bileşenlerde ve MDB tanılı hastaların duyuşsal ve güdüsel bileşenlerde kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiş olduğunun bulunmasıdır. MDB'de İT performansının değerlendirildiği önceki çalışmalarda da depresyon semptomatolojisinden beklendiği şekilde MDB tanılı hastaların tüm alt testlerdeki İT performansının güdüsel bileşende kontrol grubuna göre daha kötü olduğu bulunmuştur (25). Yine, BB'de İT performansının değerlendirildiği bir çalışmada da BB tanılı hastaların manik dönemde düzensiz şekiller alt testinde daha kötü performans gösterdikleri bulunmuştur (26). Benzer şekilde, İT'nin değerlendirme aracı olarak kullanıldığı başka bir çalışmada, atakta veya remisyonunda olduğuna bakılmaksızın BB tanılı hastaların hafif düşük performans gösterdiği bildirilmiştir (27).

Çalışmamızda İT'nin tüm alt ölçeklerinde güdüsel bileşenle sağ PL hacmi arasında ters yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgudan hareketle, sağ PL hacmindeki azalmanın mekandaki olayların duyuşsal değeri ile ilintili olan güdüsel bileşende bozulma ile zayıf-orta düzeyde ilişkili olduğu söylenebilir. Ek olarak, sol PL hacmi ile güdüsel bileşen arasında zayıf-orta düzeyde, motor ve duyuşsal bileşenler ile ise zayıf düzeyde bir ilişki olduğu, sol PL hacmi azaldıkça her üç bileşende de bozulma olabileceği söylenebilir. Hasta gruplarında İT performansları ile PL hacimleri arasındaki ilişkinin düşük düzeyde olduğunun bulunması, örneklemin küçüklüğüne bağlanabilir. Bununla birlikte aynı bulgu, BB ve MDB tanılı hastaların remisyon döneminde parietal loba hacmi düşüklüğünün nöropsikolojik test performansında kötüleşme ile ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir.

Bu çalışmanın güçlü yanlarından biri; BB ve MDB hastalarının ötimik döneminde yapılmış olmasıdır. Her iki klinik durumda da ötimik dönemde kalıntı belirtilerin sık olarak gözlenmesi bu bozuklukların epizot anına özel olmadıklarına işaret etmektedir. Nitekim sonuçlarımız, önceki benzer çalışmalarla uyumlu olarak hem BB hem de MDB hastalarında gözlemlenen yapısal PL değişikliklerini ve ek olarak bu yapısal değişikliklerle bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi göstermiştir.

Çalışmamızın bir diğer güçlü yanı da özellikle PL hacmi ve İT sonuçları açısından her iki duyuşdurum bozukluğunun benzer özelliklere sahip olduğu düşünüldüğünde, BB ve MDB hastalarını birbirleri ile de karşılaştırmış olmasıdır. Bu bağlamda elde edilen sonucun, MDB ve BB'nin benzer nöropsikofizyolojik bir patogeneze sahip olabilecekleri hipotezine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın güçlü yanları yanında bazı kısıtlılıkları da söz konusudur. Bu kısıtlılıklardan biri çalışmaya alınan hastaların hastalık öncesi dönemdeki PL hacimlerinin bilinmemesidir. Dolayısıyla hastalık epizodu sonrasındaki ötimik dönemde PL hacimlerinin değişip değişmediği sorusuna bir yanıt verilememiştir. Ayrıca PL hacimleri ile İT performansı arasındaki ilişkinin yalnızca hastalarda bakılması da kısıtlılıklarımızdandır. Bunun için BB ve MDB hastalarında PL hacimlerindeki değişimin incelendiği ve PL hacmi ile İT performansı arasındaki ilişkinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alan yazında çoklu ilaç kullanımı ile azalmış gri cevher hacmi arasında ilişkinin ortaya koyulduğu çalışmaların yanında (28), lityum gibi bazı nöroprotektif özelliğe sahip ilaçların koruyucu özelliklerine dikkat çeken çalışmalar da vardır (29). Ancak lityumun nöroprotektif özelliği üzerine yapılan araştırmalara yönelik olarak, lityum kullanım süreleri, lityum ile beraber kullanılan diğer psikoaktif ilaçlar (polifarmasi) ve lityum kullanım öyküsü (doz, süre, tedavi uyumundaki belirsizlikler) gibi karıştırıcı faktörlerin araştırma sonuçlarının yorumlanmasında güçlükler neden olabileceğine dair eleştiriler getirilmektedir. Çalışmamız BB ve MDB hastalarında hastalığın parietal lob hacmi üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçladığı ve lityumun nörojeniz üzerindeki etkilerine dair çalışmaların sahip olması gereken metodolojik özelliklere (örneklem büyüklüğü gibi) sahip olmadığından, lityum kullanımının parietal lob hacmi üzerindeki etkileri ile ilgili olarak yapılacak analizlerin yanlı sonuçlara yol açabileceği düşünülerek bu konudaki sonuçlara çalışmada yer verilmemiştir. Ancak yine de hastalarda lityum kullanımına ait verilerin bulunmuyor olması çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır. Lityum kullanımının PL üzerine nöroprotektif etkisini inceleyecek metodolojik desene sahip geniş örneklemlerli çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Daha önce yapılmış bazı nörogörüntüleme çalışmalarında hacim ölçümlerinin beyaz ve gri cevherde farklılık gösterdiği bildirilmiştir (23). Çalışmamızda bu ayırım gözetilmeksizin toplam hacmin ele alınmış olması bir başka kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır. Son olarak çalışmamızda hacim ölçümünde kullanılan MRICloud yönteminin geçerliliğine yönelik endişeler de çalışmanın bir başka kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Her ne kadar günümüzde hacmin otomatik, güvenilir ve niceliksel olarak değerlendirildiği MRG yazılımları birçok hastalığın görüntülenmesinde, tanı konulmasında ve hastalıkların doğasının anlaşılmasında önemli rolere sahip olsa da manuel yöntemlere göre özgüllüklerinin düşük olabileceği öne sürülmektedir (30).

Araştırmamızın sonuçları, BB ve MDB'nin patofizyolojilerinin anlaşılmasında ve bu hastalıklara ait nöroanatomik ve işlevsel belirteçlerin geliştirilmesinde PL'nin önemli olabileceğini vurgulamaktadır. PL'nin bu hastalıklar ve diğer psikiyatrik hastalıklar bağlamında yeterince araştırılmamış bir beyin bölgesi olması dolayısıyla, bu çalışmanın bulgularının fMRG gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak hastalığın seyrine ve prognoza olan etkisinin değerlendirildiği, daha geniş örnekleme sahip uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma protokolü, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/02/2020 tarihli ve 2020/39 sayılı kararla onaylanmıştır.

**Hasta Onamı:** Tüm katılımcılardan yazılı gönüllü onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- RK, F. KILIÇ; Tasarım- RK, F. KILIÇ, MFE; Denetleme- F. KILIÇ, RK; Kaynaklar- FK, RK; Malzemeler- F. KILIÇ, RK, MFE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- F. KILIÇ, MFE, RK; Analiz ve/veya Yorum- FK, FK, RK; Literatür Taraması- FK, FK; Yazıyı Yazan- FK, FK, RK; Eleştirel İnceleme- F. KARTAL, RK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma T.C. İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Proje Birimi tarafından, 2101 proje kodu ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

- Teixeira S, Machado S, Velasques B, Sanfim A, Minc D, Peressutti C, et al. Integrative parietal cortex processes: neurological and psychiatric aspects. *J Neurol Sci.* 2014;338:12-22. [Crossref]
- Behrmann M, Geng JJ, Shomstein S. Parietal cortex and attention. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:212-217. [Crossref]
- Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB 60 neurocognitive battery. *Biol Psychiatry.* 2000;48:674-684. [Crossref]
- Najt P, Bayer U, Hausmann M. Right fronto-parietal dysfunction underlying spatial attention in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2013;210:479-484. [Crossref]
- Rao NP, Arasappa R, Reddy NN, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Antithetical asymmetry in schizophrenia and bipolar affective disorder: a line bisection study. *Bipolar Disord.* 2010;12:221-229. [Crossref]
- Rive MM, Koeter MW, Veltman DJ, Schene AH, Ruhé HG. Visuospatial planning in unmedicated major depressive disorder and bipolar disorder: distinct and common neural correlates. *Psychol Med.* 2016;46:2313-2328. [Crossref]
- Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26:105-125. [Crossref]
- Yantis S, Schwarzbach J, Serences JT, Carlson RL, Steinmetz MA, Pekar JJ, et al. Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nat Neurosci.* 2002;5:995-1002. [Crossref]
- Thier P, Andersen RA. Electrical microstimulation distinguishes distinct saccade-related areas in the posterior parietal cortex. *J Neurophysiol.* 1998;80:1713-1735. [Crossref]
- Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration?. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18:717-722. [Crossref]
- Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006;8:65-74. [Crossref]
- Yang Y, Liu S, Jiang X, Yu H, Ding S, Lu Y, et al. Common and specific functional activity features in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. *Front Psychiatry.* 2019;10:52. [Crossref]
- Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental bozuklukların tanılma ve sayımsal el kitabı*, 5. Baskı (DSM-5) (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
- Nalçacı E, Kalaycıoğlu C, Güneş E, Çiçek M. El tercihi anketinin geçerlik ve güvenilirliği [Reliability and validity of a handedness questionnaire]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2002;13(2):99-106.
- Mori S, Wu D, Ceritoglu C, Li Y, Kolasny A, Vaillant MA, et al. MRI Cloud: delivering high-throughput MRI neuroinformatics as cloud-based software as a service. *Comput Sci Eng.* 2016;18(5):21-35. [Crossref]
- Kurt M, Karakaş S. Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *3P Derg.* 2000;8:251-265.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*, 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
- Weintraub S, Mesulam MM. Right cerebral dominance in spatial attention. *Arch Neurol.* 1987;44:621-625. [Crossref]
- Cantez E, Akça Ş, Akkapulu F. BİLNOT bataryası testlerinden İşaretleme Testi ve Sayı Dizisi Öğrenme Testi'nin test-tekrar test güvenilirliği. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. İstanbul; 1996.
- Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları, 2. Baskı. Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik Ltd. Şti; 2006.
- Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ Jr, Pung CJ, et al. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2010;68:41-50. [Crossref]
- Doris A, Belton E, Ebmeier KP, Glabus MF, Marshall I. Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Res.* 2004;130:153-159. [Crossref]
- Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxelbased meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2017;22:1455-1463. [Crossref]
- Ferro A, Bonivento C, Delvecchio G, Bellani M, Perlini C, Dusi N, et al. Longitudinal investigation of the parietal lobe anatomy in bipolar disorder and its association with general functioning. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2017;267:22-31. [Crossref]
- Kuşçu F. Major depresyonda duygusal ve bilişsel özelliklerin psikolojik ve nöropsikolojik testler yoluyla belirlenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2002.
- Yılmaz E, Şekeroğlu MR, Yılmaz E, Çokluk E. Evaluation of plasma agmatine level and its metabolic pathway in patients with bipolar disorder during manic episode and remission period. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019;23:128-133. [Crossref]
- Kubota Y, Toichi M, Shimizu M, Mason RA, Findling RL, Yamamoto K, et al. Altered prefrontal lobe oxygenation in bipolar disorder: a study by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med.* 2009;39:1265-1275. [Crossref]
- Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23:932-942. [Crossref]
- Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical perspectives of Lithium's neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:194-199. [Crossref]
- Kurtoğlu E. Değişik yazılımlar kullanılarak beyin hacminin ve yüzey alanının MR görüntüleri ile hesaplanması, Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı; 2013.