

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN ÖTİMİK HASTALARDA  
EMOSYONEL TEPKİSELLİK  
VE  
İRKİLME YANITININ AFEKTİF DÜZENLENMESİ**

**Dr. Nilgün OKTAR ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2020**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN ÖTİMİK HASTALARDA  
EMOSYONEL TEPKİSELLİK  
VE  
İRKİLME YANITININ AFEKTİF DÜZENLENMESİ**

**Dr. Nilgün OKTAR ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. SUZAN ÖZER**

**ANKARA  
2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan, bana her konuda hoşgörü ve sabırla yaklaşarak destek olan, bu araştırmanın konusunun oluşumu, yürütülmesi, tezin yazılmasında yardımlarını esirgemeyen, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Suzan Özer'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Tez sürecinde yine yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. M. Çağrı Temuçin ve Doç. Dr. Koray Başar'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca, mesleki kimliğimin oluşmasında emekleri olan, eğitimim süresince anlayış ve desteklerini esirgemeyen ve bana hep doğru yerde olduğumu hissettiren değerli hocalarım Prof. Dr. Elif Anıl Yağcıoğlu'na, Prof. Dr. Aygün Ertuğrul'a, Prof. Dr. Kazım Yazıcı'ya, Prof. Dr. Berna Uluğ'a, Prof. Dr. Başaran Demir'e, Prof. Dr. Cengiz Kılıç'a, Prof. Dr. Elif Barışkın'a, Doç. Dr. Özlem Erden Aki'ye, Doç. Dr. Yavuz Ayhan'a, Doç. Dr. Sertaç Ak'a, Uzm. Dr. Can Gürel'e Uzm. Dr. İrem Yıldız'a, Uzm. Dr. Elçin Özçelik Eroğlu'na teşekkürlerimi sunarım. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Nöroloji rotasyonlarım sırasında mesleki eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarıma teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, psikolog ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteğini hep yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşime, bu yorucu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan ve büyük bir sabırla bana destek olan eşim Mert Erdoğan'a teşekkür borçluyum.

**Dr. Nilgün OKTAR ERDOĞAN**

## ÖZET

**OKTAR ERDOĞAN, N., Bipolar Bozukluğu Olan Ötimik Hastalarda Emosyonel Tepkisellik ve İrkilme Yanıtının Afektif Düzenlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Emosyonel işlemlenin bir bileşeni olan emosyonel tepkisellik (ET), duygusal bir uyarana verilen hızlı ve kısa süreli yanıttır. Bipolar bozuklukta (BB); ET ile ilgili çalışmalarda hastalık ve düzelme dönemlerinde, irkilme yanıtında ve ET’de birbiri ile çelişen nicelik ve nitelik olarak farklı sapmaların bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır. İrkilme yanıtındaki bu değişikliklerin, Bu çalışmada, eş tanıları olmayan ötimik bipolar hastalar, BB’de önemli bir nörofizyolojik biyobelirteç olabilecek irkilme refleksinin afekt ile düzenlenmesi (İRAD) açısından değerlendirilmiştir. Bu amaçla hasta ve sağlıklı kontrollerin nesnel ve öznel yöntemlerle elde edilen ET ölçümleri, gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Hastaların SCID 5 (DSM 5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Görüşme- Klinisyen Versiyonu) ile tanıları doğrulanmış ve eş tanısı olan hastalar, kontrol grubunda da psikiyatrik hastalıklar dışlanmıştır. Tüm katılımcılar Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Klinik Global İzlenim ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ile değerlendirilmiştir. International Affective Picture System (IAPS)’dan seçilmiş 45 resim ile üç duygusal koşul (olumlu-nötr-olumsuz) oluşturulmuştur. Akustik uyarın ile irkilme tetiklenerek İRAD değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların her resme verdikleri değerlik ve uyarılabilirlik puanları ile öznel deneyimleri incelenmiştir. Çalışmaya 33 hasta, 35 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta ve kontroller karşılaştırıldığında gruplar arasında HAM-D, HAM-A, YMDÖ ölçek puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grup da olumlu, nötr ve olumsuz içerikli resimleri beklenildiği doğrultuda normatif değerlerle uyumlu olarak derecelendirmiştir. Hasta grubu kontrollere kıyasla resimleri daha yüksek puanlı değerlendirmişlerdir. Farklı koşullarda irkilme genliği kontrol grubunda doğrusal örüntüyü gösterirken, hasta grubunda doğrusal örüntü kaybolmuştur. Hasta grubunda; kontrollerden farklı olarak resim değerliklerinin genlik üzerinde anlamlı etkisi olmadığı da saptanmıştır. İrkilme refleksi alanının ise emosyonel koşullara göre değiştiği ancak grubun alan üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir. Latans açısından bakıldığında hasta ve kontroller arasında fark gözlenmemiştir ve emosyonel koşullardan etkilenmediği görülmüştür. Sonuç olarak BB’de ötimik dönemde ET azalmış, İRAD baskılanmıştır ve bu İR alan ve genlik ölçümleriyle gösterilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, duygudurum bozuklukları, emosyonel tepkisellik, irkilme refleksinin afektif düzenlenmesi

## ABSTRACT

**OKTAR ERDOĞAN, N., Affective Modulation of Emotional Reactivity and Startle Response in Patients with Euthymic Bipolar Disorder. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Thesis, Ankara, 2020.**

Emotional reactivity (ER), which is a component of emotional processing, is a rapid and short-term response to an emotional stimulus. There are studies in which deviations in terms of quality and quantity in terms of startle responses and emotional responsiveness. These changes were observed in bipolar patients during disease and recovery periods. In this study euthymic bipolar patients without comorbid psychiatric disorders were evaluated in terms of affective modulation of startle reflex (AMSR). Which may be an important neurophysiological biomarker in BD. For this purpose, sample selected from patients and healthy participants was evaluated using ER measurements obtained by objective and subjective methods and the measurement results between the groups were compared. The patient's diagnosis was confirmed with SCID 5 (Structured Interview for DSM 5 Disorders-Clinician Version) and psychiatric diseases were excluded in the control group. All participants evaluated with Beck Depression Scale (BDI), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Clinical Global Impression Scale, Young Mania Rating Scale (YMRS). Three emotional conditions (positive-neutral-negative) were created with 45 pictures selected from the International Affective Picture System (IAPS). The AMSR was evaluated by triggering startle with an acoustic stimulus. In addition, the patient's valence and excitability scores for each picture and their subjective experiences were examined.

33 patients and 35 healthy controls were included in the study. No statistically significant difference was found between the groups in terms of HAM-D, HAM-A, YMRS scale scores. Both groups rated the pictures with positive, neutral and negative content in accordance with the normative values as expected. The patient group evaluated the pictures with a higher score compared the controls and this did not cause a significant difference. While the startle amplitude in different conditions showed the linear pattern in the control group, the linear pattern disappeared in the patient group. It has been shown that the startle reflex area changes according to emotional conditions but the group does not have a significant effect on area. In terms of latency, no statistically significant difference was observed between patients and controls and it was observed that they were not affected by emotional conditions. As a result, ER decreased and AMSR was suppressed in the euthymic period in BD, and this was demonstrated by startle response area and amplitude measurements.

**Keywords:** Bipolar disorder, affective disorders, emotional reactivity, affective modulation of startle reflex

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Konunun Önemi	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bipolar Bozukluk	3
2.2. Emosyon Tanımı	5
2.3. Emosyon Teorileri	6
2.4. Emosyonel Tepkisellik	7
2.5. İrkilme Refleksinin Afektif Düzenlenmesi	9
2.6 Amaç	19
2.6.1. Araştırmanın Amacı	19
2.6.2. Araştırmanın Varsayımları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırmanın örnekleme	20
3.2. Araştırmaya alınma ölçütleri	20
3.3. Araştırma dışında bırakma ölçütleri	21
3.4. Araştırmadan çıkarılma ölçütleri	22
3.5. Araştırma deseni	22
3.6. Araştırmada Kullanılan Ölçme ve Değerlendirme Araçları	23
3.6.1. Hasta Bilgi Formu	23
3.6.2. DSM-V Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Klinisyen Versiyonu Formu	24
3.6.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği	24
3.6.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)	24

3.6.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)	24
3.6.6. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	25
3.6.7. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	25
3.6.8. İrkilme Refleksinin Afektif Düzenlenmesi	25
3.6.9. EMG Sinyallerinin Ölçüm ve Analizi	28
3.7. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
4.1. Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri	33
4.2. Hasta Grubunda Psikotrop İlaç Dağılımı	33
4.3. Klinik Özellikler	35
4.4. İrkilme Refleksinin Afektif Düzenlenmesi	36
4.4.1. Özbildirimlerden Elde Edilen Sonuçlar	36
4.4.2. Genlik Ölçümlerinde Elde Edilen Sonuçlar	41
4.4.3. Alan Ölçümlerinden Elde Edilen Sonuçlar	43
4.4.4. Latans Ölçümlerinde Elde Edilen Sonuçlar	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	74
EK-1. Görüşme Formu	74
EK-2. Self Assesment Manikin (SAM)	77
EK-3. Beck Depresyon Envanteri	78
EK-4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği	81
EK-5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	83
EK-6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HARS)	84
EK-7. Klinik Global İzlenim Ölçeği	85
EK-8. Onam Formları	86



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Antidepresan
AP	Antipsikotik
BB	Bipolar Bozukluk
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
BSB	Bipolar Spektrum Bozuklukları
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM 5	"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health 5"
EMG	Elektromiyografi
ET	Emosyonel Tepkisellik
HAM-A	Hamilton Anksiyete Dereğerlendirme Ölçeği
HAM-D	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
IAPS	"International Affective Picture System"
İRAD	İrkilme Refleksinin Afektif Düzenlenmesi
MDB	Major Depresif Bozukluk
MDMA	3,4 metilendioksimetamfetamin
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
Ort	Ortalama
ÖÜİ	Ön Uyarı İnhibisyonu
PnC	Retikülaris Pontis Kaudalis
RDoC	"Research Domain Criteria"
SAM	"Self Assessment Manikin"
SS	Standart Sapma
SKB	Sınır Kişilik Bozukluğu
TMS	Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TSSB	Travma Sonrası Stres Bozukluğu
YMDÖ	Young Mani Derecelendirme Ölçeği
<b>Poz</b> Başlat	Pozitif resimler için irkilme yanıtının ortalama başlangıç latansı
<b>Poz</b> Genlik	Pozitif resimler için irkilme yanıtının ortalama tepe genliği
<b>Poz</b> YanıtAlan	Pozitif resimler için irkilme yanıtının ortalama yanıt alanı
<b>Poz</b> YanıtÖncesiAlan	Pozitif resimler için ortalama yanıt öncesi alan
<b>Nöt</b> Başlat	Nötr resimler için irkilme yanıtının ortalama başlangıç latansı
<b>Nöt</b> Genlik	Nötr resimler için irkilme yanıtının ortalama tepe genliği
<b>Nöt</b> YanıtAlan	Nötr resimler için ortalama yanıt öncesi alan
<b>Nöt</b> YanıtÖncesiAlan	Nötr resimler için ortalama yanıt öncesi alan
<b>Neg</b> Başlat	Negatif resimler için irkilme yanıtının ortalama başlangıç latansı
<b>Neg</b> Genlik	Negatif resimler için irkilme yanıtının ortalama tepe genliği
<b>Neg</b> YanıtAlan	Negatif resimler için irkilme yanıtının ortalama yanıt alanı
<b>Neg</b> YanıtÖncesiAlan	Negatif resimler için ortalama yanıt öncesi alan

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3.1. Self Assesment Manikin.	27
3.2. Resimlerin gösterimi ve seslerin verilmesi.	28
3.3. Filtreden geçirilmiş ve rektifiye edilmiş EMG sinyali.	30
3.4. Analiz sırasında yapılan ölçümler	31
4.1. SAM değerlik yanıtlarının resimlerin değerliklerine göre değişimi	38
4.2. SAM uyarıcılık puanlarının resimlerin değerliklerine göre değişimi	40
4.3. Kontrol grubunda farklı değerlikli resimlerde genlik büyüklüğünün değişimi (T değerleri)	43
4.4. Hasta grubunda farklı değerlikli resimlerde genlik büyüklüğünün değişimi (T değerleri)	43
4.5. Kontrol grubunda farklı değerlikli resimlerde alan büyüklükleri ( T değerleri)	46
4.6. Hasta grubunda farklı değerlikli resimlerde alan büyüklükleri ( T değerleri)	46

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
2.1.	Bipolar bozuklukla ilgili İRAD çalışmaları.	18
4.1.	Sosyodemografik özellikler	33
4.2.	Hastaların kullandıkları ilaçlar	34
4.3.	Hastaların klinik özellikleri	35
4.4.	Ölçek puanları	36
4.5.	BB Grubunda Aile Öyküsü	36
4.6.	SAM değerlendirmeleri, ortalama değerlik puanları	37
4.7.	SAM değerlendirmeleri, tüm katılımcılarda değerlik puan farklarının karşılaştırılması	37
4.8.	Gruplar içinde SAM değerlendirmeleri, değerlik puan farklarının karşılaştırılması	38
4.9.	SAM değerlendirmeleri, uyarıcılık puanları	39
4.10.	SAM değerlendirmeleri, uyarıcılık puan farklarının karşılaştırılması	40
4.11.	Grup içinde SAM değerlendirmeleri, uyarıcılık puan farklarının karşılaştırılması	40
4.12.	Üç farklı koşulda normalize edilmiş ortalama genlik büyüklükleri (T değerleri)	41
4.13.	Üç farklı koşulda genlik büyüklüğü farkları (T değerleri)	41
4.14.	Gruplar içinde genlik farkları (T değerleri)	42
4.15.	Üç farklı değerlikte normalize edilmiş ortalama alan büyüklükleri (T değerleri)	44
4.16.	Farklı değerlikteki alanlar arasındaki farklar (T değerleri)	45
4.17.	Kontrol ve hasta gruplarında ortalama alan farkları (T değerleri)	45
4.18.	Üç farklı değerlikte normalize edilmiş ortalama latans büyüklükleri (T değerleri)	47
4.19.	Tüm grupta latans farklarının karşılaştırılması (T değerleri)	47
4.20.	Grup içinde ortalama latans farkları karşılaştırması (T değerleri)	48

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Konunun Önemi

Bipolar bozukluk (BB), duygudurumda dalgalanmalar ve ciddi bilişsel bozukluklarla giden, kronik seyirli, yüksek özkıyım riski taşıyan, bilişsel ve işlevsel bozukluklara yol açan bir ruhsal hastalıktır [1]. Tekrarlayan hastalık dönemleriyle seyrettiği ve ötimik durumda şiddetli hastalık belirtilerinin olmadığı kabul edilir.

Afektin öz bildirim ölçekleriyle ölçümüne dayanan çalışmalarda ötimik BB hastalarının çevresel uyarılara emosyonel tepkiselliklerinin (ET) fazla olduğu ve bunun afektte değişkenlik ve yoğunluk artışıyla sonuçlandığı düşünülmüştür [2,3]. Yani ET kişilerin emosyon uyandıran uyarılara verdiği yanıt eşiği ve büyüklüğünü ifade eder [4]. Emosyon uyarıcı yöntemler kullanılarak, bu alanda daha nesnel ölçümlerin yapılmasına çalışılmaktadır [5]. Bu çalışmalarda ET çoğunlukla laboratuvar ortamında emosyon uyarıcı bir uyarı yardımı ile tetiklenir. Bu amaçla hayal etme, film kesitleri, müzik, resim, öyküler veya hastanın kendi anıları kullanılabilir.

İnsanlarda savunma davranışı repertuarında bulunan, beklenmedik bir uyarana yanıt olarak gelişen irkilme refleksinin (İR) de emosyonel uyarılara bağlı olarak değişkenlik gösterdiği ortaya konmuş ve İR'deki bu değişikliklerin normal ve patolojik bilgi işleme süreçlerinin araştırılmasında kullanılabileceği öne sürülmüştür [6]. İnsanlarda İR orbikularis okuli kasının kasılması ile ilişkili elektriksel aktivite elektromiyografi (EMG) kaydı ile ölçülmektedir. En yaygın ölçülen parametreler genlik ve latanstır [7]. İrkilme refleksinin emosyonel uyarılar sırasında değişkenlik göstermesine irkilme refleksinin afektif düzenlenmesi (İRAD) denilmektedir. İtici/hoş olmayan (örümcekler, zarar verilmiş bedenler), nötr (ev eşyaları) ve iştah açıcı/hoş (erotik resimler, bebek yüzleri) resimleri izleyen deneklerde irkilme yanıtı değerlendirilmiştir. Sonuçta hoş olmayan resimleri izlerken nötr resimlerdekine göre irkilmenin arttığı, hoş resimler sırasında irkilmenin nötr resimlerdekine göre azaldığı gösterilmiştir [8]. Hoş olmayan resimlerin irkilmeyi arttırdığı, hoş içerikli resimlerin irkilmeyi azalttığı sonucu daha sonraki çalışmalarda da tekrarlanmıştır [9,10].

Son zamanlarda psikiyatride biyobelirteç çalışmalarında; "Araştırma Alanı Ölçütleri" (Research Domain Criteria / RDoC) sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemin

ana amaçlarından biri psikiyatrik bozukluklarda ortak olan ve bazı belirtilere özgül mekanizmaları belirlemektir. Biliş, motivasyon ve davranış sistemleri ile ilgili alan/boyutları içerir. Afekt ölçümleriyle ilişkili olan ET'nin; BB ile ilişkili boyutlar içerisinde olduğu düşünülmektedir <sup>[11]</sup>. Emosyonel tepkiselliğin genetik bir özellik olduğu ve duygudurum dönemlerine göre farklılaştığı düşünülmektedir. Emosyonel tepkisellikteki bozukluklar major duygudurum hastalık dönemlerinde ve dönemler düzeldikten sonra da gözlenmektedir <sup>[3,12]</sup>. Bipolar bozukluk ile beraber, depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi birçok psikiyatrik hastalıkta ET ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Emosyonel tepkiselliğin araştırılmasının; BB farklı dönemlerinin patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bipolar bozukluğun dönemlerinde ET'deki bozulmaların belirlenmesi, BB için tanı ve tedavi hedeflerini belirlemeye ve BB biyobelirteçlerinin çalışılabilmesi için yeni bir araştırma alanı açılmasına yardımcı olması açısından değerli görülmektedir <sup>[13]</sup>.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk tipik olarak ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde başlar; toplumun %1'inden fazlasında görülür <sup>[14]</sup>. Hastalığın erken yaşta başlaması, kronik seyretmesi, bilişsel ve işlevsel bozulmaya neden olması, yüksek özkıyım oranları nedeniyle gençler arasında engelliliğin önemli nedenlerinden biridir <sup>[15]</sup>. Bipolar bozukluk potansiyel olarak ölümcül bir hastalık olarak kabul edilir ve özkıyım oranlarının genel toplumdaki yaklaşık olarak 20-30 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir <sup>[16]</sup>. Özkıyım girişimlerinin kabaca %15-20'i tamamlanmış girişimdir <sup>[17]</sup>. Özkıyım girişimleriyle ilişkili değişkenler arasında kadın cinsiyeti, hastalığın genç yaşta başlaması, başlangıç hastalık döneminin depresyon olması, depresyon dönemi içinde olması veya son dönemin depresyon olması, bazı eş tanılarının (anksiyete bozukluğu, madde kötüye kullanım bozukluğu, sınır kişilik bozukluğu) olması ve birinci derece akrabada özkıyım girişimi öyküsü sayılmaktadır <sup>[18]</sup>.

Bipolar bozukluk tip 1 tanısı konması için en az bir mani dönemi ve öncesinde ya da sonrasında bir hipomani ya da bir depresyon dönemi olması gerekir. Bipolar bozukluk tip 2 tanısı ise mani dönemi yaşanmaksızın en az bir hipomani ve en az bir majör depresyon dönemi varsa konur. Mani döneminde kişide en az bir hafta süreyle, günün büyük bir bölümünde taşkın, kabarmış veya kolay öfkelenen bir duygudurum halinin olması gerekmektedir. Bu duygudurumun yaşandığı dönem boyunca benlik saygısında artış, uyku ihtiyacında azalma, fazla konuşkan olma ve düşüncelerde artış, fikir uçuşması, dikkat dağınıklığı ve sosyal aktivitelere katılımda artış görülmektedir. Majör depresyon döneminde kişinin toplumsal, iş ve diğer alanlarda işlevselliği belirgin düzeyde bozulmaktadır. Bu dönemde en az iki hafta boyunca günün büyük bir bölümünde çökkün duygudurum, gündelik veya zevk aldığı aktivitelere karşı belirgin ilgisizlik ya da bunlardan zevk alamama durumu, iştah ve kiloda azalma veya artma, uykuda azalma veya aşırı uyuma, psikomotor aktivitelere azalma, bitkinlik ve enerji kaybı, benlik saygısında düşüklük, değersizlik veya suçluluk duyguları, kararsızlık ve odaklanmada güçlük ve yineleyici özkıyım veya ölüm düşünceleri görülmektedir. Hipomani döneminde kişilerde mani döneminin özelliklerinin en az ardışık dört gün süreyle günün büyük bir bölümünde bulunması gerekmektedir. Bu dönem hastaneye

yatmayı gerektirecek kadar ağır geçmemektedir, kişinin toplumsal veya işle ilgili işlevselliklerinde belirgin bir bozulma olmamaktadır.

Bipolar bozuklukta öncelikli tedavi yöntemi farmakolojik tedavidir. Öncelikli amaç, dönemlerin tedavi edilmesi ve hastalığın tekrarlamasının önlenmesidir. Klinik pratikte de mani dönemleri antipsikotik, duyudurum düzenleyiciler dahil olmak üzere birçok ilaçla kontrol altına alınabilirken tekrarlayan depresyon dönemlerini ele almada zorluklar bulunmaktadır ve unipolar depresyondan farklı bir yaklaşım gerektirmektedir [19]. Maninin ilk basamak tedavisinde etkinlik ve tolerabilite açısından olanzapin ve risperidon öne çıkmaktadır [20]. Bipolar depresyonun tedavisinde ketiyapin, olanzapin, antidepresanlar, lamotrijin, lurasidon ve EKT'nin etkinlikleri gösterilmiştir [21-23]. Randomize kontrollü çalışmalarda da gösterildiği gibi antidepresan tedaviler tek başına etkin değildir. Sürdürüm tedavisinde lityum en çok çalışılan, en etkili tedavidir. 2014 yılında sürdürüm tedavilerinin etkinlik ve tolerabilitelerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, lityum ve ketiyapinin hem depresyon hem de mani dönemlerini önlediği saptanmıştır. Olanzapin, risperidon ve valproatın lityumla kombinasyonun mani dönemlerini önlemede; lamotrijinin depresyon dönemlerini önlemede etkili olduğu görülmüştür. Sadece valproatın depresyon ve mani dönemlerini önlemede plasebodan farkı saptanmamıştır. Fakat metanalizlerin desenine göre seçilen çalışmaların farklı olmasından dolayı metaanalizlerde çelişkili sonuçların gözleneceği de akılda bulunmalıdır. Tedavi rehberlerinin önerileri doğrultusunda sürdürüm tedavisinde ilk sıra tedavi olarak lityum iken, kullanılabilir diğer seçenekler; lamotrijin, ketiyapin, valproik asit, olanzapin, asenapin, aripiprazol, karbamazapin ve uzun etkili risperidon enjeksiyonlardır [24]. Bipolar bozukluğu olan hastalar, tedavi ile düzelebilirler. Fakat çoğu hastada kalıntı ve eşik altı belirtiler sürmektedir. Özellikle ikinci, üçüncü ve sonraki hastalık dönemlerinden sonra işlevsel iyileşme zorlaşır. Bu nedenle hastalığı ele alırken mani ve depresyon dönemlerini tedavi etmek, hastalığın tekrarlamasını önlemek için uzun vadeli tedaviyi planlamak önemlidir [25].

Bipolar bozukluğun patofizyolojisi tam olarak bilinmese de genetik, nörotransmitter sistemler, nörotrofik faktörler, nöroinflamasyon, otoimmünite, stres ekseninin aktivitesi, oksidatif stres, mitokondriyal bozukluklar ve kronobiyojiden yola çıkarak oluşturulmuş hipotezler bulunmaktadır. Bipolar bozukluğun

nöroprogressif bir bozukluk olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Hastalık ne kadar uzun sürerse, tedavi direncine ve nörofizyolojik bozukluklara neden olan nöropatolojik değişikliklerin de o kadar fazla olacağı anlamına gelmektedir [26]. Bozukluğun nöroprogresif seyri göz önüne alınarak, BB ile ilgili evreleme modelleri öne sürülmüştür. Evreleme modelleri tedavi ihtiyaçlarının ve yanıtın evreye göre farklılık gösterebileceğini varsaymaktadır. Hastalığın erken evreleri, daha basit tedavi rejimlerine daha iyi yanıt verirken, kronikleştikten sonra daha karmaşık tedavilere ihtiyaç duyulmakta ve klinik düzelme daha az görülmektedir [27]. Biyobelirteçler ve genetik araştırmaların bulgularının evreleme çalışmalarında ilerleme sağlayabileceği düşünülmektedir. Biyobelirteçlerin, hastalığın tanısı ve prognozunu öngörmeyi sağlayabileceği ve daha kişiselleştirilmiş tedavi seçimine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Duffy, mani ve depresyonlarla giden- klasik form ve daha geniş tanımla bipolar spektrum olmak üzere ayırdığı alt tiplerle BB'nin doğal seyrini tanımlamaya çalışmıştır [28]. Duffy, BB'nin klasik formunun, önceki evreleme modellerinde tanımlanan giderek arası kısalan ve çok tekrarlayan dönemlerle giden ilerleyici seyri izleme eğilimindeyken, BB'nin diğer alt tiplerinin farklı seyir özellikleri olabileceğini öne sürmüştür [28]. Çalışmalarda lityuma yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında nörogörüntüleme ve genetik faktörler açısından farklılıklar olduğu gösterilmiştir [29,30]. Duffy tarafından öne sürülen model daha sonra uzunlamasına çalışmalarla desteklenmiştir. Lityuma yanıt verenlerin çocuklarına bakıldığında; lityuma yanıt gözlenen hastaların çocuklarında hastalık henüz ortaya çıkmamışken uyku bozuklukları ve anksiyete belirtileri görüldüğü, hastalık ortaya çıktıktan sonra ise lityuma yanıtın gözlendiği hastalık dönemleriyle devam ettiği görülmüştür [31-33]. Lityuma yanıt vermeyen hastaların çocuklarında ise erken gelişimsel değişiklikler, aktivite ve dikkat bozukluğu, A kümesi kişilik özellikleri görüldüğü ve hastalık ortaya çıktığında hastalığın daha sinsi seyrettiği, lityumdan daha çok antikonvülzanlara veya antipsikotiklere daha iyi yanıt verdiği görülmüştür [31-33].

## 2.2. Emosyon Tanımı

Emosyona ilişkin ilk görüşler; Charles Darwinden gelmiştir. Charles Darwin, hayvanların korku, öfke, mutluluk gibi emosyonlarla belirlenen yüz ve bedensel jestler ürettiklerini ve bu jestlerin türler arasında korunduğunu “İnsan ve Hayvanlarda



Duyguların İfadesi” (“The Expression of the Emotions in Man and Animals”) adlı kitabında ileri sürmüştür (Darwin, 1872). Daha sonra Ekman ve arkadaşları öfke, tiksinti, korku, mutluluk, üzüntü ve şaşkınlık olmak üzere yüzde ifade edilen altı temel emosyon olduğunu belirtmişler ve emosyonlara ilişkin yüz ifadelerinin evrensel olmakla birlikte kültürler arasında farklılık gösterdiğini de eklemişlerdir [34].

Whybrow'a (1997) göre emosyon, "hatıralar ve duyguların iç içe geçmesidir ". Duygu; çoğunlukla bir deneyime olumlu ya da olumsuz bir tepkiyi tanımlamak için kullanılmıştır, emosyona benzer ancak fiziksel deneyimin eşlik etmesi şartının olmaması ile emosyondan ayrışır. Pratikte bu terimler sıklıkla birbirinin yerine kullanılır. Afekt, ruh halini, duyguyu, tutumu, tercihleri ve değerlendirmeleri kapsayan geniş bir terimdir. Bireyin uyaranlara, olaylara, anılara, düşüncelere neşe, öfke, üzüntü, nefret, kin, sıkıntı gibi emosyonel tepkiler ile katılabilme yetisidir. Kahkaha, ağlama veya korkulu görünüm gibi dışarıdan duygularla ilişkilendirilebilen belirtiler aracılığı ile değerlendirilir. Duygudurum ise öznedir, kişinin kendisini nasıl hissettiği sorusunun yanıtıdır. Daha uzun süreli, değişik derecelerde rahat, neşeli, üzüntülü, tedirgin, öfkeli, taşkın ya da çökkün bir duygulanım içinde bulunur [35].

### 2.3. Emosyon Teorileri

James-Lange emosyon teorisi, William James (1842–1910) ve Carl Lange (1834–1900) tarafından birbirinden bağımsız olarak geliştirilmiştir. Basitçe, emosyonların, bir uyaranın varlığında fiziksel ve bedensel değişikliklerin öz farkındalığının sonucu olduğunu varsayar [36]. Walter Cannon (1871–1945) ve Philip Bard (1898–1977) bu teoriye karşı eleştiriler geliştirmiştir. Uyaranlara verilen visseral (fizyolojik) tepkilerin, uygun uyaranların varlığında ortaya çıkan duyguların hızlığını açıklamak için çok yavaş ve korku, şaşkınlık, sevinç gibi çeşitli duyguları açıklamak için yeterince farklılaşmamış olduğunu söylemektedirler. Adrenalin (epinefrin) enjeksiyonuna visseral değişiklikler eşlik eder, ancak duygusal değişiklik olması şart değildir. Ayrıca omurga lezyonları olan hayvanlar duygu yaşamaya devam eder. Bunun yerine Cannon-Bard teorisi, emosyonun geçici bir önceliğe sahip olduğunu ve içgüdüsel veya davranışsal herhangi bir değişikliğin emosyonu takip ettiğini savunmaktadır. Bu teoriye örnek verirsek; düşman bir aslan görünce korkarsın, korku

kalp hızında artış gibi bir takım fizyolojik tepkileri tetikler ve sonuçta ortaya kaçma davranışı çıkar.

Diğer etkili teori, Schachter ve Singer'in (1962) fizyoloji uyarılma ve bilişten oluşan iki faktörlü emosyon teorisidir <sup>[37]</sup>. Bu teoride, birey belirli bir sosyal bağlam altında fizyolojik olarak uyarılır. Bu uyarılmaya atfedilen anlam, bilişleriyle belirlenir. Değerlendirmesi bağlamın tehdit edici olduğu yönündeyse, o zaman korku hissedecektir, ancak değerlendirme, durumun komik olduğu şeklindeyse, emosyon olumlu olacaktır.

Dickinson ve Dearing tanımladığı, emosyonların temelinde olduğunu öne sürdükleri itici ve çekici motivasyonel sistemleri tanımlamıştır. Bu daha sonra; Bradley ve Lang tarafından da emosyonları açıklayabilecek sistem olarak kabul edilmiştir <sup>[38]</sup> İtici motivasyonel sistem ile olumsuz, nahoş emosyanların, çekici olan ile olumlu, hoş emosyonların ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu görüşe göre afektif değerlik (“valence”) baskın motivasyonel sistemle belirlenir. İtici motivasyonel sistem olumsuz afekti, çekici motivasyonel system olumlu afekti harekete geçirir. Olumlu ve olumsuz afektin harekete geçmesi; emosyonel değerlik; olumlu/hoš/çekici veya olumsuz/nahoş/itici, uyarılabilirlik (“arousability”) kullanılarak tanımlanmaktadır. Uyarılabilirlik hareketlenmenin şiddetini yansıtır ve heyecan-sakinlik ekseninde konumlandırılır <sup>[39]</sup>.

#### **2.4. Emosyonel Tepkisellik**

Emosyonel tepkisellik (“Emotional reactivity”-ET), duygu içerikli bir uyarın ile ortaya çıkan kısa süreli emosyonel yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu tepki kişiler arasında tepkiye başlama, gösterilen tepkinin büyüklüğü, en büyük tepkiye ulaşma hızı, en büyük tepkiden başlangıç noktasına dönüş açısından farklılaşmaktadır <sup>[4,40]</sup>. Emosyonun düzenlenmesi ise genel tanımıyla emosyonel tepkileri başlatan, sürdüren ve düzenleyen süreçlerdir. Emosyonun düzenlenmesi bilinçli ve bilinçsiz olabilir. Emosyonel tepkisellik ve emosyon düzenleme kavramsal olarak farklı olsa da sürekli bir etkileşim halindedirler <sup>[41]</sup>. Emosyonel tepkisellik aslında önceki emosyon durumunda bir değişiklik olduğunu gösterir. Birçok temel emosyon kuramı, emosyonel tepkilerin tek başına oluşmadığını, önceki afektif durumların etkisiyle şekillendiğini öne sürer <sup>[42]</sup>. Bu nedenle, ET teriminin yalnızca bir uyarana verilen

tepkiyi değil, aynı zamanda uyaran kaynaklı bir emosyonel durumun, uyarandan önceki durumdan farklılaşmayı gösterdiği kabul edilir [43].

Emosyonel tepkiselliği incelemek için davranışsal, öznel ve otonomik sinir sistemindeki periferik fizyolojik yanıtları içeren üçlü yanıt sistemi öne sürülmüştür [44]. Çalışmalarda en sık kullanılan ölçüm yöntemi, diğer ölçümlerle veya tek başına kullanılabilen öznel deneyimlerin kaydedildiği özbildirim ölçekleridir. Olumlu ve olumsuz duygulanım ölçeği (Positive and Negative Affect Schedule-PANAS) ya da “Self Assessment Manikin” (SAM); uyaran esnasında ya da uyarının hemen sonrasında katılımcılara verilerek kullanılmaktadır. Davranışsal ölçümler mimiklerin incelenmesi, yüz kaslarından elektromiyografik ölçümler ve irkilme yanıtının afekt ile değişimi ölçümleri ile gerçekleştirilirken; fizyolojik ölçümler için otonomik sinir sisteminin periferik değerlendirilmesine yarayan nabız, kan basıncı, solunum sayısı, sempatik deri yanıtı, nabız değişkenliği, solunumsal sinüs aritmisi kullanılmaktadır. Bunların dışında hormonal parametreler ve nörogörüntüleme kullanılarak yapılan çalışmalar da bulunmaktadır [44] Falkenberg ve arkadaşlarının bir çalışmasında ET ölçümlerinin davranış, öznel deneyim ve psikofizyolojik boyutları açısından farklılık gösterebileceği saptanmıştır ve bu nedenle bu farklı ölçütlerin birlikte kullanılmasının emosyonel işlevselliğin değerlendirilmesinde daha yararlı olacağı öne sürülmüştür [45]. Çalışmalarda ET çoğunlukla laboratuvarında duygu uyandırıcı bir uyaran yardımı ile tetiklenir. Bu amaçla hayal etme, film kesitleri, müzik, resim, öyküler veya hastanın kendi anıları kullanılabilir [45].

Uyaranlara verilen emosyonel tepkilerin şiddeti ve zamanlamasının bireyler arası çeşitlilik gösterdiği ve bunun dayanıklılık, psikolojik işlevsellik ve iyilik halinin bir belirteci olduğu kabul görmektedir [46,47]. Bazı çalışmalarda ET'deki bireysel farklılıkların yetişkin dönemde depresyon ve anksiyete bozuklukları gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [48,49].

Daha önce sözü geçen ikili motvasyonel sistem doğrultusunda; olumlu duygudurumun olumlu uyaranlara verilen tepkiyi, olumsuz duygudurumun olumsuz uyaranlara verilen tepkiyi arttırması beklense de, duygudurum bozuklukları ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir [50]. Major depresif bozuklukta (MDB) ET'nin incelendiği çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde, olumsuz güçlendirme, olumluyu zayıflatma ve emosyon bağlamında duyarsızlık modeli olmak

üzere üç ET görüşünden söz edilmektedir [44]. Bilişsel kuramda sık vurgulanan olumsuz güçlendirme hipotezi; olumsuz şemaların emosyonel süreçleri bu yönde etkilediğini öne sürmektedir [51]. Olumluyu zayıflatma hipotezinde; depresyonda olumlu uyarılara verilen tepkinin de azaldığı yönünde görüşler vardır ve anhedoni ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [52]. Ancak daha sonra depresyon hastalarının hem olumlu hem olumsuz uyarılara karşı verdikleri tepkinin baskılanmış olduğunu bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır [50,53]. Bunun üzerine MDB’de emosyonel bağlama duyarsızlık (“emotion-context insensitivity”) varsayımı öne sürülmüş ve depresyonda hem ödül hem de tehdit içerikli uyarılara karşı verilen tepkinin azaldığına dikkat çekilmiştir [50].

Bipolar bozuklukta emosyonun düzenlenmesindeki bozukluk nedeniyle, hem olumlu hem de olumsuz değerlikli emosyonel uyarılarla daha fazla uyarılma görülmektedir ve hastalık dönemlerinde gözlenen bozuklukların düzelme döneminde de sürdüğü gösterilmiştir [54]. Bipolar bozuklukta duygudurum dengesizliğinin, sol ventromedial prefrontal korteks aktivitesindeki bozukluğa bağlı olduğu öne sürülmektedir. Bu bölgenin otomatik afekt düzenlemesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Subkortikal limbik bölgelerde (amigdala, ventral striatum ve hipokampus) duygu içerikli uyarılara yanıt olarak gelişen aktivite artışının BB’de sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğu saptanmıştır [55–58].

## 2.5. İrkilme Refleksinin Afektif Düzenlenmesi

İrkilme refleksi (İR) ani ve yoğun bir uyarana verilen, bedeni korumaya veya kaçma yanıtına hazırlamaya yönelik hızlı bir kas kasılması yanıtıdır. Birçok hayvanda, memelilerde, insanlarda ölçülebilen bir beyin sapı refleksidir. Ani bir uyaranda muhtemelen kaçış davranışını kolaylaştırma ve/veya vücudu ani bir saldırıdan koruma amacıyla gerçekleşir ve vücuttaki kasları hızlı ve ardışık olarak aktive eder. Hayvanı kaçması için hazırlar veya fleksör kasların kasılmasıyla vücuda kendini koruması için savunma pozisyonu aldırır [59]. Diğer koruyucu refleksler gibi doğuştan gelir ve yaşam boyu değişen koşullara göre uyum sağlar. Latansı kısa olan bir reflekstir ve farklı uyarılarla değişebilir [60].

İrkilme göz kırpmaya yanıtı olumlu ve olumsuz emosyonel durumları ayırt edebilen önemli bir fizyolojik araçtır ve insanlarda gözlerinin seğirmesine neden

olacak şiddette bir ses yardımıyla tetiklenir ve orbikularis okuli kasından elde edilen elektriksel aktivitenin elektromiyografi (EMG) kaydı ile ölçülmektedir. İrkilme göz kırpma refleksi memelilerde 80db'i aşan seslerle tetiklenir. Beyaz gürültü ("white noise") saf tonlardan daha etkili bulunmuştur. Çalışmaların büyük çoğunluğunda geniş bant ("broadband") veya beyaz gürültü, 90-110dB yüksekliğinde, 50ms'ye kadar uzunluktaki seslerle çalışılmıştır. İnsanlarda bu sese 6-10ms kadar geciken hızlı bir kas kasılması yanıtı verilir [61,62].

İrkilme göz kırpma refleksinde kullanılan akustik uyarın emosyonun iki fazlı çekici ve itici boyutunun, itici yönünü tetikler ve bu tepki emosyonel bağlama göre değişir [8]. Fizyolojik ölçümlerinde ardından bu refleksin sağ medyal temporal lob ve amigdala tarafından düzenlendiği de gösterilmiştir [63]. Amigdala itici ve olumsuz emosyonel durumlarda önemli bir roledir bu sebeple irkilme yanıtının olumsuz emosyonel durumlar varlığında güçlenip, daha büyük olması beklenir ve yapılan çalışmalarda irkilme yanıtının olumsuz uyarınlarla güçlendiği gösterilmiştir. [64]. İrkilme refleksi işitme, görme, koku duyularını uyararak tetiklenebilir [64,65].

Kemirgenlerde akustik uyarınla tetiklenen İR'nin arkı basitçe kohlear kök nöronları, ponsun kaudalindeki retiküler çekirdeklerdeki (PnC) nöronlar ve spinal korddaki motor nöronlardan oluşur [66]. İrkilme refleksinin başka uyarınlarla düzenlendiğini gösteren çalışmalardan sonra, arkın diğer uyarınların yolları ile bir yerde çakıştığı düşünülmüştür. Kemirgenlerde akustik uyarınla tetiklenen İR'nin oluşumu daha sonra daha ayrıntılı tanımlanmış ve hızlı birincil yol ve ikincil düzenleyici yol olarak ayrılmıştır [67]. Birincil yol akustik girdiyi kohlear kök nöronlarından beyin sapına ulaştırın ve çıktıyı motor nöronlara ileten yoldur [66,68]. İkincil yol irkilme yanıtını mevcut afektif duruma göre düzenleyen yoldur. Amigdalanın merkez çekirdeğinden iletilen girdi afektif bilginin işlenmesini sağlayan retikularis pontis kaudalise ulaşır [69-71]. Düzenleyici girdinin ince ayarı santral amigdala yoluyla veya amigdalanın bazolateral çekirdeği, stria terminalisin bed çekirdeği, periaquaduktal gri madde tarafından yapılır [72].

Kemirgen verilerinden yola çıkarak insanlarda PnC ve sentromediyal amigdalaya odaklanan, fasyal EMG ölçümlerinin işlevsel manyetik rezonans görüntüleme ölçümleriyle beraber uygulandığı bir çalışmada, insanlarda da kemirgenlerde saptanan yolaklarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Olumsuz

resimlerin neden olduğu itici uyarılar verildiğinde sentromedial amigdala aktivasyonunda artış, olumlu resimlerle aktivasyonda azalma gözlenmiştir [73].

İnsanlarda da, PnC ve sentromediyal amigdaladaki nöronal aktivitenin irkilme yanıtının afektif düzenlenmesi sırasında değiştiği bir çok çalışmada gösterilmiştir [74-77].

İrkilme refleksi üzerinde ilaçların da bazı etkileri mevcuttur. Dopaminerjik agonistler İR genliğini arttırır ve latansı kısaltır [78,79]. "Ecstasy" (3,4 metilendioksimetamfetamin veya MDMA) gibi serotonin salınımını artıran maddeler, İR ve düzenlenmesinde değişikliklere neden olur [80]. Diazepam ve klonidin gibi diğer sedatif / anksiyolitik ilaçlar İR genliğini azaltır ve İR latansını artırır [81]. Alkol ve tütün, İR'yi farklı şekilde etkiler. Alkol, irkilme şiddetini azaltır ve nikotin, genliği değiştirmeden irkilme gecikmesini azaltır [82].

Çalışmalarda hayvanlarda İR cinsiyetler arasında farklılaşmaktadır ve bu türler arasında değişiklik göstermektedir. Sıçanda, İR genliği erkeklerde kadınlara göre daha fazladır [83], diğer yazarlar ise insanlarda İR'nin kadınlara kıyasla erkeklerde anlamlı derecede daha küçük olduğunu belirtmektedir [84]. Ek olarak, bazı yazarlar, İR'nin büyüklüğünün cinsiyetten veya östrojen siklusunun fazından etkilenmediğini belirtmektedir [85].

Beklenmedik bir uyarana verilen İR'nin öncül veya arka plandaki uyarılara bağlı değişkenlik gösterdiği ortaya konmuş ve İR'deki bu değişikliklerin normal ve patolojik bilgi işleme süreçlerinin araştırılmasında kullanılabileceği öne sürülmüştür [6]. Bu alanda bazal İR, korku ile güçlenen İR, İR'nin afektif düzenlemesi ve ön uyarı inhibisyon düzenekleri kullanılmış, bir çok hastalığın patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

İrkilme refleksi ile ilgili çalışmalarda değişimi göstermek için irkilmeyi tetikleyici asıl uyarandan önce başka bir uyarın verilmektedir. İki uyarın arasında geçen süreye bağılı olarak, ilk uyarının irkilmeyi tetikleyici uyarın üzerindeki etkisi farklılık göstermektedir. Uyarınlar arasındaki süre 20-60ms ise irkilme refleksi, irkilmeyi tetikleyen uyarının verildiği duruma göre güçlenir [6]. Aradaki sürenin 30-500 ms olması durumunda irkilme refleksinin baskılandığı saptanmıştır ve buna ön uyarı inhibisyonu ("prepulse inhibition"- ÖÜİ) denilmektedir [86]. Baskılanma ilk uyarın görme, işitme, koku ve dokunma uyarın olması durumlarında ortaya çıkabilir.

En sık aksutik uyarın kullanılmaktadır. ÖÜİ ölçümlerinde de akustik uyarıdan sonra orbikülasıs oküli kasından elde edilen EMG ölçümleri kullanılmaktadır<sup>[7]</sup>. Ön uyarı inhibisyonu, ilgisiz veya dikkat dağıtıcı uyarınları filtreleyerek duyusal girdiyi düzenleyen otonomik bir engelleme sistemi olan duyusal-motor (sensorimotor) kapılamanın en yaygın psikofizyolojik ölçümü olarak kabul edilir <sup>[86,87]</sup>. Bu, pek çok duyusal bilginin aynı anda ulaşmasını önler ve ilgili bilgilerin seçici ve verimli bir şekilde işlenmesini sağlar <sup>[88]</sup>. Ön uyarı inhibisyonunda şizofreni, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, BB, travma sonrası stress bozukluğu, otizm spekturm bozuklukları gibi çeşitli ruhsal hastalıklarda bozukluklar bildirilmiştir <sup>[89]</sup>. En çok şizofrenide çalışılmaktadır ve şizofreni hastalarında azalmış ÖÜİ bir çok çalışmada gösterilmiştir <sup>[86,90,91]</sup>.

Önuyarın aracılı inhibisyonun düzenleyici devreleri esas olarak beyin sapında olmasına rağmen pek çok çalışmada ÖÜİ'nin dikkat ve duygu gibi daha üst düzey bilişsel süreçlerle düzenlendiği gösterilmiştir <sup>[92,93]</sup>. Emosyonlar, kişinin seçici dikkatinde ve bilişsel süreçlerinde önemli bir rol oynar. Örneğin, olumlu veya olumsuz resimlerde ÖÜİ nötr resimlerden daha fazla olabilir <sup>[93][94]</sup>. Bipolar bozuklukta ÖÜİ çalışmalarında tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda, ötimik veya manik BB hastaları ve birinci derece akrabalarında da kontrollere göre ÖÜİ'de azalma gösterilmiştir <sup>[95-98]</sup>. Bu sonuçlardan farklı olarak, diğer çalışmalarda ötimik BB hastaları ve pediatrik BB hastalarında ÖÜİ'da bozulma gözlenmemiştir <sup>[99-101]</sup>. Şizofrenide olduğu gibi BB hastaların birinci derece akrabalarında ÖÜİ'nin azaldığının gösterilmesiyle kalıtsal olabileceği öne sürülmüştür <sup>[96,102]</sup>.

Uyarı erken verildiğinde irkilme refleksinde görülen baskılanmanın aksine, ilk uyarın ortaya çıktıktan sonra ikinci uyarın 3000-6000ms'de verildiğinde irkilme refleksi güçlenir <sup>[103,104]</sup>. Bu insanda ve hayvanda korku ile güçlenen irkilme refleksi düzeneğinde belirgin olarak görülür. Itici koşulsuz uyarın ve nötr koşullu uyarının eşleştirilerek, sıçanların nötr uyarından korkmaya şartlandırıldığı deney düzeneğinde irkilme refleksinin koşullu uyarın varlığında daha büyük olduğu gösterilmiş ve buna korku ile güçlendirilmiş irkilme refleksi denilmiştir <sup>[105]</sup>. Daha sonra insanlarda da irkilme refleksinin korku ile güçlendiği gösterilmiştir <sup>[106,107]</sup>. İnsanlarda korku ile güçlendirme çalışmalarından sonra irkilme refleksinin afektif düzenlenmesi çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Olumlu, nötr, olumsuz içerikli resimler

gösterildikten 3000-60000ms aralığında verilen akustik uyarın ile irkilme refleksinin değiştiği gözlenmiştir ve İR'nin farklı emosyonel değerliğe sahip uyarınlarla değişmesine irkilme refleksinin afektif düzenlenmesi ("Affective modulation of startle reflex"-İRAD) denilmiştir <sup>[108]</sup>. Yaklaşık otuz yıl önce ortaya konmuş olan İRAD; ET'nin nesnel ölçütlerinden biri olarak kabul edilmekte ve katılımcının bildirim yanlılığından etkilenmediği için değerli görölmektedir <sup>[8]</sup>.

İrkilme refleksinin afektif düzenlenmesi ile ilgili ilk çalışmalardan itibaren itici/hoş olmayan (örümcekler, zarar verilmiş bedenler), nötr (ev eşyaları) ve çekici/hoş (erotik resimler, bebek yüzleri) resimleri izleyen deneklerde irkilme yanıtı değerlendirilmiştir. Sonuçta hoş olmayan resimleri izlerken nötr resimlerdekine göre irkilmenin arttığı, hoş resimler sırasında irkilmenin nötr resimlerdekine göre azaldığı gösterilmiştir <sup>[8]</sup>. Hoş olmayan resimlerin irkilmeyi arttırdığı, hoş içerikli resimlerin irkilmeyi azalttığı sonucu pek çok çalışmada tekrarlanmıştır <sup>[9,10]</sup>. Peter Lang; Dickinson ve Dearingin emosyon hipotezinden de yola çıkarak İRAD'ı açıklamak için motivasyonel hazırlama ("priming") hipotezini öne sürmüştür. Lang'a göre belirli bir uyarıcıya verilen tepki, bireyin motivasyonel durumuna (iştah açıcı/itici veya hoş/hoş olmayan) ve ilgili refleksin itici ve çekici motivasyonel sistemdeki rolüne bağlıdır. Olumsuz değerliliğe sahip olan uyarınlarla karşı gelişen irkilme yanıtı da olumsuz değerliğe sahiptir ve olumlu uyarınlarla zayıflayıp olumsuz uyarınlarla güçlenmesi motivasyonel hazırlığın bir kanıtı olarak görölmektedir. Bu görüşe göre itici/olumsuz resimler, savunucu motivasyonel sistemi harekete geçirerek İR'yi güçlendirir, olumlu uyarınlar iştah açıcı motivasyonel sistemi harekete geçirirerek olumsuz koruyucu reflekslerin şiddetini azaltır <sup>[109]</sup>. Çekici motivasyonel sistemde rol alıp olumlu uyarınlarla güçlenip olumsuz uyarınlarla zayıflayan yanıtla post-aurikular refleks örnek olarak verilebilir <sup>[110]</sup>. Motivasyonel hazırlama hipotezi, sonraki diğer çalışmalarla da desteklenmiştir. Amigdalalarında lezyon olan hastaların hoş olmayan uyarınlarla karşı irkilme yanıtında beklenen artış gözlenmemiştir <sup>[63,111]</sup>. Sağlıklılarda korku ile güçlendirilen irkilme yanıtı sırasında solda amigdala, hipokampus ve anterior singulat kortekste etkinlik artışı olduğu gösterilmiştir <sup>[77]</sup>. Bu sonuçlarla yine, amigdalanın hem olumlu hem olumsuz uyarınlar varlığında PnC üzerinden irkilme yanıtını düzenleyici etkisi olduğu öne sürölmektedir <sup>[112]</sup>. Ödöl tepkisinin yukarıdan aşağıya düzenlenmesine dayanarak ("top-down modulation of reward reactivity"),



depresyon hastalarında etkinliğinin azaldığı bilinen dorsolateral prefrontal korteksin de incelendiği bir çalışmada; sağlıklı katılımcılarda sol dorsolateral ve dorsomedial prefrontal kortekse uygulanan inhibitör thetaburst transkranyal manyetik stimülasyon sonrasında, hoş uyarılarla irkilme yanıtında beklenen azalmanın baskılandığı görülmüştür ve prefrontal korteksin iştah açıcı motivasyonel sistemdeki rolüne vurgu yapılmıştır [113].

Psikiyatrik bozukluklarda İRAD’de beklenenden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Depresyon ve anksiyete bozukluklarıyla birlikte pek çok psikiyatrik hastalıkta İRAD ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Yeni bir gözden geçirmede İRAD’deki sapmalar hoş olmayan uyarılarla gözlenen yanıtta artma/azalma, hoş uyarılarla gözlenen yanıtta artma/azalma, hastalığa özgü hoş olmayan uyarılarla artma/azalma, hastalığa özgü hoş uyarılarla artma/azalma şeklinde gruplandırılmıştır [114]. Bu gruplandırmaya göre hoş olmayan uyarılarla İR’deki artmanın motivasyonel hazırlama hipotezine göre aşırı tepkiselliği gösterdiği ve bu tür artmış tepkiselliğin sürekli kaygı düzeyi yüksek olan, sürekli korku duyan, stres seviyeleri artmış bireylerde, anksiyete bozukluklarında ve travma sonrası stres bozukluğunda beklendiği bildirilmiştir. Anksiyete gruplarına ek olarak sınır kişilik bozukluğunda, yoksunluk dönemlerinde olan ilaç bağımlılarında, depresyon ve anksiyete ölçeklerinden yüksek puan alan bireylerde de hoş olmayan uyarılara karşı artmış irkilme yanıtı gözlenmektedir. Hoş olmayan uyarılarla İR’deki artma genetik özellik (“trait”) olarak da değerlendirilir [65,115,116]. Anksiyete durumlarında yanıtın arttığını bulan çalışmaların aksine anksiyete puanları yüksek olan bireylerde hoş olmayan resimlerde beklenen artmanın gözlenmediği çalışmalar da vardır [117-119].

Hipoaktiviteden söz eden çalışmaların çoğunluğu belirgin olarak depresyon belirtileri olan hastaların değerlendirildiği çalışmalardır. Eş tanı olarak depresyonu olan ve olmayan anksiyete bozukluğu hastalarının alındığı çalışmalarda; depresyonun eşlik ettiği hastalarda hoş olmayan uyarılara karşı gösterilen irkilme yanıtının körelendiği veya her iki değerlikli uyarılara karşı körelmiş yanıtın gözlendiği çalışmalar bildirilmiştir. [118-120]. Özet olarak depresyon eş tanısı olan anksiyete bozukluğu hastalarında İRAD örüntüsünün depresyondakine benzediği bildirilmiştir [120]. Depresyonda ise çalışmaların sonuçları bilişsel teorilerden yola çıkarak olumsuz uyarılara artmış yanıt verilmesinin yönündeki hipotezlerin aksi yönündedir.

Depresyon sendromu ya da baskın duygulanımın depresyon olduğu durumlarda afektif uyarılara yanıtlar azalmıştır ve bu emosyonel uyarılara ve bağlamlara duyarsızlık modeline uymaktadır [50].

Panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) bazal İR'nin arttığı gösterilmiştir. Travma sonrası stres bozukluğunun ölçütlerinden biri artmış fizyolojik tepkilerde artma olduğu için TSSB çalışmalarında olumsuz uyarılarla irkilme yanıtında artış beklenmektedir. Bu durumun geçerliliği TSBB olan hastaların ve sağlıklı kontrollerin karşılaştığı çalışmalarda gösterilmiştir. Yalnızca bir travma geçirmiş ve TSSB olan hastalarda; öfke, panik, tehdit içeren görüntüler sırasında irkilme yanıtı genliğinin arttığı gösterilmiştir<sup>[117]</sup>. Travma sonrası stress bozukluğu olup çok sayıda özkıyım girişimi olan hastalar, tek özkıyım girişimi olan veya özkıyım girişimi olmayan hastalarla karşılaştırıldıklarında; olumsuz resimlerle irkilme yanıtlarının arttığı gösterilmiştir ve bu durumun özkıyım riskini öngördürebileceği öne sürülmüştür [121]. Obsesif kompulsif bozukluk ile ilgili çalışmalarda; kontaminasyon korkusu fazla olan hastaların korkuya özgü uyarılarla uyarıldıklarında İR'de artmanın fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda OKB'nin özgül fobilerden olduğu ve korkuya özgü uyarılarla koruyucu sistemlerin harekete geçtiği ve irkilme yanıtını arttırdığı öne sürülmüştür [122]. Obsesif kompulsif bozuklukta hayal etme (imajinasyon) yönergeleri kullanan çalışmalarda ise yaygın anksiyete bozukluğuna benzer şekilde korkuya özgü hoş olmayan uyarılara verilen irkilme yanıtı güçlenmesinin azaldığı gösterilmiştir [123].

Sınır kişilik bozukluğu (SKB) olan hastalar; en önemli özelliklerinden biri olan emosyonel düzenleme bozuklukları nedeniyle emosyonel uyarılara karşı oldukça hassastırlar. Fakat İRAD ile yapılan farklı desendeki çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Resim gösterimi ile emosyon uyandırılan çalışmalarda olumsuz uyarılarla uyarılma artışının gösterilmediği pek çok çalışma vardır [5,124,125]. Hastalığa özgü senaryoların ve hayal etme yönergelerinin kullanıldığı çalışmalarda ise kontrollere göre irkilme yanıtında artma gözlenmiştir [126].

Suç işleyen psikopatlar da yapılan çalışmalarda; psikopatik özellik gösterenlerin depresyon hastalarında olduğu gibi hoş olmayan uyarılara irkilme yanıtında değişim görülmediği bildirilmiş ve irkilme çalışmalarından yola çıkılarak

psikopatinin temel özelliklerinden birinin korku duymada eksiklik yani savunma sisteminin tepkiselliğinde azalma olduğu düşünülmüştür <sup>[127,128]</sup>.

Çeşitli tedavilerle de İRAD'de değişiklikler gözlemlendiği bildirilmektedir. Fobi hastalarında terapist eşliğinde gerçekleştirilen tek bir maruz bırakma seansından sonra fobik içerikle güçlenen İR'nin azaldığı gösterilmiştir <sup>[129]</sup>. Benzer şekilde bir başka çalışmada davranışçı tedavinin, fobik içeriğin hayal edilmesi ile güçlenen refleksi baskıladığı gözlenmiştir <sup>[130]</sup>.

Emosyon bağlamında duyarsızlık modeli doğrultusunda; BB'de ötimik hastalar ve hastalanmamış kardeşlerinde İR güçlendirmesi ve zayıflatılmasında körelme olduğu ve bir endofenotip adayı olabileceği öne sürülmüştür. <sup>[131]</sup> Forbes ve arkadaşları benzer şiddette depresyon ve anksiyete belirtileri olan unipolar depresyon ve BB hastalarıyla kontrolleri; akustik uyarının emosyon uyarı resimlerin gösterilmesi sırasında ve resimler gösterildikten sonra verilmesiyle karşılaştırdığında; resimlerin gösterilmesi sırasında bipolar hastalarda olumlu uyaranda irkilme yanıtında beklenen azalmanın olmadığı, olumsuz uyarana karşı beklenen artma olmadığı, afektif uyarılma olmadığı müddetçe irkilme yanıtlarının benzer olduğu görülmüştür <sup>[132]</sup>. Bu bulgulardan farklı olarak; bir çalışmada, ötimik bipolar hastalarda kontrollere benzer şekilde hoş ve hoş olmayan uyarılarla İR düzenlenmesinin olduğu, fakat hasta grubunda nötr resimlere karşı irkilme yanıtında artma olduğu gösterilmiştir <sup>[133]</sup>. İlaç almayan hastaların İR'nin ilaç alan hastalardan daha büyük olduğu görülmüştür. Hastalarda nötr resimlere karşı uyarılmanın arttığı ve bu uyarılmanın antidepresanlar ve duygudurum düzenleyicilerle değişmediği; ancak antipsikotik ve anksiyolitik kullananlarda irkilme yanıtının genliğinde azalma olduğu gözlenmiştir. Son 1 yıl içindeki afektif dönem ve son dönemin özelliklerinin ET'ye etkisi gösterilememiştir. Bu sonuçlarla ötimik bipolar hastaların ET'lerinin kontrollerden fazla olduğu öne sürülmüştür <sup>[133]</sup>. Tablo 2.1 'de BB'de yapılan İRAD çalışmaları özetlenmiştir.

Ruhsal hastalıkların bulunduğu ailelerde etkilenmemiş bireylerde de İR ile ilgili bozukluklar gözlenmektedir. İrkilme refleksinin afektif düzenlenmesinin BB olan hastalar, sağlıklı kardeşler ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalar ve sağlıklı kardeşlerinde İR genliği daha düşük bulunmuş ve bu yanıtın emosyon ile değişiminde de azalma saptanmıştır <sup>[131]</sup>. Bu emosyon bağlamında duyarsızlık modeliyle uyumludur. Bu çalışmada psikoz öyküsü, depresyon dönemi,

tiroid bozukluğu olup olmaması ve lityum veya antipsikotik alıp almamasının İR genliği üzerinde etkisi bulunmamıştır. Başlangıç EMG aktivitesi, başlangıç irkilme yanıtı büyüklüğü, İRAD, ÖÜİ ölçümleri yapılmıştır. Çalışmada öznel değerlendirmeye ve İR oluşuma kadar geçen süreye (latans ölçümleri) yer verilmemiştir [131].

Çalışmalarda İR'nin büyüklüğünün bir göstergesi olarak EMG dalgasının genlik, alan ve latansı (uyaran başlangıcından irkilme yanıtının oluşmasına kadar geçen süre) ölçülmektedir [7]. İrkilme latansı; İR oluşumuna kadar geçen süreyi ifade eder ve milisaniyelerle ölçülür. Uyarının verildiği zamanın latans ölçümlerini etkilemektedir [103]. Sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada resim gösterilmesinden 50ms ve 150ms sonra verilen akustik uyarılardan sonra latansın diğer sürelerle göre kısa olduğu ve 50-150mslerdeki ölçümlerde resimlerin değerliklerinin anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Tüm zamanlarda bakıldığında ise olumsuz resimlerin gösterimi sırasındaki latansın diğer değerlikteki resimlere göre kısa olduğu gösterilmiştir. Özellikle 2300-4500ms aralarında yapılan ölçümlerde bu fark daha belirgin gözlenmiştir ve bu aralık dışında yapılan ölçümlerde latansın gösterilen resimlerden etkilenmediği görülmüştür. Bu çalışmada gösterilen diğer önemli nokta ise; uyarıcılığı düşük olan resimlerde resimlerin değerliği ne olursa olsun latanslarda fark gözlenmemiştir [103].

İrkilme latansı özellikle şizofrenide psikofizyoloji araştırmalarında sık kullanılan bir ölçüm olmuştur. Latansın özellikle nöronal işleme hızı hakkında bilgi sağladığı ve şizofrenide ÖÜİ'den farklı bir endofenotip olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda; hastaların irkilme latanslarının uzun olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [86,134-136]. Antipsikotik kullanan hastalarda ve hastaların sağlıklı kardeşlerinde de latans uzunluğunun gözlendiği ve yaklaşık %90 kalıtılan bir özellik olduğu bildirilmektedir [135]. Şizofreni açısından yüksek riskli grupların incelendiği bir çalışmada; uzamış latansın iki yıllık izlemde psikoz görülme olasılığını yordadığı gözlenmiştir [137]. Bipolar bozukluk çalışmalarında latans ölçümü şizofrenide olduğu gibi ÖÜİ çalışmalarında yapılmıştır. Afektif düzenlemenin bakılmadığı bir çalışmada hastalar ve kontroller arasında irkilme latansında fark gözlenmemiştir [95].

Alan ölçümlerinin ham sinyallerle ve rektifiye edilmiş kas ölçümlerinde genlik ölçümleriyle uyumlu olduğu bilinmektedir [7]. Genlik, birkaç motor ünitenin eşzamanlı aktivitesini göstermektedir ve elektrotlara yakın en büyük motor ünitenin aktivasyonunun ölçümüdür. Tüm motor ünitelerin aktivitesinin incelenmesi için yanıt süresi ve alan ölçülebilir. Yanıt süresi; yanıtın başlangıcından bitimine kadar geçen süre olarak tanımlanır. Tepki alanı, yanıt eğrisinin altında kalan alan olarak hesaplanır ve tüm kasın aktivitesini yansıtır. Kaslardan elde edilen yanıtların büyüklüğünün değerlendirilmesinde sadece genliği kullanılmasının bazı sınırlayıcı özellikleri vardır. Kayıt elektrotunun motor ünitelere ait kas liflerine uzaklığı, en yakın motor ünitelerin büyüklüğü veya kas liflerinin aksiyon potansiyelleri kayıt elektrotlarına yansırken birbirlerinin elektriksel aktivitelerini faz iptali nedeni ile küçültmesi gibi nedenlerle, genlik toplam kas yanıtını yansıtmakta yeterli olmayabilir. Diğer yandan, göz kırpma refleksi ile ilgili elektrofizyolojik çalışmalarda kaslardan elde edilen yanıtların büyüklüğünün değerlendirilmesinde genlikle birlikte yanıt süresinin de dikkate alınarak hesaplanan ‘alan’ parametresi daha güvenilir bir yöntem olarak tercih edilmektedir [138].

**Tablo 2.1.** Bipolar bozuklukla ilgili İRAD çalışmaları.

Çalışma/yıl	Grup/sayı	Klinik	EU (resim)	Akustik Uyarın	Ölçüm	Sonuç
Forbes ve ark., 2005	38 UD 28 BB 60 K	Depresyon, anksiyete puanları yüksek	12 olumlu 12 olumsuz 12 nötr	100dB 50ms	İRAD	BB’de azalmış İRAD
Giakoumaki ve ark., 2010	21 BB-1 19 Kardeş 42 K	Ötimik HAM-D<7 YMRS<7	18 olumlu 18 olumsuz 18 nötr	104 dB 50ms	ÖÜİ İRAD	Bb ve kardeşlerde azalmış irkilme yanıtı ve azalmış İRAD
M’Bailara ve ark. 2009	55 BB, 90 K	Ötimik MADRS<12 BRMS<4	6 olumlu 6 olumsuz 6 nötr	100 dB 50ms	İRAD SAM	BB’de nötrde artmış yanıt

EU: Emosyon uyandırma, UD: Unipolar depresyon, BB: Bipolar bozukluk

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği, YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, ÖÜİ: Ön uyarı inhibisyonu, SAM: Self Assessment Manikin, BRMS:”Bech-Rafaelsen Mania Scale”

## 2.6 Amaç

### 2.6.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada BB hastalarının İRAD'e ilişkin ölçümlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve böylece İRAD'de saptanacak bozukluğun, BB için hastalık durumundan bağımsız bir ara fenotip niteliği taşıyıp taşımadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, iki gruptan seçilen örneklemin ET'lerinin nesnel ve öznel yöntemlerle değerlendirilmesi ve gruplar arasında ölçümlerin karşılaştırılması planlanmaktadır.

Emosyonel tepkiselliğin araştırılması; BB'nin patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

### 2.6.2. Araştırmanın Varsayımları

Bu çalışmada BB ve sağlıklı kontrollerde ET'nin incelenme amacı ile çalışmaya alınan bireylerin klinik ve sosyodemografik özellikleri değerlendirilecek, ET'leri ölçülecektir. Bunun için ET'nin nesnel ölçümlerinden biri olarak görülen irkilme yanıtının emosyon ile düzenlenmesi incelenecektir. Ayrıca yaygın kabul görmüş öz bildirimlerin de (SAM ile değerlendirilen) bu iki grupta değerlendirilmesi planlanmıştır.

#### Varsayımlar

1. SAM'de her değerlikli uyarana uyarılma ve değerlik puanları BB hastalarında düşüktür.
2. Ötimik BB hastalarında İRAD ölçümlerinde yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre farklılık saptanacaktır. Bu farklılık hastaların emosyon ile değişen İR ölçülmesi için yapılan EMG kayıtlarındaki analizlerde;
  - Genlikte azalma
    - Olumlu-olumsuz uyarılarla genlikteki değişimde azalma
  - Latansta uzama,
    - Olumlu-olumsuz uyarılarla latanstaki değişimde azalma,
  - Alanda azalma
    - Olumlu-olumsuz uyarılarla alandaki değişimde azalma yönündedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın örnekleme

Örnekleme, Haziran 2020 - Kasım 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir.

Sorumlu doktorları tarafından yapılan değerlendirme ile BB tanısı konan, planlanmış tedavileri kullanan ve ruhsal durum muayene ve alınan öykülerinde en az 3 aydır ötimik olduğu saptanan hastalardan olur verenler çalışmaya alınma açısından değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler arasından seçilmiştir. Gönüllüler DSM-5 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme ile değerlendirilmiş, halen ve özgeçmişlerinde psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, birinci derece akrabalarında psikiyatrik rahatsızlık bulunmayanlar çalışmaya alınmıştır.

Bipolar bozukluğu olan hastalardan ikisi deney sırasındaki teknik aksaklıklar nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta grubu (K:E= 20:13) ve kontrol grubu (K:E= 21:14) arasında yaş ve eğitim yılı açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.1.).

#### 3.2. Araştırmaya alınma ölçütleri

Hasta grubu için çalışmaya alınma ölçütleri:

- 18-55 yaş aralığında olması,
- En az ilköğretim mezunu olması,
- SCID 5 ile BB tanısı konması,
- En az 3 ay boyunca kullandığı ilaçta ve ilacın dozunda değişiklik olmadığını öğrenilmesi,
- En az 3 aydır ötimik olduğunun bilinmesi (HAM-D<7, YMRS<7),
- Son 1 yıl içinde elektrokonvülsif tedavi (EKT) uygulanmamış olması,
- Çalışmanın gerektirdiği değerlendirme ve görüşmelere engel olabilecek şiddette nörolojik ve fiziksel hastalığının ve işitme engelinin olmaması ve bilgilendirilmiş olur vermesi

Kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri:

- 18-55 yaş aralığında olması,
- En az ilkokul mezunu olması,
  - SCID 5 ile değerlendirilerek kendisinde halen ya da geçmişte DSM V'e göre majör depresyon, BB, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, demans ya da nikotin dışında herhangi bir madde ya da alkol bağımlılığı tanısı olmadığını gösterilmesi,
  - Ailesinde DSM V'e göre majör depresyon, BB, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, demans ya da nikotin dışında herhangi bir madde ya da alkol bağımlılığı tanısı olmadığını öğrenilmesi
  - Çalışmanın gerektirdiği değerlendirme ve görüşmelere engel olabilecek şiddette nörolojik ve fiziksel hastalığı, işitme engeli olmaması
- Bilgilendirilmiş olur vermesi

Psikotrop ajanların ET üzerinde etkisi olduğunu öne süren yayınlar mevcuttur.

[44] Bu nedenle olası varyasyonu azaltmak için çalışmaya duygudurum düzenleyici olarak sadece lityum ve sadece valproik asit kullanan hastalar veya bu ilaçları kullanmakta olan hastalar ve ek olarak antidepresan veya antipsikotik reçete edilmiş veya kullanmakta olan hastalar alınmıştır.

### **3.3. Araştırma dışında bırakma ölçütleri**

Hasta grubu için dışlama ölçütleri:

- DSM 5'e göre şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, organik psikoz, demans ya da nikotin dışında herhangi bir madde ya da alkol bağımlılığı tanısı konulması,
- Çalışmanın gerektirdiği değerlendirme ve görüşmelere engel olabilecek şiddette nörolojik ve fiziksel hastalığı olması, işitme engeli olması, gebe ya da emzirmekte olması,
- Herhangi bir nedenle aydınlatılmış onamını çekmesi



Kontrol grubu için dışlama ölçütleri:

- Kontrol grubu için halen ya da geçmişte DSM 5'e göre şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, major depresyon, organik psikoz, demans ya da nikotin dışında herhangi bir madde ya da alkol bağımlılığı tanısı konulması
- Çalışmanın gerektirdiği değerlendirme ve görüşmelere engel olabilecek şiddette nörolojik ve fiziksel hastalığı olması, işitme engeli olması, gebe ya da emzirmekte olması,
- Herhangi bir nedenle aydınlatılmış onamını çekmesi

### **3.4. Araştırmadan çıkarılma ölçütleri**

Deney sırasındaki teknik aksaklıklardan ötürü deneyin tamamlanamaması durumunda ve kayıt süresince yeterli sayıda irkilme yanıtları gözlenmemesi durumunda katılımcılar araştırmadan çıkarılmıştır.

### **3.5. Araştırma deseni**

Bu araştırma Haziran 2020- Kasım 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde yürütülmüştür. Belirtilen tarihler arasında başvuran ve çalışma koşullarını karşıladığı saptanıp, bilgilendirilmiş onamları alınan hastaların tanıları yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5) ile doğrulanmıştır. Araştırmadan dışlanmaya neden olacak tanıların geçmişte veya halen konulup konulmadığı değerlendirilmiştir. Araştırma süresince hastaların doktorları tarafından önerilen tedavilere müdahale edilmemiştir.

İlk değerlendirmede sosyodemografik ve klinik özelliklere yönelik bilgi formu doldurulmuş, hastaların ötimi döneminde olduklarından emin olmak amacıyla 21 maddelik Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) verilmiş; ve İRAD ölçümleri için duygusal içerikli resim gösterimi esnasında özbildirim ölçek puanları ile akustik uyaran sonrası göz kırpma refleksinin latansı, genliği, alanı kaydedilmiştir.

Görüşmeler yüz yüze yapılmıştır, uygulanan ölçeklerde kâğıt kalem kullanılmıştır. Gerekli hallerde tıbbi kayıtlar incelenmiştir.

Araştırmanın amacı ve deseni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda değerlendirilmiş ve onay alınmıştır (Etik Kurul Karar No: GO 19/983). Verilerden elde edilen sonuçlar daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamıştır.

Hastaların en son tarihli poliklinik başvurularında ölçülen lityum ve valproat kan düzeyleri kaydedilmiştir.

Her hastada irkilme refleksi ölçümü elektrofizyolojik ölçümlerle rutin olarak yapılacaktır ve çalışma kapsamında bu işlem ücretlendirilmemiştir. Bitalino biyomedikal geliştirme kiti yüzeysel EMG sinyallerinin kaydedilmesi ve amplifikasyonunda kullanılmıştır.

Formlar ve ölçeklerle ilgili ayrıntılı bilgi ve referanslar ekte sunulmuştur.

### **3.6. Araştırmada Kullanılan Ölçme ve Değerlendirme Araçları**

Çalışmaya alınan hastaların her biri için hasta bilgi formu doldurulmuş, tanılar SCID 5 (Structured Clinical Interview for DSM 5 Disorders-Clinician Version/ DSM 5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Klinisyen Versiyonu) ile doğrulanmıştır.

#### **3.6.1. Hasta Bilgi Formu**

Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu gibi sosyodemografik bilgiler; tanı, ilk tanı konma yaşı, BB tipi, depresyon, manik dönem ve toplam dönem sayısı, ilk duygudurum döneminin polaritesi, ilk ve ikinci hastalık dönemleri arası süre, psikotik belirti, mevsimsellik, karma belirtiler, özkıyım girişimi ve kendine zarar verme davranışı, mevcut ve önceki ilaç tedavileri, ilaç tedavilerine rağmen hastalanma durumu, lityuma yanıt görülmesi, hastaneye yatış öyküsü gibi psikiyatrik özgeçmişine ait bilgiler; ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede BB varsa fayda görülen ilaç gibi soygeçmişe ait bilgiler, sigara, alkol, madde kullanımı, kronik hastalıklar ve varsa kullandığı ilaçlar, vasküler risk faktörleri gibi bedensel hastalık öyküsüne ait bilgiler alınmıştır.

### **3.6.2. DSM-V Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Klinisyen Versiyonu Formu**

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından DSM-V tanıları için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir.<sup>[139]</sup> Yapılandırılmış görüşme, tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve geçerliğinin artırılması, bozukluklara ait belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan SCID-5'in Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Müge Elbir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır <sup>[140]</sup>.

### **3.6.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği**

Herhangi bir hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmeye genel olarak değerlendirildiği bir ölçektir. Hastalık şiddeti, düzelmeye ve yan etki şiddetinin değerlendirildiği 3 ana başlık içermektedir <sup>[141]</sup>. Klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmeye derecesini 0 ( hasta değil) ile 7 ( en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta. 7- en ileri derecede hasta.

### **3.6.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, son bir hafta içinde yaşanan depresyon belirtilerinin klinisyen tarafından değerlendirildiği bu ölçek 17 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin uykuya dalma gücünü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, genital belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2 puan, diğer maddeleri 0-4 puan arasında derecelendirilmektedir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 53'tür. Toplam 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif depresyonu, 16-28 arası orta derece depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır <sup>[142]</sup>.

### **3.6.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)**

Hastaların anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmeyi amaçlayan ve görüşmeci tarafından değerlendirilen toplam 14 sorudan oluşan bir ölçektir <sup>[143]</sup>. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve

arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır <sup>[144]</sup>. Psişik ve somatik anksiyete belirtilerini uyku düzenini, dikkati değerlendiren başlıklardan oluşur. Her bir soru 0 ile 4 arası puanlandırılır ve her bir maddeden alınan puanlar toplanarak toplam puan hesaplanır.

### **3.6.6. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)**

Beck (1961) tarafından geliştirilen BDÖ, depresyonla ilgili olarak duygusal, bilişsel ve motivasyonel boyutlarda gözlenen belirtilerin şiddetini ölçmeyi amaçlayan, 21 maddeden oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Her bir madde, depresyona özgü bir davranışsal örüntüyü ifade eden az-dan çoğa doğru derecelendirilmiş cümlelerden oluşmaktadır <sup>[145]</sup>. Türkçe’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli (1988) tarafından yapılmış ve kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir <sup>[146]</sup>.

### **3.6.7. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)**

On bir maddeden oluşan bu ölçek ile hastaların son bir hafta içinde yaşadıkları mani belirtileri değerlendirilmektedir <sup>[147]</sup>. Klinisyen tarafından değerlendirilen ölçeğin yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, düşünce yapı bozukluğu, dış görünüm ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-4 puan arasında, diğer maddeler 0-8 puan arasında derecelendirilmektedir. Young Mani Derecelendirme Ölçeği’nin ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır <sup>[148]</sup>. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 60’tır. Mani şiddetini belirlemek için kullanılmıştır.

### **3.6.8. İrkilme Refleksinin Afektif Düzenlenmesi**

Deney setleri sırasında LCD ekranından olumlu, olumsuz ve nötr resimler gösterilirken, kulaklık ile işitsel uyaran verilmiş, bu sırada İR ile ilgili kas yanıtları orbikülaris okülü kasından eşzamanlı olarak kaydedilmiştir. Resimlerin gösterimi sonrasında katılımcılar resimlerle ilgili hissettiklerini değerlendirmişlerdir. Resimlerin gösterim sıralaması ve gösterimi, akustik uyarının oluşturulması ve uyarı zamanlaması, kas aktivitelerinin kaydı, resimler ile ilgili katılımcıların değerlendirmeleri ile kas aktivitelerinin ölçüm ve analizi NI LabVIEW 2009 ile

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD EMG-TMS Birimi'nde geliştirilen bir program kullanılarak gerçekleştirilmiştir (EMSTAR, Dr. Çağrı Mesut Temuçin).

Deneyleyler loş ve sessiz bir odada yapılmıştır. Aydınlatılmış onamı alınan katılımcılar, masaüstü bilgisayarın LCD ekranından yaklaşık yarım metre uzakta rahatça bir koltuğa oturtulmuş ve öz bildirim gerektiren ölçekleri doldurmaları için süre tanınmıştır. Katılımcıların o sabah ilaç almamaları istenmiş, o sabah ve bir önceki gün tükettikleri alkol ve sigara miktarı, bir önceki gece toplam uyku saatleri ve varsa o sıralarda gelişen akut hastalıkları not edilmiştir.

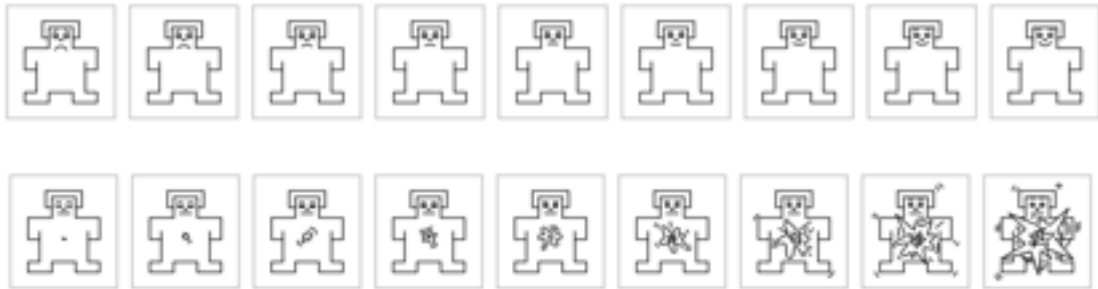
Yüzeyel EMG sinyallerinin kaydedilmesi ve amplifikasyonunda 1000 Hz örnekleme hızı olan BiTalino biyomedikal geliştirme kiti kullanılmıştır. İrkilme refleksinin EMG kaydı için araştırmacı tarafından cilt temizlenmiş ve orbikularis oküli ve sternokleidomastoid kaslarından yüzeyel Ag/AgCL elektrotla kayıt alınmıştır. İrkilme refleksinin göz kırpma bileşenini kaydı için sağ tarafta aktif elektrot lateral kantus altında orbikularis oküli kasının göbeğine, referans elektrot ise aynı tarafta alına yerleştirilmiştir. Çene bölgesine de toprak elektrodu yerleştirilmiştir. Sağ sternokleidomastoid kasının ise 1/3 üst kısmına aktif elektrot, klavikula ortasına referans ve manibrum sterni çentiğine toprak elektrot yerleştirilmiştir. Bu sırada kayıtlar alınarak zemin aktivitesinin gürültüsüz olması sağlanmıştır.

Sonrasında katılımcılardan kulaklıkları takmaları istenmiş ve kulaklıklardan sesler duyacaklarını ancak bu sesleri dikkate almamaları söylenmiştir. Ekranda bir dizi resim gösterileceği ve her resimden sonra bu resimlerle ilgili nasıl hissettiklerini derecelendirmelerinin isteneceği söylenmiştir. Katılımcıların resimlerle ilgili nasıl hissettikleri, resimli bir şekilde değerlik ve uyarılmışlığı değerlendiren "Self Assessment Manikin" (SAM) ile değerlendirilmiştir. Katılımcılardan her resmin gösterilmesinden sonra iki derecelendirme yapmaları beklenmiştir: (1) değerlik: resmi izlerken nasıl hissettiğini olumlu ve olumsuz arasındaki 9 kademeli ölçekte derecelendirmeleri ve (2) uyarılmışlık: resmi izlerken ne kadar uyarılmış/heyecanlı hissettiklerini sakin ve uyarılmış arasındaki 9 kademeli ölçekte derecelendirmeleri istenmiştir. Katılımcılar ilk uygulamada bir araştırmacı ile beraber uygulamış, daha sonra alıştırmaya setinde üç uygulama yapılmış ve işleyişi anladıklarından emin olmak için en az üç tane ardışık doğru cevap verene kadar alıştırmaya tekrar edilmiştir.

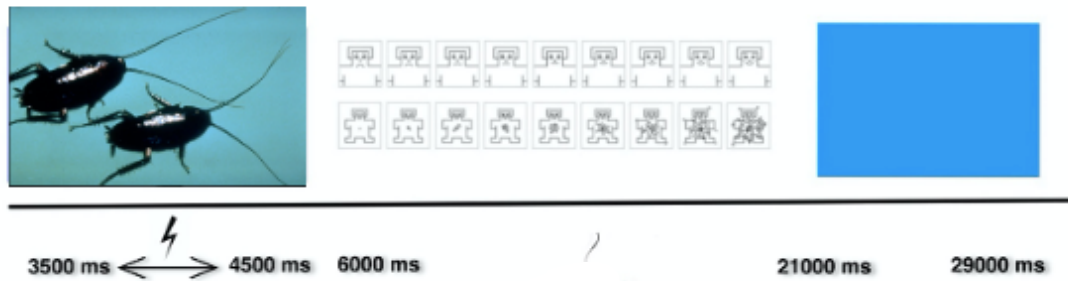
Deney setinde 15 olumlu, 15 olumsuz ve 15 nötr içerikli resim gösterilmiştir. Rasgele sıra ile gösterilen resimler 6 saniye boyunca ekranda tutulmuştur. Her resmin ardından değerlendirme skalası ekranda 10 saniye boyunca gösterilmiştir. Katılımcı değerlendirmeyi bitirdiğinde veya 10 saniye sonra değerlendirme skalası ekrandan kalkmış, yerini mavi renkte bir ekran almıştır. İki resim gösterimi arası süre 19-21 saniye arasında rasgele değişecek şekilde belirlenmiştir.

İrkilme refleksini ortaya çıkarmak üzere akustik uyarı her iki kulaktan, resim gösterildikten sonra 3500 ms-4500 ms arasında rasgele değişen aralıklarla verilmiştir. EMSTAR programı tarafından üretilen 50 ms süreli 106 dB beyaz gürültü ses çıktısı kulaklık amplifikatörü (HM-4; 4 way headphone amplifier) ile güçlendirilmiştir.

Deney setindeki 45 resimden 38 tanesinde akustik uyarı verilmiştir. Habitasyonu azaltmak amacı ile, her üç kategoriden toplam 7 tanesinde akustik uyarı verilmemiş, 3 tanesinde resimler arasında geçen, değerlendirme skalası ekrandan kaybolduktan 1-2 s sonra, mavi ekranın görüldüğü süre içinde verilmiştir.



**Şekil 3.1.** Self Assesment Manikin. Üst sırada değerliğin değerlendirmesinde puan soldan sağa doğru olumluya artmaktadır. Alt sıra uyarılabilirliğin değerlendirilmesinde puan soldan sağa doğru gittikçe artmaktadır.



Şekil 3.2. Resimlerin gösterimi ve seslerin verilmesi. Resmin gösterilmesinden itibaren 3500-4500 ms aralığında rastgele bir noktada akustik uyarın verilmiştir. 6. saniyede ekrana SAM gelmiş ve katılımcılardan resimlerin uyarılabilirlikleri ile değerkliklerini derecelendirmeleri istenmiştir. 21.saniyede SAM kaybolmuş ve mavi bir ekran 29. saniyeye kadar gösterilmiştir.

### 3.6.9. EMG Sinyallerinin Ölçüm ve Analizi

İrkieme refleksi ölçümü amacı ile orbikülaris oküli kasından elde edilen kas yanıtlarının değerklendirilmesi için ham EMG sinyalleri band geçirci filtreden geçirilmiş (yüksek geçiren filtre 10 Hz, düşük geçiren filtre 500 Hz ) ve rektifiye edilmiştir (Şekil 3.3).

Her resim gösterimi sırasında akustik uyarın sonrası üç kanaldan elde edilen sinyaller üzerinde aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.4).

- 1- Akustik uyarına ait elektriksel sinyalin kaydedildiği kanalda elektrik sinyalinin başlangıcı, EMSTAR analiz programı kullanılarak zaman ekseninde elle bir imleç ile işaretlenmiş ve *akustik uyarım başlangıç zamanı* olarak kabul edilmiştir. Saptanan akustik uyarım başlangıç zamanına ait imleç orbikülaris oküli kas yanıtının kaydedildiği kanalda da aynı zaman noktasına analiz programı tarafından otomatik olarak yerleştirilmiştir.
- 2- Orbikülaris oküli (OO) kas yanıtlarının kaydedildiği kanalda;
  - a. Kas yanıtlarının başlangıcı, zemin aktivitesinden sapma dikkate alınarak zaman ekseninde elle ikinci bir imleçle işaretlenmiştir. *Akustik uyarım başlangıç zamanı* ile arasındaki fark analiz programı tarafından otomatik olarak hesaplanarak *başlangıç latansı* parametreleri ( $OO_{Başlat}$ ) saptanmıştır.

- b. Kas yanıtlarının bitişi, zemin aktivitesine geri dönüş dikkate alınarak, zaman ekseninde elle üçüncü bir imleçle işaretlenmiş ve *bitiş zamanı* saptanmıştır.
- c. *Başlangıç latansı ve bitiş zamanı* arasında kalan kayıt bölümünde, EMG aktivitesinin maksimum tepe genliği analiz programı tarafından mV düzeyinde otomatik olarak hesaplanmış ve **genlik** parametreleri (**OO<sub>Genlik</sub>**) elde edilmiştir.
- d. *Başlangıç latansı ve bitiş zamanı* arasında kalan kayıt bölümünde EMG aktivitesinin alanı analiz programı tarafından mV<sup>2</sup>/ms şeklinde otomatik olarak hesaplanmıştır ve **yanıt alanı** (**OO<sub>YanıtAlan</sub>**) parametresi elde edilmiştir.
- e. *Akustik uyarım başlangıç zamanı* öncesindeki 50 ms'lik kayıt bölümünde zemin aktivitesini alanı analiz programı tarafından mV<sup>2</sup>/ms şeklinde otomatik olarak hesaplanmıştır ve **yanıt-öncesi alan** (**OO<sub>YanıtÖncesiAlan</sub>**) parametresi elde edilmiştir.

Her bir denekte bu parametreler ile ilgili hesaplamalar olumlu, nötr (Nöt) ve olumsuz resimler için ayrı ayrı hesaplanarak ortalamaları alınmıştır. Kısaltmalarda karışıklık olmaması için olumlu yerine pozitifin kısaltması (Poz), olumsuz yerine negatifin kısaltması (Neg) kullanılacaktır. Sonuçta tüm kontrol ve hasta grubundaki her bir birey için aşağıdaki parametreler elde edilmiştir.

Orbikülaris okülü (OO) kası için;

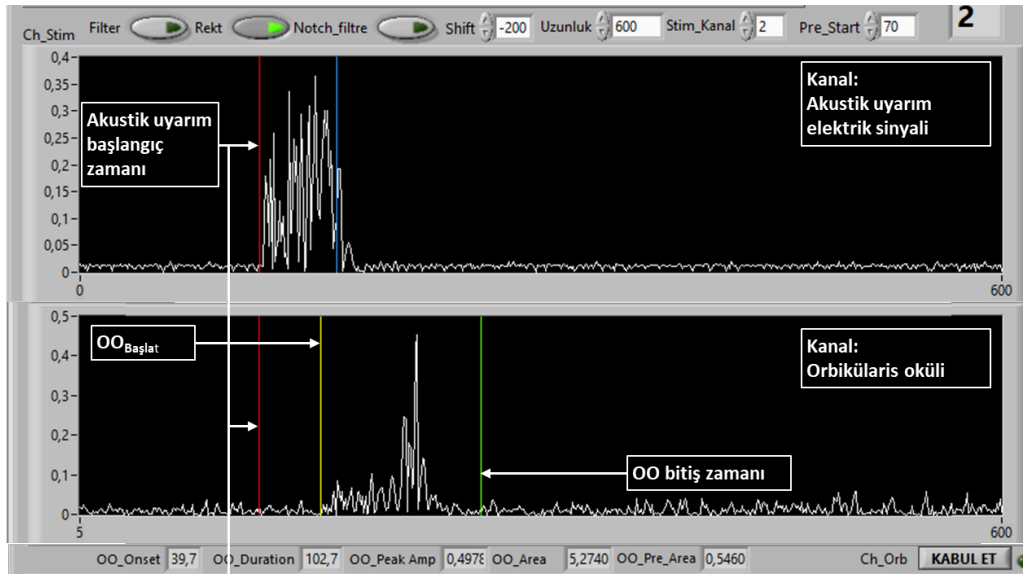
- a. Pozitif resimler için irkilme yanıtının ortalama başlangıç latansı (**PozBaşlat**)
- b. Pozitif resimler için irkilme yanıtının ortalama tepe genliği (**PozGenlik**)
- c. Pozitif resimler için irkilme yanıtının ortalama yanıt alanı (**PozYanıtAlan**)
- d. Pozitif resimler için ortalama yanıt öncesi alan (**PozYanıtÖncesiAlan**)
- e. Nötr resimler için irkilme yanıtının ortalama başlangıç latansı (**NötBaşlat**)
- f. Nötr resimler için irkilme yanıtının ortalama tepe genliği (**NötGenlik**)
- g. Nötr resimler için irkilme yanıtının ortalama yanıt alanı (**NötYanıtAlan**)
- h. Nötr resimler için ortalama yanıt öncesi alan (**NötYanıtÖncesiAlan**)



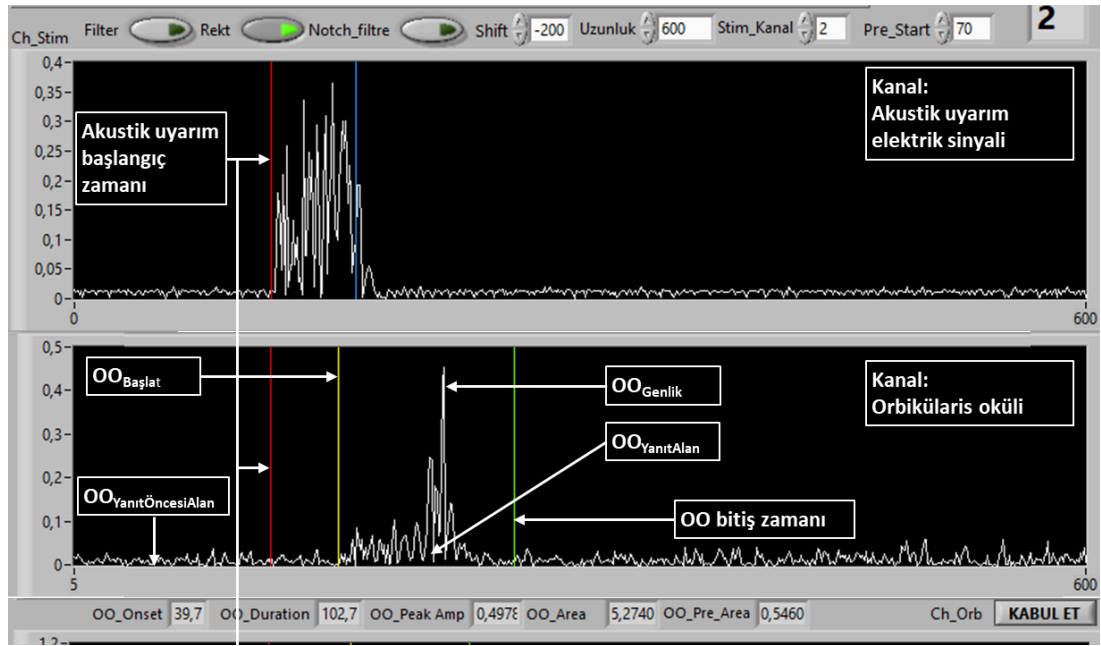
- i. Negatif resimler için irkilme yanıtının ortalama başlangıç latansı (**NegBaşlat**)
- j. Negatif resimler için irkilme yanıtının ortalama tepe genliği (**NegGenlik**)
- k. Negatif resimler için irkilme yanıtının ortalama yanıt alanı (**NegYanıtAlan**)
- l. Negatif resimler için ortalama yanıt öncesi alan (**NegYanıtÖncesiAlan**)

Gösterilen resimlerin değerlik (Değer) ve uyarılmışlığı (Uyarı) ile ilgili bireylerin yaptığı derecelendirmeler pozitif, negatif ve nötr resimler için ayrı ayrı hesaplanarak ortalamaları alınmış ve aşağıdaki parametreler elde edilmiştir.

- a. Pozitif resimler için ortalama değerlik puanı (**PozDeğer**)
- b. Pozitif resimler için ortalama uyarılmışlık puanı (**PozUyarı**)
- c. Nötr resimler için ortalama değerlik puanı (**NötDeğer**)
- d. Nötr resimler için ortalama uyarılmışlık puanı (**NötUyarı**)
- e. Negatif resimler için ortalama değerlik puanı (**NegDeğer**)
- f. Negatif resimler için ortalama uyarılmışlık puanı (**NegUyarı**)



Şekil 3.3. Filtreden geçirilmiş ve rektifiye edilmiş EMG sinyali.



Şekil 3.4. Analiz sırasında yapılan ölçümler

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Elektrofizyolojik incelemelerde irkilme yanıtının genliği hesaplanmıştır <sup>[61]</sup>. Katılımcılar arası ve seanslar arası değişkenliği kontrol etmek için her seansta elde edilen irkilme verilerinin ortalaması ve standart sapması kullanılarak T değerleri elde edilmiştir.  $\pm 3$  SS dışında kalan genlik ölçümünün bulunduğu değerlendirme analize alınmamıştır. Alıştırma denemeleri analize katılmamıştır.

$X_i$  = i numaralı denemede hesaplanan irkilme genliği

$m$  = Seans içindeki bütün irkilme yanıtlarının ortalaması

$s$  = Seans içindeki bütün irkilme yanıtlarının standart sapması

$$T = (X_i - m / s) * 10 + 50$$

İstatistiksel analizler MacOS için SPSS 25.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca [minimum-maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arası farklılıklar parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması

durumunda ise iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile gösterildi.

İrkilme yanıtı ile Grup (hasta, kontrol) x Değerlik (olumlu, olumsuz, nötr) ilişkilerini saptamak için tekrarlayan ölçümler ANOVA kullanılmıştır. Benzer analizler özbildirim (değerlik,uyarılabirlik) puanları için de tekrarlanmıştır. Tekrarlı ölçümler ANOVA için gereken koşullar olan grupların varyans ve kovaryanslarının eşit olması sırası ile Levene testi ve kovaryans matrislerinin eşitliği Box testi ile değerlendirilmiştir. Mauchly'nin "sphericity" testi ile "sphericity" varsayımı test edilmiş, gerektiği yerde Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmıştır. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  koşulu aranmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri

Örnekleme ilişkin sosyodemografik değişkenler ve psikotrop dışı ilaç kullanımları Tablo 4.1’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Sosyodemografik özellikler

Toplam Katılımcı (68)	Hasta (33)	Kontrol (35)	P değeri
Yaş Ort (SS)	40.97 (9.68)	39.03 (10.33)	0.42
Cinsiyet (K:E)	20:13	21:14	0.95
Medeni hal (n;%)			
Evli	19(%57.6)	27 (%77.1)	0.08
Bekar/Boşanmış	14(%42.4)	8 (%22.9)	
Eğitim yılı Ortanca(min-maks)	16.00 (5-23)	16.00 (5-25)	0.51
Kronik hastalık (n;%)	14(%42)	8 (%22.9)	0.08
Vasküler risk faktörleri (n;%)	17 (%51.5)	11 (%31.4)	0.09
Kronik sigara kullanımı (n;%)	18 (%54.5)	10 (%28.6)	0.04
Psikotrop dışı ilaçlar (n)	Asetilsalisilik asit 3 Levotiroksin 5 Metformin 4 Statin grubu 3 Klopidogrel 2 Ramipril 1 Furosemid 1 Telmisartan 1 Setirizin 1 Montelukast 1	Asetisalisilik asit. 1 Levotiroksin 2 Telmisartan 2	

### 4.2. Hasta Grubunda Psikotrop İlaç Dağılımı

Çalışmaya katılan tüm hastalar ilaç kullanmaktadır. 20 hasta lityum, 11 hasta valproat, 2 hasta lityum ve valproat kombinasyonu kullanmaktadır. Lityum kullanan hastalar içerisinde 13 hasta sadece lityum kullanırken, 7 hasta lityuma ek olarak antidepresan ve/veya antipsikotik kombinasyonu kullanmaktadır. Antipsikotik kullanan 9 hastanın eşdeğer klorpromazin doz ortancası 66.66 mg iken 3 hastanın dozu

33.33, 1 hastanın dozu 266.66'ydı. Hastaların en son ölçülen lityum ve valproat kan düzeyleri de kaydedilmiştir. Valproat kullanan hastalardan 7 tanesi sadece valproat, 4 tanesi valproat ve antipsikotik kombinasyonu kullanmaktadır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastaların kullandıkları ilaçlar

İlaçlar (n; %)		İlaç kan düzeyleri ort(SS)	
Lityum	13 (%39.4)	Lityum mEq/L (SS)	0.78 (0.11)
Valproat	7 (%21.2)	Valproat ng/mL (SS)	74.27 (12.45)
Lityum ve AD	2 (%6.1)		
Lityum ve AP	3 (%9.1)	AP klorpromazin eş değer dozu (mg)	
Lityum, AD ve AP	2 (%6.1)	Ortanca (min-maks)	
Lityum ve valproat	2 (%6.1)		66.66 (33.33-266.66)
Valproat ve AP	4 (%12.1)		

AD: antidepresan, AP: antipsikotik

### 4.3. Klinik Özellikler

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.3'te sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** Hastaların klinik özellikleri

BB alt tipi (n; %)	BB-1	25 (%75.8)
	BB-2	8 (%24.2)
İlk dönemin polaritesi (n; %)	Depresyon	23 (%69.7)
	Mani	10 (%30.3)
Hastalık başlangıç yaşı ort(SS)		28.00 (8.98)
Hastalık süresi-ay ortanca(min-maks)		22 (2-84)
Toplam dönem sayısı ort(ss)		3.48 (1.48)
Depresyon dönemi sayısı ortanca(min-maks)		1 (0-4)
Mani dönemi sayısı ortanca(min-maks)		1 (0-5)
İlk dönem süresi-ay ortanca (min-maks)		12 (1-48 ay)
İlk iki dönem arası süre ay ortanca (min-maks)		36 (0-156)
Yatış sayısı ortanca (min-maks)		1 (0-3)
Psikotik belirtili hastalık dönemi (n; %)		20 (%60.6)
Mevsimsellik (n; %)		12 (%36.4)
Karma özellikli hastalık dönemi (n; %)		13(%39.4)
Özkıyım girişimi öyküsü (n; %)		10 (%30.3)
Bzd/ Ap eklenen dönem (n; %)		13 (%36.4)
DDD kullanırken hastalık dönemi (n; %)		13 (%39.4)
DDD kombinasyonu gerektiren hastalık dönemi (n; %)		5 (%15.2)

DDD:Dugudurum düzenleyici, Bzd: benzodiazepin, AP: antipsikotik.

YMDÖ, HDDÖ, HARS puanları farkları hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalarda kontrollere göre BDE puanları daha yüksek bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo4.4).

**Tablo 4.4.** Ölçek puanları

Uygulanan Ölçek	Hasta	Kontrol	P değeri
YMDÖ ortanca (min-maks)	0.00 (0-2)	0.00 (0-0)	0.142
HDDÖ ortanca (min-maks)	0.00 (0-4)	0.00 (0-5)	0.755
BDE ortanca (min-maks)	3.00 (0-12)	3.00 (0-12)	0.04
HARS ortanca (min-maks)	1.00 (0-4)	0.00 (0-4)	0.136

Birinci ve ikinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü ve lityum tedavi yanıtları Tablo 4.5'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.5.** BB Grubunda Aile Öyküsü

	Var	Yok/Bilinmiyor
Ailede ruhsal hastalık öyküsü (n; %)	12 (%36.4)	21 (%63.6)
Ailede özkıyım girişimi öyküsü (n; %)	4 (%12.1)	29 (%87.9)
Ailede psikoz öyküsü (n; %)	5 (%15.2)	28 (%84.8)
Aile DDB tanısı (n; %)	17 (%51.5)	16 (%48.5)
Ailede lityum yanıtı (n; %)	7 (%21.2)	26 (%78.8)

DDB: duygudurum bozukluğu

#### 4.4. İrkilme Refleksinin Afektif Düzenlenmesi

##### 4.4.1. Özbildirimlerden Elde Edilen Sonuçlar

Olumlu, nötr ve olumsuz içerikli resimlerin değerliklerinin ortalama puanları Tablo 4.6'da sunulmuştur. Tablo 4.7 ve 4.8' de sırasıyla tüm katılımcılarda ve grup içinde değerlik değerlendirme farkları gösterilmiştir. Resimlerin değerlendirilmesinde resimlerin değerliklerinin etkisi anlamlı bulunurken ( $F(1.207,79.686)=454.292$ ,  $p=0.000$ ,  $\eta^2=0.873$ ), grup ve değerlik\*grup ilişkisi anlamlı bulunmamıştır

( $F(1,66)=2.598$ ,  $p=0.112$ ,  $\eta^2=0.038$ ;  $F(1.207,79.686)=0.011$ ,  $p=0.947$ ,  $\eta^2=0.000$ ). Hasta ve kontrol gruplarının kendi içlerinde olumsuz değerlikli resimlere en düşük, olumlu değerlikli resimlere en yüksek puanı verdikleri görülmüştür. Kontrol ve hasta gruplarında olumlu, nötr, olumsuz değerliklere verilen yanıtlar doğrusal bir ilişki göstermiştir. ( $F(1,34)=306.541$ ,  $P=0.000$ ,  $\eta^2=0.900$ ;  $F(1,32)=207.541$ ,  $p=0.000$ ,  $\eta^2=0.866$ ) (Şekil 4.1)

Ortalama değerlik değerlendirmeleri olumlu resimlerde 6.879 (%95 CI 6.645-7.113), nötr resimlerde 4.916(%95 CI 4.808-5.024), olumsuz resimlerde 2.397 (%95 CI 1.185-2.610) olarak saptanmıştır.

**Tablo 4.6.** SAM değerlendirmeleri, ortalama değerlik puanları

Grup	Koşul	Ortalama (SS)	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> Değer	6.81 (0.88)	6.493	7.145
	<b>Nöt</b> Değer	4.83 (.47)	4.684	4.985
	<b>Neg</b> Değer	2.32 (0.83)	2.032	2.624
Hasta	<b>Poz</b> Değer	6.93(1.04)	6.604	7.275
	<b>Nöt</b> Değer	4.99 (0.41)	4.843	5.153
	<b>Neg</b> Değer	2.46 (0.91)	2.162	2.771

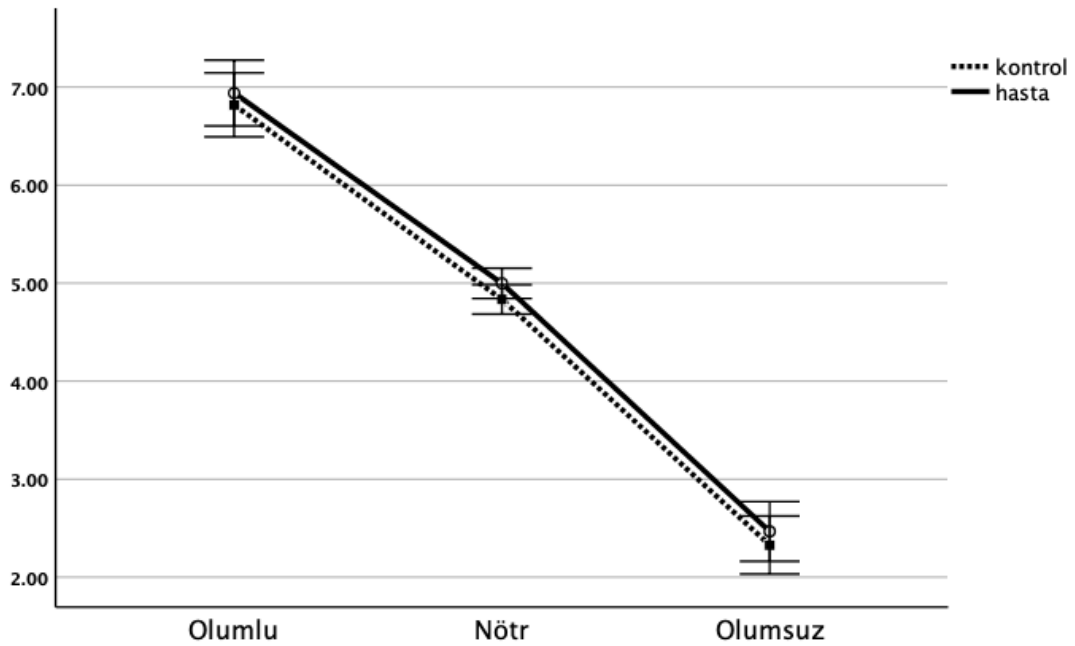
**Tablo 4.7.** SAM değerlendirmeleri, tüm katılımcılarda değerlik puan farklarının karşılaştırılması

Koşul		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Poz</b> Değer	<b>Nöt</b> Değer	1.963	0.000	1.745	2.181
<b>Poz</b> Değer	<b>Neg</b> Değer	4.482	0.000	4.082	4.882
<b>Neg</b> Değer	<b>Nöt</b> Değer	-2.529	0.000	-2.760	-2.278



**Tablo 4.8.** Gruplar içinde SAM değerlendirmeleri, değerlik puan farklarının karşılaştırılması

Grup	Koşul		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> Değer	<b>Nöt</b> Değer	1.985	0.000	1.708	2.261
	<b>Poz</b> Değer	<b>Neg</b> Değer	4.491	0.000	3.070	5.013
	<b>Neg</b> Değer	<b>Nöt</b> Değer	-2.507	0.000	-2.829	-2.184
Hasta	<b>Poz</b> Değer	<b>Nöt</b> Değer	1.941	0.000	1.590	2.293
	<b>Poz</b> Değer	<b>Neg</b> Değer	4.473	0.000	3.840	5.105
	<b>Neg</b> Değer	<b>Nöt</b> Değer	-2.531	0.000	-2.905	-2.158



**Şekil 4.1.** SAM değerlik yanıtlarının resimlerin değerliklerine göre değişimi

Gruplara göre uyarıcılık puan ortalamaları Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Hasta grubu nötr ve olumsuz resimleri daha uyarıcı olarak değerlendirmişken, tüm değerlikleri için grubun uyarıcılık değerlendirmesi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak

anlamli bulunmamıştır (F(1,66)=0.120, p=0.730,  $\eta^2=0.002$ ) Değerlik\*grup etkileşiminin etkisi anlamlı bulunmayıp (F(1.393,91.963)=0.379, p=0.610,  $\eta^2=0.006$ ), değerliğin etkisi anlamlı bulunmuştur (F(1.393,91.963)=26.924, p=0.000,  $\eta^2=0.290$ ). Olumlu ve olumsuz değerlikli resimlerin uyarıcılık puanları benzerdir. Olumlu ve olumsuz değerlikli resimlerin nötr değerlikli resimlere göre uyarıcılıklarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo4.8). Kontrol ve hasta gruplarında resim değerliklerinin uyarıcılık puanları üzerindeki etkisi anlamlı bulunmuştur (F(1.290,43.870)=14.611, p=0.000,  $\eta^2=0.301$ ; F(1.531, 48.988)=12.710, p=0.000,  $\eta^2=0.284$ ). Resimlerin uyarıcılıkları pozitif resimlerde ortalama 5.137( %95 CI 4.664-5.610), nötr resimlerde ortalama 3.802 (%95 CI 3.468-4.135), negatif resimlerde 5.778 (%95 CI 5.257-6.299) olarak saptanmıştır. Tüm katılımcılarda ve gruplar içinde resim değerliklerine göre uyarıcılık puan farkları karşılaştırmaları Tablo 4.10 ve 4.11’de sunulmuştur. Değerliklere göre gruplar arasında verilen yanıtlar Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** SAM değerlendirmeleri, uyarıcılık puanları

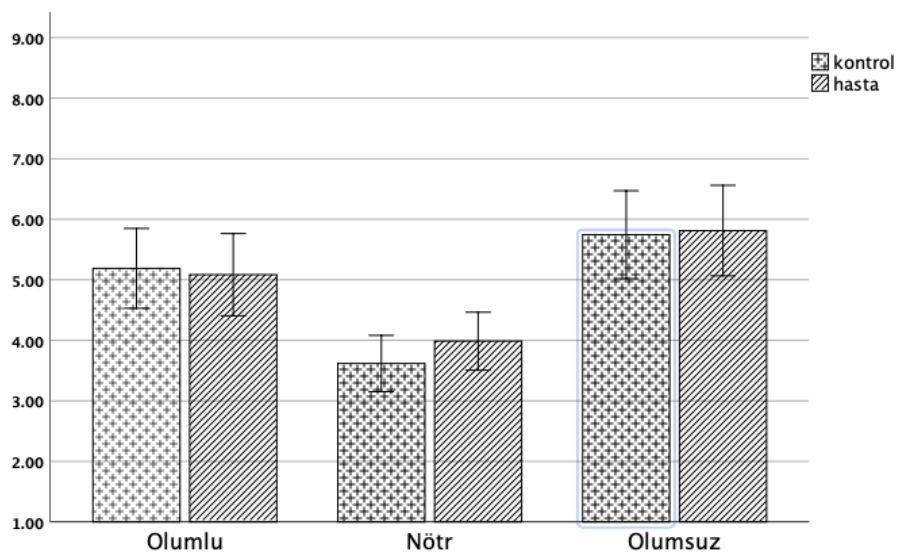
Grup	Koşul	Ortalama (SS)	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> Uyarı	5.18 (1.91)	4.529	5.848
	<b>Nöt</b> Uyarı	3.61 (1.42)	3.153	4.082
	<b>Neg</b> Uyarı	5.74 (2.34)	5.019	6.471
Hasta	<b>Poz</b> Uyarı	5.08 (1.99)	4.406	5.764
	<b>Nöt</b> Uyarı	3.98 (1.32)	3.507	4.464
	<b>Neg</b> Uyarı	5.81 (1.91)	5.065	6.560

**Tablo 4.10.** SAM değerlendirmeleri, uyarıcılık puan farklarının karşılaştırılması

Koşul		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Poz</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Uyarı</sub>	1.335	0.000	0.983	1.687
<b>Poz</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Neg</b> <sub>Uyarı</sub>	-0.642	0.065	-1.325	0.042
<b>Neg</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Uyarı</sub>	1.977	0.000	1.418	2.536

**Tablo 4.11.** Grup içinde SAM değerlendirmeleri, uyarıcılık puan farklarının karşılaştırılması

Grup	Koşul		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Uyarı</sub>	1.571	0.000	1.107	1.036
	<b>Poz</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Neg</b> <sub>Uyarı</sub>	-0.055	0.287	-1.601	0.489
	<b>Neg</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Uyarı</sub>	2.128	0.000	1.258	2.998
Hasta	<b>Poz</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Uyarı</sub>	1.099	0.000	0.549	1.649
	<b>Poz</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Neg</b> <sub>Uyarı</sub>	-0.727	0.114	-1.638	0.183
	<b>Neg</b> <sub>Uyarı</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Uyarı</sub>	1.826	0.000	1.103	2.550

**Şekil 4.2.** SAM uyarıcılık puanlarının resimlerin değerliklerine göre değişimi

#### 4.4.2. Genlik Ölçümlerinde Elde Edilen Sonuçlar

Tüm katılımcılarda genlik ortalaması 49.540, %95 CI (49.376-49.703) saptanmıştır. Kontrol (n=35) ve hasta (n=33) gruplarında akustik uyaran ile irkilme yanıtının genliği incelendiğinde iki grup arasında üç koşuldaki tepkileri bütün olarak değerlendirildiğinde  $m_{kontrol}=49.661$ , %95 CI (49.458-49.863)  $m_{hasta}=49.419$ , %95 CI (49.150-49.687) saptanmıştır. Kontrol ve hastaların genlikleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (ortalama fark: 0.242,  $p:0.145$ , %95CI ( -0.085-0.569)  $\eta^2=0.032$ ). Gruplar arasında üç farklı koşuldaki genlik ortalamaları Tablo 4.12’de sunulmuştur.

**Tablo 4.12.** Üç farklı koşulda normalize edilmiş ortalama genlik büyüklükleri (T değerleri)

Grup		Ortalama (SS)	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> Genlik	48.788 (2.153)	48.048	49.528
	<b>Nöt</b> Genlik	49.156 (2.313)	48.361	49.950
	<b>Neg</b> Genlik	51.038 (2.848)	50.060	52.017
Hasta	<b>Poz</b> Genlik	49.838 (2.225)	49.078	50.599
	<b>Nöt</b> Genlik	48.847 (2.151)	48.070	49.624
	<b>Neg</b> Genlik	48.571 (2.457)	48.644	50.497

Tüm katılımcılarda; genlik ortalamaları olumlu değerliklerde 49.313 (%95CI (48.783-49.843)), nötr değerliklerde 49.001 (%95CI (48.460-49.543)), olumsuz değerliklerde 50.304 (%95CI (49.659-50.950)) olarak saptanmıştır. Olumlu ve olumsuz değerlikli resimler arasında, nötr ve olumsuz değerlikli resimler arasında anlamlı fark varken, olumlu ve nötr arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p_{olumlu*olumsuz}=0.046$ ,  $p_{olumlu*nötr}=0.495$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=0.010$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Üç farklı koşulda genlik büyüklüğü farkları (T değerleri)

		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Poz</b> Genlik	<b>Nöt</b> Genlik	0.312	0.495	-0.595	1.218
<b>Poz</b> Genlik	<b>Neg</b> Genlik	-0.991	0.046	-1.967	-0.016
<b>Neg</b> Genlik	<b>Nöt</b> Genlik	1.303	0.010	0.023	2.283

Olumlu, nötr ve olumsuz değerliklerin irkilme genliği üzerindeki etkisine bakıldığında; değerliğin genlikte anlamlı farklılığa neden olduğu ( $F(2,132)=4.051$ ,  $p=0.020$ ,  $\eta^2=0.058$ ), grubun anlamlı farklılığa neden olmadığı ( $F(1,66)=2.179$ ,  $p=0.145$ ,  $\eta^2=0.032$ ), değerlik ve grup etkileşiminin anlamlı farklılığa neden olduğu ( $F(2,132)=3.475$ ,  $p=0.034$ ,  $\eta^2=0.050$ ) saptanmıştır.

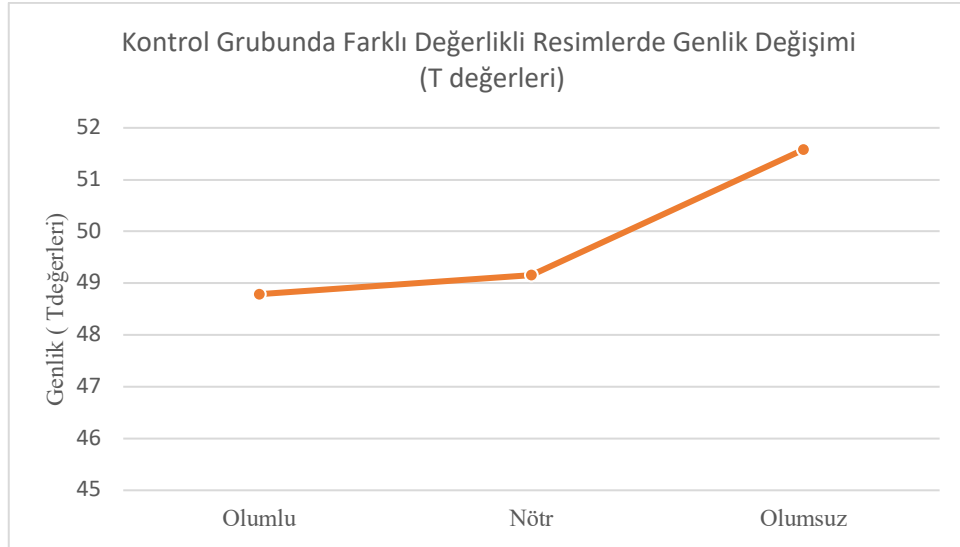
Valansa göre liner bir eğilim görülmemektedir ( $F(1,66)=4.118$ ,  $p:0.46$ ,  $\eta^2=0.059$ ). Valans ve grup etkileşimine göre lineer bir eğilim görülmemektedir ( $F(1,66)=6.643$ ,  $p:0.012$ ,  $\eta^2=0.091$ ).

Hasta ve kontrol grupları içinde genlik farkları tablo 4.14'te sunulmuştur.

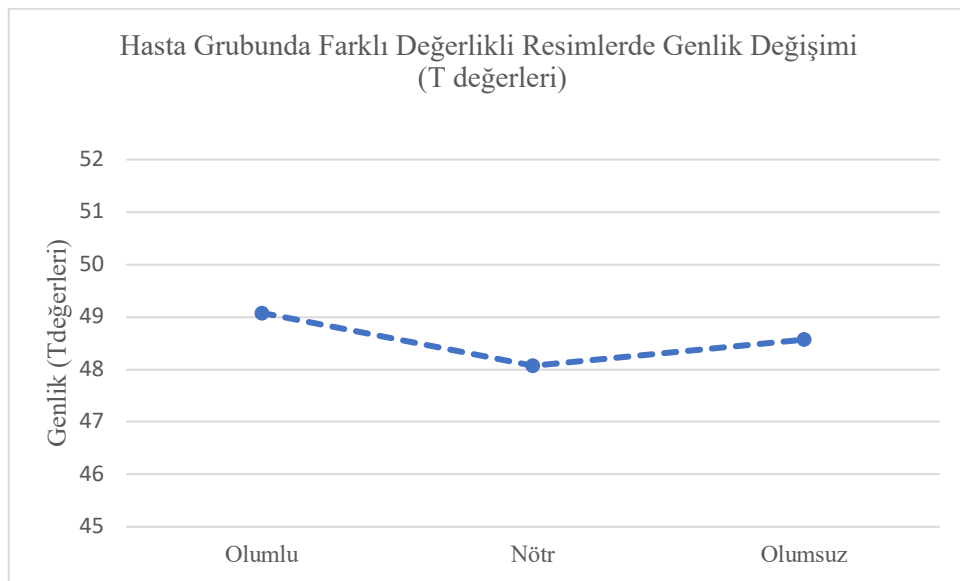
**Tablo 4.14.** Gruplar içinde genlik farkları (T değerleri)

Genlik			Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> <sub>Genlik</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Genlik</sub>	-0.368	0.576	-1.691	.956
	<b>Poz</b> <sub>Genlik</sub>	<b>Neg</b> <sub>Genlik</sub>	-2.250	0.003	-3.684	-0.817
	<b>Neg</b> <sub>Genlik</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Genlik</sub>	1.883	0.015	0.388	3.378
Hasta	<b>Poz</b> <sub>Genlik</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Genlik</sub>	0.991	0.126	-0.294	2.276
	<b>Poz</b> <sub>Genlik</sub>	<b>Neg</b> <sub>Genlik</sub>	0.268	0.693	-1.103	1.638
	<b>Neg</b> <sub>Genlik</sub>	<b>Nöt</b> <sub>Genlik</sub>	0.723	0.269	-0.586	2.032

Kontrol grubunda; resim değerliklerinin genlik üzerinde anlamlı etkisi olduğu ( $F(2,68)=5.978$ ,  $p:0.004$ ,  $\eta^2=0.150$ ) ve kontrol grubunda valansa göre lineer bir eğilim olduğu görülmektedir. ( $F(1,34):10.179$ ,  $p: 0.003$ ,  $\eta^2= 0.230$ ) Hasta grubunda; resim değerliklerinin genlik üzerinde anlamlı etkisi olmadığı ( $F(2,64)=1.248$ ,  $p=0.294$ ,  $\eta^2:0.038$ ) ve değerliğe göre lineer bir eğilim olmadığı görülmektedir ( $F(1,32)=0.158$ ,  $p:0.693$ ,  $\eta^2=0.005$ ) (Şekil 4.3, Şekil 4.4).



**Şekil 4.3.** Kontrol grubunda farklı değerlikli resimlerde genlik büyüklüğünün değişimi (T değerleri)



**Şekil 4.4.** Hasta grubunda farklı değerlikli resimlerde genlik büyüklüğünün değişimi (T değerleri)

#### 4.4.3. Alan Ölçümlerinden Elde Edilen Sonuçlar

Gruplar arasında üç farklı koşuldaki alan ortalamaları Tablo 4.15'te sunulmuştur. Şekil 4.5 ve 4.6 üzerinde gösterilmiştir.

Kontrol ve hasta gruplarında akustik uyarın ile irkilme yanıtının alanı incelendiğinde iki grup arasında üç koşuldaki tepkileri bütün olarak

değerlendirildiğinde  $m_{kontrol}=49.777$ , %95 CI (49.601-49.957)  $m_{hasta}=49.742$ , %95 CI (49.559-49.925) saptanmıştır ve aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır (ortalama fark: 0.037,  $p:0.773$ , %95CI (-0.218-0.292))

Olumlu, nötr ve olumsuz değerliklerin irkilme alanı üzerindeki etkisine bakıldığında; değerliğin alanda anlamlı farklılığa neden olduğu ( $F(2,132)=5.791$ ,  $p=0.004$ ,  $\eta^2=0.081$ ), grubun anlamlı farklılığa neden olmadığı ( $F(1,66)=0.84$ ,  $p=0.773$ ,  $\eta^2=0.001$ ), değerlik ve grup etkileşiminin anlamlı farklılığa neden olmadığı ( $F(2,132)=1.941$ ,  $p=0.148$ ,  $\eta^2=0.029$ ) saptanmıştır.

Alan ortalamaları olumlu değerlikli resimlerde 49.897 (%95 CI (49.371-50.424)), nötr değerlikli resimlerde 48.925 (%95CI (48.398-49.452)), olumsuz değerlikli resimlerde 50.459(%95CI (49.891-51.027)) olarak saptanmıştır. Olumlu ve olumsuz değerlikli resimler arasında anlamlı fark yokken, olumlu ve olumsuz değerlikli resimlerin nötr değerlikli resim ile alanları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p_{olumlu*olumsuz}=0.237$ ,  $p_{olumlu*nötr}=0.027$ ,  $p_{olumsuz*nötr}=0.002$ )(Tablo 4.16 ).

**Tablo 4.15.** Üç farklı değerlikte normalize edilmiş ortalama alan büyüklükleri (T değerleri)

Grup	Değerlik	Ortalama (SS)	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> <sub>YanitAlan</sub>	49.589 (2.070)	48.856	50.323
	<b>Nöt</b> <sub>YanitAlan</sub>	48.757 (2.093)	48.023	49.492
	<b>Neg</b> <sub>YanitAlan</sub>	50.989 (2.502)	50.198	51.781
Hasta	<b>Poz</b> <sub>YanitAlan</sub>	50.205(2.277)	49.450	50.961
	<b>Nöt</b> <sub>YanitAlan</sub>	49.092 (2.262)	48.226	49.849
	<b>Neg</b> <sub>YanitAlan</sub>	49.928 (2.165)	48.113	50.743

**Tablo 4.16.** Farklı değerlikteki alanlar arasındaki farklar (T değerleri)

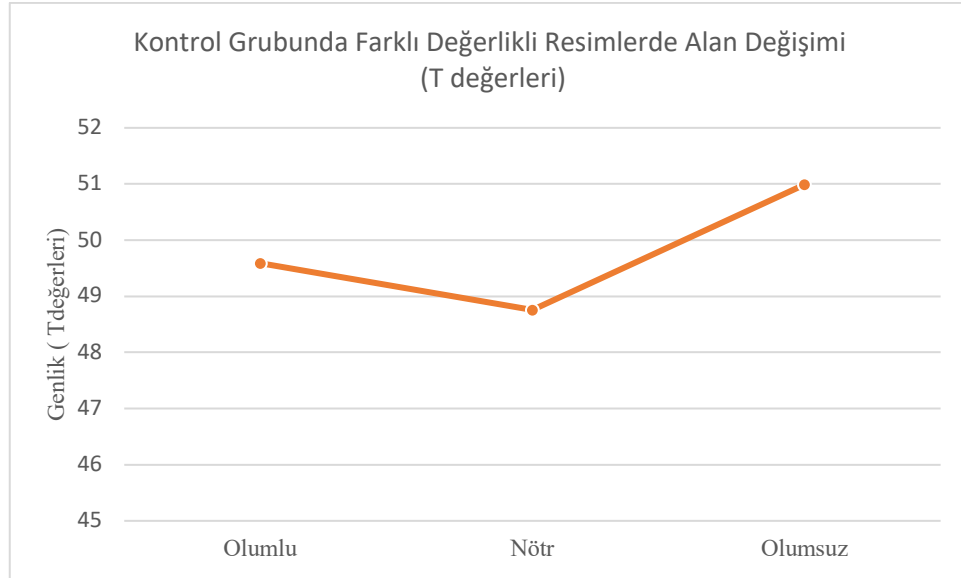
Değerlik		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>PoZYanıtAlan</b>	<b>NötYanıtAlan</b>	0.972	0.027	0.116	1.829
<b>PoZYanıtAlan</b>	<b>NegYanıtAlan</b>	-0.562	0.237	-1.501	0.378
<b>NegYanıtAlan</b>	<b>NötYanıtAlan</b>	1.534	0.002	0.600	2.468

Gruplar içinde tek yönlü tekrarlı ölçüm için ANOVA yapılmıştır. Kontrol grubunda resimlerin değerliklerin alan üzerinde etkisinin anlamlı olduğu ( $F(2,68)=6.221, p:0.003, \eta^2=0.155$ ), hasta grubunda anlamlı olmadığı ( $F(2,64)=1.589, p:0.212, \eta^2=0.047$ ) görülmüştür. Kontrol grubunda üç değerliğin alan ortalamaları farkında; olumlu ve nötr değerliklerin alanı ile olumsuz değerlikli resimlerdeki alan arasında anlamlı fark bulunmuş, nötr değerlikle olumlu değerlik alanı arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. ( $p_{olumlu*olumsuz}=0.042, p_{olumlu*nötr}=0.157, p_{olumsuz*nötr}=0.002$ ) Hasta grubunda üç değerliğin alan ortalamaları farkları arasında anlamlı sonuç bulunmamıştır ( $p_{olumlu*olumsuz}=0.668, p_{olumlu*nötr}=0.091, p_{olumsuz*nötr}=0.202$ )(Tablo 4.17).

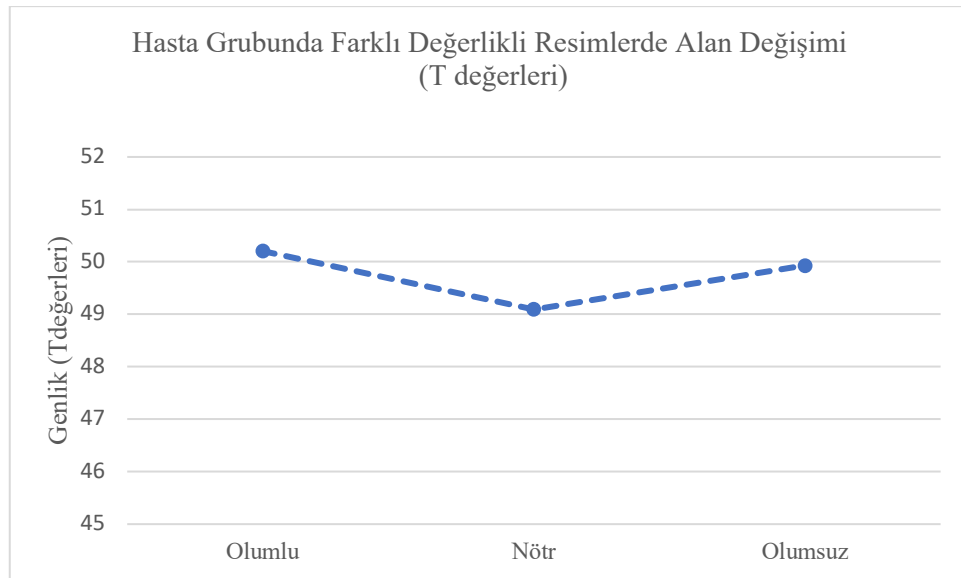
**Tablo 4.17.** Kontrol ve hasta gruplarında ortalama alan farkları (T değerleri)

Grup	Değerlik		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>PoZYanıtAlan</b>	<b>NötYanıtAlan</b>	0.832	0.157	-0.338	2.002
	<b>PoZYanıtAlan</b>	<b>NegYanıtAlan</b>	-1.400	0.042	-2.745	-0.056
	<b>NegYanıtAlan</b>	<b>NötYanıtAlan</b>	2.233	0.002	0.856	3.609
Hasta	<b>PoZYanıtAlan</b>	<b>NötYanıtAlan</b>	1.112	0.091	-0.189	2.414
	<b>PoZYanıtAlan</b>	<b>NegYanıtAlan</b>	0.277	0.681	-1.083	1.638
	<b>NegYanıtAlan</b>	<b>NötYanıtAlan</b>	0.825	0.202	-0.472	2.142





**Şekil 4.5.** Kontrol grubunda farklı değerlikli resimlerde alan büyüklükleri ( T değerleri)



**Şekil 4.6.** Hasta grubunda farklı değerlikli resimlerde alan büyüklükleri ( T değerleri)

#### 4.4.4. Latans Ölçümlerinde Elde Edilen Sonuçlar

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama latans değerleri tablo 4.18’de sunulmuştur.

**Tablo 4.18.** Üç farklı değerlikte normalize edilmiş ortalama latans büyüklükleri (T değerleri)

Grup		Ortalama (SS)	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> Başlat	50.154 (2.460)	49.350	50.958
	<b>Nöt</b> Başlat	50.573 (2.713)	49.730	51.416
	<b>Neg</b> Başlat	49.308 (2.445)	48.492	50.125
Hasta	<b>Poz</b> Başlat	50.406(2.295)	49.578	51.234
	<b>Nöt</b> Başlat	49.480 (2.247)	48.612	50.349
	<b>Neg</b> Başlat	49.940 (2421)	49.100	50.781

Olumlu, nötr ve olumsuz değerliklerin irkilme latansı üzerindeki etkisine bakıldığında; değerliğin, grubun, değerlik\*grup etkileşiminin anlamlı farklılığa neden olmadığı ( $F(2,132)=0.849$ ,  $p=0.430$ ,  $\eta^2=0.013$ ),  $F(1,66)=0.971$ ,  $p=0.328$ ,  $\eta^2=0.014$ ),  $F(2,132)=1.593$ ,  $p=0.207$ ,  $\eta^2=0.024$ ) saptanmıştır. Değerliklerin latans ortalamaları farkında anlamlı değer bulunmamıştır (polumlu\*olumsuz=0.186, polumlu\*nötr=0.625, polumsuz\*nötr=0.438). Tüm grupta ve grup içinde latans farklarının karşılaştırılması Tabo 4.19 ve 4.20’de sunulmuştur.

Kontrol ve hasta gruplarında akustik uyaran ile irkilme yanıtının latansı incelendiğinde iki grup arasında üç koşuldaki tepkileri bütün olarak değerlendirildiğinde  $m_{kontrol}=50.012$ , %95 CI (49.914-50.110)  $m_{hasta}=49.942$ , %95CI (49.841-50.043) saptanmıştır.

**Tablo 4.19.** Tüm grupta latans farklarının karşılaştırılması (T değerleri)

Değerlik		Ortalama Fark	P değeri	CI alt sınır	CI üst sınır
<b>Poz</b> Başlat	<b>Nöt</b> Başlat	0.256	0.625	-0.776	1.283
<b>Poz</b> Başlat	<b>Neg</b> Başlat	0.656	0.186	-0.325	1.637
<b>Neg</b> Başlat	<b>Nöt</b> Başlat	-0.402	0.438	-1.432	0.627

**Tablo 4.20.** Grup içinde ortalama latans farkları karşılaştırması (T değerleri)

Grup	Değerlik		Ortalama Fark	p	CI alt sınır	CI üst sınır
Kontrol	<b>Poz</b> Başlat	<b>Nöt</b> Başlat	0.419	0.595	-2.005	1.167
	<b>Poz</b> Başlat	<b>Neg</b> Başlat	0.846	0.216	-0.518	2.210
	<b>Neg</b> Başlat	<b>Nöt</b> Başlat	-1.265	0.110	-2.831	0.301
Hasta	<b>Poz</b> Başlat	<b>Nöt</b> Başlat	0.926	0.174	-0.429	2.281
	<b>Poz</b> Başlat	<b>Neg</b> Başlat	0.466	0.522	-0.999	1.931
	<b>Neg</b> Başlat	<b>Nöt</b> Başlat	0.460	0.503	-0.922	1.842

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, BB’de ET’nin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla ötimik BB hastaları ve sağlıklı kontrollerin İRAD ölçümleri yapılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında İR ile ilgili genlik, alan ve latans ölçümleri yapılmıştır. Ölçümlerin normalize edilmiş değerleri, olumlu/nötr/olumsuz koşullar açısından karşılaştırılmıştır. BB’de ötimik dönemde ET azalmış, İRAD baskılanmıştır ve bu İR alan ve genlik ölçümleriyle gösterilmiştir. İrkilme refleksinin afektif düzenlenmesinin ötimik BB hastalarında çalışıldığı çalışmalar mevcuttur <sup>[131,133]</sup> ve bu çalışmalarda genlik ölçümler ile BB hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı bir İRAD örüntüsü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada genlikten ayrı olarak İR alanının emosyonel koşullara göre değiştiği saptanmıştır.

İrkilme refleksinin afektif düzenlenmesi ile ilgili çalışmalarda; sağlıklı kontrollerde irkilme genliğinin olumlu koşullarda nötre göre azaldığı, olumsuz koşullarda ise arttığını ve koşullara verilen yanıtların doğrusal bir örüntü gösterdiği pek çok kez ortaya konmuştur. Bu çalışmada da kontrol grubunda doğrusal örüntü korunmuştur ve elde edilen yanıtlar diğer çalışmaların bulgularıyla uyumludur. <sup>[8,10,149]</sup>. Tıbbi yazın ile uyumlu olan bu bulgular, çalışma düzeneğinin İRAD'a ilişkin farklılığı göstermek için yeterli olduğunu düşündürmüştür. Kontrol grubundan farklı olarak hasta grubunda koşullara göre irkilme genliğindeki doğrusal örüntü kaybolmuştur. Bipolar bozukluğu olan hastalarda farklı değerlikli koşullarda tetiklenen İR genliğinin değerlendirildiği üç çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada hastalarda farklı değerlikli koşullarda tetiklenen İR genlikleri arasında doğrusal bir örüntü olmadığı gösterilmiştir <sup>[131]</sup>. Fakat diğer iki çalışmada doğrusal örüntünün bozulmadığı saptanmıştır <sup>[132,133]</sup>. M’Bailara ve arkadaşları, hastalarda özellikle nötr değerlikli resimlerde gözlenen irkilme yanıtı genliğinin fazla olduğunu göstererek ET’nin kontrollerden daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir <sup>[133]</sup>. M’Bailara’nın ileri sürdüğü ET’deki artış bu çalışmada gözlenmemiştir. Bu çalışmada saptanan bu bulgunun MDB’de öne sürülen emosyonel bağlama duyarsızlık modeliyle uyumlu olduğu düşünülebilir <sup>[50]</sup>.

İrkilme refleksi alan ölçümlerinden elde edilen bulgulara dayanarak hastalarda İR’de afektif düzenlenmenin azaldığı söylenebilir. Tepki alanı, yanıt eğrisinin altında

kalan alan olarak hesaplanır ve tüm kasın aktivitesini yansıtır. Bu çalışmada alan ölçümlerinden elde edilen sonuçlar, genlik ölçümlerindeki sonuçlarla benzerlik göstermekte ve bu bulguları güçlendirmektedir. Göz kırpmaya refleksi ile ilgili elektrofizyolojik çalışmalarda, kaslardan elde edilen yanıtların büyüklüğünün değerlendirilmesinde genellikle birlikte yanıt süresinin de dikkate alınarak hesaplanan “alan” parametresinin önemi vurgulanmaktadır [138]. Emosyonel tepkisellik çalışmalarında alan ölçümü yapılan başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmaya başlangıçta 35 bipolar hastası ve 35 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastalardan ikisi deney sırasındaki teknik aksaklıklar nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta ve kontroller karşılaştırıldığında yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, toplam eğitim süresi gibi sosyodemografik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Vasküler risk faktörlerine bakıldığında iki grup arasında fark gözlenmezken sigara kullanımının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Düzenli takip gerektiren kronik hastalıklar açısından gruplar arasında fark gözlenmemektedir. Dikkatin değerlendirildiği ön uyarı inhibisyonu çalışmalarında nikotin yoksunluğundaki hastalara nikotin verildiğinde ön uyarı inhibisyonunun arttığı belirtilmektedir [150,151]. Bu bulguların aksine hafif sigara yoksunluğu çeken kişilerde sigaranın seçici dikkat üzerinde etkisi ve irkilme refleksi üzerinde etkisi olmadığını gösteren bir başka çalışma vardır [152]. Çalışmamızda katılımcılardan sigara içme alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik yapmaları istenmemiştir.

İrkilme refleksini etkileyen pek çok etken bulunmaktadır. Bu etkenler üç gruba ayrılabilir. İlki katılımcı dışındaki uyarı ilişkili ve çevresel etkilere aittir. İkincisi katılımcının klinik tanısı, ilaçları, sosyal ve kişilik özellikleri, geçmiş yaşantılarıdır. Üçüncü grup ise katılımcının dikkat, emosyon, uyarılma gibi bilgi işleme süreçleridir [61]. Anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, panik bozukluğu, alkol madde kullanım bozukluğunun vb. durumlarda da İR'nin değişebildiği bilinmektedir [117,123,153,154]. Bu çalışmadaki BB olan hastalarda; OKB, panik bozukluğu, alkol ve madde kötüye kullanımı gibi fizyolojik ölçümleri etkileyebilecek ek hastalıkların dışlanmış olması da bu çalışmanın üstünlüğüdür. Akustik uyarı ne kadar şiddetli ve kısaysa irkilme yanıtı çıkma olasılığının o kadar fazla olduğu ve irkilme yanıtı genliğinin o kadar yüksek olduğu bilinmektedir. 95 dB üzeri şiddette, 50ms

uzunluğundaki uyaran irkilme yanıtı çıkması için yeterli kabul edilmektedir <sup>[155]</sup>. Bu çalışmada da 106 dB şiddetinde 50ms uzunluğunda beyaz gürültü kullanılmıştır. Ön uyarı inhibisyonu yönteminde akustik uyaran, başka bir uyarandan 30-500ms sonra verilmektedir. Afektif düzenleme çalışmalarında ise uyarının, resim gösterilmesinden sonra 2500-4500ms aralıklarında verilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada İR'yi ortaya çıkarmak üzere akustik uyarı her iki kulaktan, resim gösterildikten sonra 3500 ms-4500 ms arasında rastgele değişen aralıklarla verilmiştir. İrkilme refleksinin ölçüldüğü çalışmaların sonuçları kişiler arasında irkilme yanıtında 50 kata varan farklılıklar olduğunu göstermektedir. İrkilme yanıtının analizini zorlaştıran bu durumun üstesinden gelmek için çeşitli yöntemler önerilmektedir <sup>[7]</sup>. Bu yöntemlerden biri; her katılımcının göz kırpmaya yanıtlarının ortalamalarının ve standart sapmasının alınmasıdır. Diğer ise katılımcının bazal EMG ölçümü yapılarak irkilmenin ortalaması ve standart sapmasının alınması ve bu bazal ölçümlere dayanarak kişideki farklılıkların gösterilmesidir. Bu çalışmada bazal ölçüm yapılmamış, ölçümlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanıp standart bir puana dönüştürülmüştür.

Bu çalışmada ET'yi değerlendirmek için kullanılan diğer yöntem olan özbildirimler de düzeneğin geçerliliğini desteklemiştir. Her iki grup da olumlu, nötr ve olumsuz içerikli resimleri beklenildiği doğrultuda normatif değerlerle uyumlu puanlamıştır. Farklı resimlerde/koşullarda bildirilen değerlerin iki grup içinde de doğrusal bir örüntü oluşturduğu saptanmıştır. Tüm değerlikler için grubun uyarıcılık değerlendirmesi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde BB'de nötr değerlikli resimlerin daha yüksek puanlı ve daha uyarıcı olarak değerlendirdiğini gösteren bir çalışma mevcuttur <sup>[133]</sup>. Değerlik puanlarının uyarının kişide uyandırdığı çekilme-tilme motivasyonunu, uyarılabilirlik puanlarının ise uyarının oluşturduğu gerginliği yansıttığı belirtilmektedir <sup>[156]</sup>. Çalışmalarda emosyon boyutunun bu iki ekseninin, yani değerlik puanlarının, İR'nin değişimi ve kalp hızı değişkenliği ile bağlantılı olduğu bildirilmişken, uyarılabilirlik puanlarının cilt iletkenliği ve geç uyarı ilişkili potansiyeller ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Davranış, öz bildirim ve fizyolojik yanıtlar, farklı türlü sistemler üzerinden değerlendirilmektedirler <sup>[157]</sup>. Bu çalışmada kalp hızı değişkenliği, cilt iletkenliği ve geç uyarı ilişkili potansiyeller düzeneği kullanılmamıştır. Çok çeşitli kaynaktan

etkilenebilen ve emosyon-biliş etkileşiminin bir ürünü olan öz bildirimlerin aksine, nispeten ilkel bir yanıt olan İR oldukça nesnel bir ölçüm sağlamaktadır [158].

Emosyon uyandırdığı birçok çalışmada gösterilmiş 1000'den fazla resim içeren uluslararası afektif resim sisteminde (International Affective Picture System-IAPS) her resim için 1 ve 9 arasında değişen normatif değerlik ve uyarıcılık değerleri bulunmaktadır [108]. Laboratuvar çalışmalarında kullanımının yaygınlaşması amacı ile resim setini kendilerine başvuran araştırmacılar ile paylaşan Lang ve arkadaşlarına ulaşılarak IAPS temin edilmiştir. Bu resim setinin Türkiye'de standardizasyon çalışması yapılmamış ve norm değerleri belirlenmemiştir. Uluslararası afektif resim sisteminden olumlu (normatif değerlik değeri 5, uyarıcılık değeri 5'in üzerindeki), olumsuz (normatif değerlik değeri 4'ün altında, uyarıcılık değeri 5'in üzerindeki), nötr (normatif değerlik değeri 4.5-5.5 arasında, uyarıcılık değeri 5'in altındaki) resimlerden kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada emosyon uyandırabilirlik istatistikleri yeterli olduğu gösterilenler kullanılmıştır [159]. Tıbbi yazında resimlerin, emosyonel düzenlemeyi gösteren çalışmalarda saptanan uyarıcılık değerlerinin bu çalışma ile benzer olduğu görülmektedir [133]. Değerlik ve uyarılabilirlik ile ilgili sonuçlar, bu çalışma örneğinde kullanılan resimlerle emosyonun tetiklenebildiğini ve resimlerin uyarıcılıklarının yeterli olduğunu göstermektedir.

Afektif düzenleme çalışmalarının aksine ön uyarı inhibisyonu çalışmalarında latans ölçümleri sık yapılmaktadır. Latans ölçümlerinin örneğin şizofrenisi olan bireylerde kalıtılabilir bir özellik olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmanın önemli üstünlüklerinden biri daha önce BB'de az sayıda çalışmada kullanılmış olan bu değerlendirmenin de yapılmış olmasıdır. Latans ölçümlerinde hasta-kontrol grupları ve koşullar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yeni bir çalışmada şizofreni hastalarında uzamış latansın antipsikotik ilaçlarla normale yaklaştığı gösterilmiştir [160]. Bipolar bozuklukta ötimik, manik ve karma dönemlerde latansın kontrollerden uzun olduğunu gösteren çalışmalar vardır [95,101]. Hastalık dönemindeki hastaların ve kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; manik-karma ve kontrol gruplarının irkilme yanıtı özelliklerinde; karma dönemdeki grupta ön uyarı inhibisyonu sırasındaki latansı mani ve kontrol grubundan daha uzun olduğu, irkilme yanıtlarının da azaldığı gözlenmiştir [101]. Bu çalışmada kullanılan ilaçların etkileri,

örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeni ile latans ölçümlerinde bozukluk saptanamadığı düşünülebilir.

Giakoumaki ve arkadaşları BB hastaları ve hastalanmamış kardeşlerini karşılaştırmışlar; ve hastalarda olduğu gibi kardeşlerde de afektif irkilme düzenlenmesinin köreldiğini göstermişler ve elde ettikleri sonuçların, sözü geçen körelmenin, hastalığın eşik altı belirtileri, kullanılan ilaçların etkileri ve hastalığın nöroprogresyonuna bağlı olduğuna ilişkin görüşlerin aksini desteklediğini öne sürmüşlerdir <sup>[131]</sup>. Çocukluk çağı başlangıçlı unipolar depresyon ve bipolar depresyon hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada fazla sayıda depresyon dönemi geçiren hastaların afektif düzenlenmelerinde azalma gözlenmiştir<sup>[132]</sup>. Bipolar hastalarda ilaçların İR'ye etkisi ile ilgili bulgular tutarsızdır. Bir çalışmada antidepresan ve duygudurum düzenleyicilerin irkilme yanıtı üzerinde etkisi gözlenmezken, antipsikotik ve anksiyolitik ilaçların irkilme genliğinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir <sup>[133]</sup>. Bir başka çalışmada genel olarak ilaçların irkilme yanıtı üzerine belirgin etkisi olmadığı, duygudurum düzenleyici ilaçların düzeylerinin ve atipik antipsikotik dozlarının irkilme yanıtı üzerinde etkisi görülmediği bildirilmiştir <sup>[95]</sup>. Bu çalışmada sayıca az katılımcı olduğu için depresyon dönemi sayısı, ilaç etkileri açısından değerlendirme yapılamamıştır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sağlıklı kontrollerin olumlu değerlikli resim gösterimi sırasında akustik uyarana verdikleri irkilme yanıtının genliği nötr değerlikli resim sırasında ölçülenden düşük, olumsuz değerlikli resim gösterimi sırasında ise nötr değerlikli resim sırasında ölçülenden yüksektir. Bu olgu İRAD'nin doğrusal örüntüsü olarak adlandırılır.
2. Bipolar bozukluk hastalarda İRAD baskılanmıştır.
3. İrkilme refleksinin afektif düzenlenmesindeki baskılanma alan ve genlik ölçümleriyle gösterilmiştir.
4. Elektrod yerleşimi gibi faktörlerde daha kolay etkilenebilecek olan genlik ölçümlerinin yanında alanla ilgili ölçümlerin de kullanılması çalışmalardan elde edilen bulguları güçlendirecektir.
5. İRAD'yi BB alt tiplerinde değerlendirmek ve ilaçların emosyonel tepkisellik üzerindeki etkilerini gözlemleyebilmek için büyük ölçekli çalışmaların yapılması gerekmektedir.
6. Latansı değerlendirmek için daha büyük örneklemli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. APA, & American Psychiatric Association. (2013). American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). In *American Journal of Psychiatry*.
2. Lovejoy, M. C., & Steuerwald, B. L. (1995). Subsyndromal Unipolar and Bipolar Disorders: Comparisons on Positive and Negative Affect. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.104.2.381>
3. Henry, C., Van den Bulke, D., Bellivier, F., Roy, I., Swendsen, J., M'Bailara, K., Siever, L. J., & Leboyer, M. (2008). Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. *Psychiatry Research*, *159*(1–2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.11.016>
4. Davidson, R. J. (1998). Affective Style and Affective Disorders: Perspectives from Affective Neuroscience. *Cognition and Emotion*, *12*(3), 307–330. <https://doi.org/10.1080/026999398379628>
5. Herpertz, S. C., Kunert, H. J., Schwenger, U. B., & Sass, H. (1999). Affective responsiveness in borderline personality disorder: A psychophysiological approach. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1550>
6. Graham, F. K. (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation. *PSYCHOPHYSIOLOGY*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1975.tb01284.x>
7. Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & Van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x>
8. Vrana, S. R., Spence, E. L., & Lang, P. J. (1988). *The Startle Probe Response : A New Measure of Emotion ?* *97*(4), 487–491.
9. Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1017/S0048577200990012>
10. Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1996). Probing picture perception: Activation and emotion. In *Psychophysiology* (Vol. 33, Issue 2,

- pp. 103–111). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb02114.x>
11. Henry, C., & Etain, B. (2010). New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Current Psychiatry Reports*, *12*(6), 505–511. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0156-0>
  12. Atzeni, T., Henry, C., Minois, I., Gard, S. S., Desage, A., Zanouy, L. L., & M'Bailara, K. (2013). From inhibition to activation, from emotional hyporeactivity to emotional hyperreactivity: Two pathways to discriminate mood in bipolar disorders. *Psychiatry Research*, *209*(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.10.008>
  13. Phillips, M. L., & Vieta, E. (2007). Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(4), 893–904. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm060>
  14. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, *68*(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
  15. Grande, I., Goikolea, J. M., de Dios, C., González-Pinto, A., Montes, J. M., Saiz-Ruiz, J., Prieto, E., & Vieta, E. (2013). Occupational disability in bipolar disorder: Analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(5), 403–411. <https://doi.org/10.1111/acps.12003>
  16. Plans, L., Barrot, C., Nieto, E., Rios, J., Schulze, T. G., Papiol, S., Mitjans, M., Vieta, E., & Benabarre, A. (2019). Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, *242*, 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054>
  17. Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., Cassidy, F., Sinyor, M., Azorin, J. M., Kessing, L. V., Ha, K., Goldstein, T., Weizman, A., Beautrais, A., Chou, Y. H., Diazgranados, N., Levitt, A. J., Zarate, C. A., Rihmer, Z., & Yatham, L. N. (2015). International Society for

- Bipolar Disorders Task Force on Suicide: Meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>
18. Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Montebovi, F., Campi, S., Dome, P., Duleba, T., Girardi, P., & Rihmer, Z. (2012). Suicidal behavior in bipolar disorder: Epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 143(1–3), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.041>
  19. Frye, M. A., Prieto, M. L., Bobo, W. V., Kung, S., Veldic, M., Alarcon, R. D., Moore, K. M., Choi, D. S., Biernacka, J. M., & Tye, S. J. (2014). Current landscape, unmet needs, and future directions for treatment of bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 169(S1), S17–S23. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(14\)70005-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(14)70005-9)
  20. Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spineli, L. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 378(9799), 1306–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60873-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60873-8)
  21. Kendall, T., Morriss, R., Mayo-Wilson, E., Marcus, E., Mavranouzouli, I., Braidwood, R., Byng, R., Cipriani, A., Garcia-Niño, K., Geddes, J., Hughes, K., James, A., John, C., Jones, S., Leggett, K., McDougall, T., Meyer, T., Paton, C., Schwannauer, M., ... Wilson, F. (2014). Assessment and management of bipolar disorder: Summary of updated NICE guidance. *BMJ (Online)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5673>
  22. Schoeyen, H. K., Kessler, U., Andreassen, O. A., Auestad, B. H., Bergsholm, P., Malt, U. F., Morken, G., Oedegaard, K. J., & Vaaler, A. (2015). Treatment-resistant bipolar depression: A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *American Journal of Psychiatry*, 172(1), 41–51. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111517>
  23. Taylor, D. M., Cornelius, V., Smith, L., & Young, A. H. (2014). Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: A

- multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 452–469. <https://doi.org/10.1111/acps.12343>
24. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
  25. Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., Gao, K., Miskowiak, K. W., & Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
  26. Berk, M. (2009). Neuroprogression: Pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. In *International Journal of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009498>
  27. Vieta, E., Reinares, M., & Rosa, A. R. (2011). Staging bipolar disorder. *Neurotoxicity Research*. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9197-8>
  28. Duffy, A. (2014). Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: Integrating the evidence. In *Canadian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/070674371405901208>
  29. Krüger, S., Alda, M., Young, L. T., Goldapple, K., Parikh, S., & Mayberg, H. S. (2006). Risk and resilience markers in bipolar disorder: Brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.257>
  30. Turecki, G., Grof, P., Grof, E., D'souza, V., Lebus, L., Marineau, C., Cavazzoni, P., Duffy, A., Bétard, C., Zvolský, P., Robertson, C., Brewer, C., Hudson, T. J., Rouleau, G. A., & Alda, M. (2001). Mapping susceptibility genes for bipolar disorder: A pharmacogenetic approach based on excellent response to lithium. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000888>
  31. Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S.,

- & Grof, P. (2014). The developmental trajectory of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126706>
32. Duffy, A., Alda, M., Milin, R., & Grof, P. (2007). A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: Is response associated with the clinical profile? *Canadian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/070674370705200606>
33. Duffy, A., Alda, M., Crawford, L., Milin, R., & Grof, P. (2007). The early manifestations of bipolar disorder: A longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00421.x>
34. Ekman, P., & Friesen, W. V. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*. <https://doi.org/10.1037/h0030377>
35. Öztürk, O., & Uluşahin, A. (2018). Mental Health and Disorders [Ruh Sağlığı ve Bozuklukları]. In *Nobel Tıp Kitabevleri*.
36. James, W. (1884). What is an emotion? *Mind*. Reprinted in *SW Porges, y MGH Coles (Eds.): Psychophysiology. Stroudsburg, Pal., Dowden, Hutchinson y Ross*.
37. Schachter, S., & Singer, J. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*. <https://doi.org/10.1037/h0046234>
38. Lang, P. J., & Bradley, M. M. (2010). Emotion and the motivational brain. *Biological Psychology*, 84(3), 437–450. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.10.007>
39. Lang, P. J. (1994). The motivational organization of emotion: Affect-reflex connections. In *Emotions: Essays on emotion theory*.
40. Rothbart, M. K. (1995). Development of individual differences in temperament. *Advances in Developmental Psychology, January 1981*, 3–51.
41. Gross, J. J., & Jazaieri, H. (2014). Emotion, emotion regulation, and psychopathology: an affective science perspective. *Clinical Psychological Science*, 2(4), 387–401. <https://doi.org/10.1177/2167702614536164>
42. Rosenberg, E. L. (1998). Levels of analysis and the organization of affect.

- Review of General Psychology*, 2(3), 247–270. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.2.3.247>
43. Nelson, B. D., Shankman, S. A., Olino, T. M., & Klein, D. N. (2011). Defining reactivity: How several methodological decisions can affect conclusions about emotional reactivity in psychopathology. *Cognition and Emotion*, 25(8), 1439–1459. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.551185>
  44. Bylsma, L. M., Morris, B. H., & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clinical Psychology Review*, 28(4), 676–691. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.10.001>
  45. Falkenberg, I., Kohn, N., Schoepker, R., & Habel, U. (2012). Mood induction in depressive patients: A comparative multidimensional approach. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030016>
  46. Houben, M., Van Den Noortgate, W., & Kuppens, P. (2015). The relation between short-term emotion dynamics and psychological well-being: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 141(4), 901–930. <https://doi.org/10.1037/a0038822>
  47. Waugh, C. E., & Koster, E. H. W. (2015). A resilience framework for promoting stable remission from depression. *Clinical Psychology Review*, 41, 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.05.004>
  48. Carthy, T., Horesh, N., Apter, A., & Gross, J. J. (2010). Patterns of emotional reactivity and regulation in children with anxiety disorders. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 32(1), 23–36. <https://doi.org/10.1007/s10862-009-9167-8>
  49. McLaughlin, K. A., Kubzansky, L. D., Dunn, E. C., Waldinger, R., Vaillant, G., & Koenen, K. C. (2010). Childhood social environment, emotional reactivity to stress, and mood and anxiety disorders across the life course. *Depression and Anxiety*, 27(12), 1087–1094. <https://doi.org/10.1002/da.20762>
  50. Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.627>
  51. Beck, A. T. (1976). Cognitive therapy and the emotional disorders.

INT.UNIV.PRESS,NEW

YORK.

<https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1977.31.4.633>

52. Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left Frontal Hypoactivation in Depression. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.535>
53. Gehricke, J. G., & Shapiro, D. (2000). Reduced facial expression and social context in major depression: Discrepancies between facial muscle activity and self-reported emotion. *Psychiatry Research*. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00168-2](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00168-2)
54. Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54(5), 515–528. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00171-9)
55. Green, M. J., Cahill, C. M., & Malhi, G. S. (2007). The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 103(1–3), 29–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.024>
56. Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2013). *Cognitive Reappraisal of Emotion : A Meta-Analysis of Human Neuroimaging Studies*. *Gross 1998*, 1–10. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>
57. Chen, H. H., Nicoletti, M. A., Hatch, J. P., Sassi, R. B., Axelson, D., Brambilla, P., Monkul, E. S., Keshavan, M. S., Ryan, N. D., Birmaher, B., & Soares, J. C. (2004). Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: A magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 363(1), 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.03.042>
58. Monkul, E. S., Malhi, G. S., & Soares, J. C. (2005). Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: Do they exist and do they progress? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(4), 222–226. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2005.01571.x>
59. Davis, R. C., Landis, C., & Hunt, W. A. (1941). The Startle Pattern. *The*



- American Journal of Psychology*. <https://doi.org/10.2307/1417815>
60. Brown, P., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Britton, T. C., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1991). New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/114.4.1891>
  61. Blumenthal, T., & Franklin, J. (2009). The startle eyeblink response. In *Methods in social neuroscience*.
  62. Grillon, C., & Baas, J. (2003). *A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry*. 114, 1557–1579. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00202-5)
  63. Funayama, E. S., Grillon, C., Davis, M., & Phelps, E. A. (2001). A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: Effects of unilateral temporal lobectomy. *Journal of Cognitive Neuroscience*. <https://doi.org/10.1162/08989290152541395>
  64. Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & LANG, P. J. (1991). Startle and Emotion: Lateral Acoustic Probes and the Bilateral Blink. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1991.tb02196.x>
  65. Cook, E. W., Hawk, L. W., Davis, T. L., & Stevenson, V. E. (1991). Affective Individual Differences and Startle Reflex Modulation. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.1.5>
  66. Lee, Y., López, D. E., Meloni, E. G., & Davis, M. (1996). A primary acoustic startle pathway: Obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-11-03775.1996>
  67. Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, 59(2), 107–128. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00098-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00098-7)
  68. Gómez-Nieto, R., de Horta-Júnior, J. de A. C., Castellano, O., Millian-Morell, L., Rubio, M. E., & López, D. E. (2014). Origin and function of short-latency inputs to the neural substrates underlying the acoustic startle reflex. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00216>
  69. Hitchcock, J., & Davis, M. (1986). Lesions of the Amygdala, but Not of the Cerebellum or Red Nucleus, Block Conditioned Fear as Measured With the Potentiated Startle Paradigm. *Behavioral Neuroscience*.

- <https://doi.org/10.1037/0735-7044.100.1.11>
70. Rosen, J. B., Hitchcock, J. M., Sananes, C. B., Miserendino, M. J. D., & Davis, M. (1991). A Direct Projection From the Central Nucleus of the Amygdala to the Acoustic Startle Pathway: Anterograde and Retrograde Tracing Studies. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.6.817>
  71. Hitchcock, J. M., & Davis, M. (1991). Efferent Pathway of the Amygdala Involved in Conditioned Fear as Measured With the Fear-Potentiated Startle Paradigm. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.6.826>
  72. Davis, M., Walker, D. L., Miles, L., & Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: Role of the extended amygdala in fear vs anxiety. In *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.109>
  73. Kuhn, M., Wendt, J., Sjouwerman, R., Büchel, C., Hamm, A., & Lonsdorf, T. B. (2020). The Neurofunctional Basis of Affective Startle Modulation in Humans: Evidence From Combined Facial Electromyography and Functional Magnetic Resonance Imaging. *Biological Psychiatry*, *87*(6), 548–558. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.028>
  74. Weike, A. I., Hamm, A. O., Schupp, H. T., Runge, U., Schroeder, H. W. S., & Kessler, C. (2005). Fear conditioning following unilateral temporal lobectomy: Dissociation of conditioned startle potentiation and autonomic learning. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2032-05.2005>
  75. Angrilli, A., Mauri, A., Palomba, D., Flor, H., Birbaumer, N., Sartori, G., & Di Paola, F. (1996). Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/119.6.1991>
  76. Pissioti, A., Frans, Ö., Fredrikson, M., Långström, B., & Flaten, M. A. (2002). The human startle reflex and pons activation: A regional cerebral blood flow study. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01870.x>
  77. Pissioti, A., Frans, Ö., Michelgård, Å., Appel, L., Långström, B., Flaten, M. A., & Fredrikson, M. (2003). Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: A PET study of fear. *European*

- Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02855.x>
78. Swerdlow, N. R., Eastvold, A., Karban, B., Ploum, Y., Stephany, N., Geyer, M. A., Cadenhead, K., & Auerbach, P. P. (2002). Dopamine agonist effects on startle and sensorimotor gating in normal male subjects: Time course studies. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1040-3>
79. Bell, R. L., Rodd, Z. A., Hsu, C. C., Lumeng, L., Murphy, J. M., & McBride, W. J. (2003). Amphetamine-modified acoustic startle responding and prepulse inhibition in adult and adolescent alcohol-preferring and -nonpreferring rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00069-8)
80. Farid, M., Martinez, Z. A., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (2000). Regulation of sensorimotor gating of the startle reflex by Serotonin 2A receptors: Ontogeny and strain differences. *Neuropsychopharmacology*, 23(6), 623–632. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00163-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00163-9)
81. Abduljawad, K. A. J., Langley, R. W., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2001). Effects of clonidine and diazepam on prepulse inhibition of the acoustic startle response and the N1/P2 auditory evoked potential in man. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/026988110101500402>
82. Hutchison, K. E., Niaura, R., & Swift, R. (2000). The effects of smoking high nicotine cigarettes on prepulse inhibition, startle latency, and subjective responses. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s002130000399>
83. Lehmann, J., Pryce, C. R., & Feldon, J. (1999). Sex differences in the acoustic startle response and prepulse inhibition in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00058-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00058-3)
84. Kofler, M., Müller, J., Reggiani, L., & Valls-Solé, J. (2001). Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Research*, 921(1–2), 206–210. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03120-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03120-1)
85. Vaillancourt, C., Cyr, M., Rochford, J., Boksa, P., & Di Paolo, T. (2002). Effects of ovariectomy and estradiol on acoustic startle responses in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00967-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00967-X)
86. Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I., & Bali, L. (1978).

- Prestimulus Effects on Human Startle Reflex in Normals and Schizophrenics. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1978.tb01390.x>
87. Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1987). Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.4.643>
  88. Braff, D. L., Grillon, C., & Geyer, M. A. (1992). Gating and Habituation of the Startle Reflex in Schizophrenic Patients. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820030038005>
  89. Geyer, M. A. (2006). The family of sensorimotor gating disorders: Comorbidities or diagnostic overlaps? *Neurotoxicity Research*. <https://doi.org/10.1007/BF03033358>
  90. Swerdlow, N. R., Light, G. A., Thomas, M. L., Sprock, J., Calkins, M. E., Green, M. F., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., Lazzeroni, L. C., Nuechterlein, K. H., Radant, A. D., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Stone, W. S., Sugar, C. A., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T., ... Braff, D. L. (2018). Deficient prepulse inhibition in schizophrenia in a multi-site cohort: Internal replication and extension. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.013>
  91. Meincke, U., Light, G. A., Geyer, M. A., Braff, D. L., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Sensitization and habituation of the acoustic startle reflex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.01.003>
  92. Dawson, M. E., Schell, A. M., Hazlett, E. A., Nuechterlein, K. H., & Filion, D. L. (2000). On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatry Research*. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00208-0](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00208-0)
  93. BRADLEY, M. M., CUTHBERT, B. N., & LANG, P. J. (1993). Pictures as prepulse: Attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02079.x>
  94. Mishra, M. V., Ray, S. B., & Srinivasan, N. (2017). Effect of emotions on temporal attention. In *Progress in Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2017.08.014>

95. Jim, E., Santos, J. L., Sánchez-Morla, E. M., Mateo, J., Aparicio, A., García-Jiménez, M. Á., Jiménez, E., & Santos, J. L. (2016). Prepulse inhibition in euthymic bipolar disorder patients in comparison with control subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *134*(4), 350–359. <https://doi.org/10.1111/acps.12604>
96. Giakoumaki, S. G., Roussos, P., Rogdaki, M., Karli, C., Bitsios, P., & Frangou, S. (2007). Evidence of disrupted prepulse inhibition in unaffected siblings of bipolar disorder patients. *Biological Psychiatry*, *62*(12), 1418–1422. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.002>
97. Gogos, A., Buuse, M. Van Den, Rossell, S., van den Buuse, M., & Rossell, S. (2009). Gender differences in prepulse inhibition (PPI) in bipolar disorder: Men have reduced PPI, women have increased PPI. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*(9), 1249–1259. <https://doi.org/10.1017/S1461145709000480>
98. Perry, W., Minassian, A., Feifel, D., & Braff, D. L. (2001). Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biological Psychiatry*, *50*(6), 418–424. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01184-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01184-2)
99. Campus, J., Barrett, S. L., Kelly, C., Watson, D. R., Bell, R., & King, D. J. (2005). Normal levels of prepulse inhibition in the euthymic phase of bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *35*(12), 1737–1746. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005702>
100. Rich, B. A., Vinton, D., Grillon, C., Bhangoo, R. K., & Leibenluft, E. (2005). An investigation of prepulse inhibition in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *7*(2), 198–203. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00183.x>
101. Carroll, C. A., Vohs, J. L., O'donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2007). Sensorimotor gating in manic and mixed episode bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *9*(3), 221–229. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00415.x>
102. Cadenhead, K. S., Swerdlow, N. R., Shafer, K. M., Diaz, M., & Braff, D. L. (2000). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder:

- Evidence of inhibitory deficits. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1660>
103. Bradley, M. M., Codispoti, M., & Lang, P. J. (2006). A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology*, *43*(5), 486–497. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2006.00412.x>
  104. Dichter, G. S., Tomarken, A. J., & Baucom, B. R. (2002). Startle modulation before, during and after exposure to emotional stimuli. *International Journal of Psychophysiology*. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00170-2](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00170-2)
  105. Brown, J. S., Kalish, H. I., & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*. <https://doi.org/10.1037/h0060166>
  106. Hamm, A. O., & Stark, R. (1993). Sensitization and aversive conditioning: Effects on the startle reflex and electrodermal responding. *Integrative Physiological and Behavioral Science*. <https://doi.org/10.1007/BF02691223>
  107. Grillon, C., & Davis, M. (1997). Fear-potentiated startle conditioning in humans: Explicit and contextual cue conditioning following paired versus unpaired training. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02389.x>
  108. Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, Attention, and the Startle Reflex. *Psychological Review*, *97*(3), 377–395. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.3.377>
  109. Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: Affect, activation, and action. In *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes*.
  110. Benning, S. D., Patrick, C. J., & Lang, A. R. (2004). Emotional modulation of the post-auricular reflex. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.00160.x>
  111. Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2004). Anteromedial Temporal Lobe Damage Blocks Startle Modulation by Fear and Disgust. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.429>
  112. Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Lang, P. J., Costa, V. D., & Versace, F. (2007). Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and

- medial prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00230.2007>
113. Hurlemann, R., Arndt, S., Schlaepfer, T. E., Reul, J., Maier, W., & Scheele, D. (2015). Diminished appetitive startle modulation following targeted inhibition of prefrontal cortex. *Scientific Reports*.  
<https://doi.org/10.1038/srep08954>
114. Boecker, L., & Pauli, P. (2019). Affective startle modulation and psychopathology: Implications for appetitive and defensive brain systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 103(November 2018), 230–266.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.019>
115. Cook, E. W., Davis, T. L., Hawk, L. W., Spence, E. L., & Gautier, C. H. (1992). Fearfulness and Startle Potentiation during Aversive Visual Stimuli. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1992.tb02038.x>
116. Vaidyanathan, U., Patrick, C. J., & Bernat, E. M. (2009). Startle reflex potentiation during aversive picture viewing as an indicator of trait fear. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00751.x>
117. McTeague, L. M., Lang, P. J., Laplante, M. C., Cuthbert, B. N., Shumen, J. R., & Bradley, M. M. (2010). Aversive Imagery in Posttraumatic Stress Disorder: Trauma Recurrence, Comorbidity, and Physiological Reactivity. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.023>
118. McTeague, L. M., & Lang, P. J. (2012). The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: From circumscribed fear to broad distress. *Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.1002/da.21891>
119. McTeague, L. M., Lang, P. J., Laplante, M. C., Cuthbert, B. N., Strauss, C. C., & Bradley, M. M. (2009). Fearful Imagery in Social Phobia: Generalization, Comorbidity, and Physiological Reactivity. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.023>
120. Taylor-Clift, A., Morris, B. H., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2011). Emotion-modulated startle in anxiety disorders is blunted by co-morbid depressive episodes. *Psychological Medicine*.  
<https://doi.org/10.1017/S003329171000036X>
121. Hazlett, E. A., Blair, N. J., Fernandez, N., Mascitelli, K., Perez-Rodriguez, M.

- M., New, A. S., Goetz, R. R., & Goodman, M. (2016). Startle amplitude during unpleasant pictures is greater in veterans with a history of multiple-suicide attempts and predicts a future suicide attempt. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/psyp.12698>
122. Altman, S. E., Campbell, M. L., Nelson, B. D., Faust, J. P., & Shankman, S. A. (2013). The relation between symptoms of bulimia nervosa and obsessive-compulsive disorder: A startle investigation. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/a0034487>
123. McTeague, L. M., Lang, P. J., Wangelin, B. C., Laplante, M. C., & Bradley, M. M. (2012). Defensive mobilization in specific phobia: Fear specificity, negative affectivity, and diagnostic prominence. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.012>
124. Herpertz, S. C., Schwenger, U. B., Kunert, H. J., Lukas, G., Gretzer, U., Nutzmann, J., Schuerkens, A., & Sass, H. (2000). Emotional responses in patients with borderline as compared with avoidant personality disorder. *Journal of Personality Disorders*. <https://doi.org/10.1521/pedi.2000.14.4.339>
125. Vitale, J. E., & Newman, J. P. (2012). Affective startle modulation in incarcerated women with borderline personality disorder features. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. <https://doi.org/10.1037/a0025554>
126. Limberg, A., Barnow, S., Freyberger, H. J., & Hamm, A. O. (2011). Emotional vulnerability in borderline personality disorder is cue specific and modulated by traumatization. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.024>
127. Levenston, G. K., Patrick, C. J., Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). The psychopath as observer: Emotion and attention in picture processing. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.3.373>
128. Patrick, C. J., Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1993). Emotion in the Criminal Psychopath: Startle Reflex Modulation. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.102.1.82>
129. de Jong, P., & Merckelbach, H. (1991). Covariation bias and electrodermal responding in spider phobics before and after behavioural treatment.



- Behaviour Research and Therapy*. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(91\)90065-B](https://doi.org/10.1016/0005-7967(91)90065-B)
130. Vrana, S. R., Constantine, J. A., & Westman, J. S. (1992). Startle reflex modification as an outcome measure in the treatment of phobia: Two case studies. *Behavioral Assessment*.
  131. Giakoumaki, S. G., Bitsios, P., Frangou, S., Roussos, P., Aasen, I., Galea, A., & Kumari, V. (2010). Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Psychophysiology*, *47*(4), 659–668. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.00977.x>
  132. Forbes, E. E., Miller, A., Cohn, J. F., Fox, N. A., & Kovacs, M. (2005). Affect-modulated startle in adults with childhood-onset depression: Relations to bipolar course and number of lifetime depressive episodes. *Psychiatry Research*, *134*(1), 11–25. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.01.001>
  133. M'bailara, K., Demotes-Mainard, J., Swendsen, J. J., Mathieu, F., Leboyer, M., Henry, C., Bailara, M. Ö. K., Swendsen, J. J., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2009). Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, *11*(1), 63–69. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00656.x>
  134. Weike, A. I., Bauer, U., & Hamm, A. O. (2000). Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00229-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00229-2)
  135. Hasenkamp, W., Epstein, M. P., Green, A., Wilcox, L., Boshoven, W., Lewison, B., & Duncan, E. (2010). Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Research*, *178*(2), 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.11.012>
  136. Ludewig, K., Geyer, M. A., Etzensberger, M., & Vollenweider, F. X. (2002). Stability of the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and habituation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00198-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00198-0)
  137. K., C., J., A., C., B., T., C., B.A., C., D.H., M., T., M., D., P., L.J., S., M., T., & E., W. (2013). Startle latency and magnitude predict clinical outcome in the

- psychosis prodrome: Findings from the north american prodromal longitudinal study (NAPLS). *Neuropsychopharmacology*.
138. Schwingenschuh, P., Katschnig, P., Edwards, M. J., Teo, J. T. H., Korlipara, L. V. P., Rothwell, J. C., & Bhatia, K. P. (2011). The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c3074>
139. First, B., Williams, B. W., Karg, S., & Spitzer, L. (2016). User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. *User's Guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® Disorders: Clinical Version*.
140. ELBİR, M., Topbaş, Ö. A. L. P., BAYAD, S., Kocabaş, T., TOPAK, O. Z., ÇETİN, Ş., ÖZDEL, O., ATEŞÇİ, F., & AYDEMİR, Ö. (2019). DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 30(1), 51–56.
141. Guy, W. (1976). ECDEU Assessment manual for Psuchopharmacology Revised: Clinical Global Impression. *Nimh*.
142. Akdemir, A., Türkçapar, M. H., Örsel, S. D., Demirergi, N., Dag, I., & Özbay, M. H. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive Psychiatry*. <https://doi.org/10.1053/comp.2001.19756>
143. Hamilton, M. (1959). Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *Journal of Medicine (Cincinnati)*. <https://doi.org/10.1145/363332.363339>
144. Yazici, Kazim; Demir, Basaran; Tanriverdi, Nilgun; Karaagaoglu, Ergun; Yolac, P. (1998). *Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater Reliabilty and Validity Study*. Turkish Journal of Psychiatry.
145. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
146. Hisli, N. (1988). Beck Depresyon Envanteri'nin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma. In *Psikoloji Dergisi*.
147. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating

- scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
148. Karadağ, F., Oral, T., Yalçın, F. A., & Erten, E. (2002). Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry*.
149. Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2010). Affect and the Startle Reflex. In *Startle Modification*. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511665523.010>
150. Duncan, E., Madonick, S., Chakravorty, S., Parwani, A., Szilagy, S., Efferen, T., Gonzenbach, S., Angrist, B., & Rotrosen, J. (2001). Effects of smoking on acoustic startle and prepulse inhibition in humans. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s002130100719>
151. Rissling, A. J., Dawson, M. E., Schell, A. M., & Nuechterlein, K. H. (2007). Effects of cigarette smoking on prepulse inhibition, its attentional modulation, and vigilance performance. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00528.x>
152. Greenstein, J. E., & Kassel, J. D. (2010). The effects of smoking on selective attention as measured by startle reflex, skin conductance, and heart rate responses to auditory startle stimuli. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00882.x>
153. Preller, K. H., Wagner, M., Sulzbach, C., Hoenig, K., Neubauer, J., Franke, P. E., Petrovsky, N., Frommann, I., Rehme, A. K., & Quednow, B. B. (2013). Sustained incentive value of heroin-related cues in short- and long-term abstinent heroin users. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.007>
154. Mucha, R. F., Geier, A., Stuhlinger, M., & Mundle, G. (2000). Appetitive effects of drug cues modelled by pictures of the intake ritual: Generality of cue-modulated startle examined with inpatient alcoholics. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s002130000508>
155. Blumenthal, T. D., Avendano, A., & Berg, W. K. (1987). The startle response and auditory temporal summation in neonates. *Journal of Experimental Child Psychology*. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(87\)90022-1](https://doi.org/10.1016/0022-0965(87)90022-1)

156. Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9)
157. Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: Covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(99\)00044-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(99)00044-7)
158. Robinson, M. D., & Clore, G. L. (2002). Belief and feeling: Evidence for an accessibility model of emotional self-report. *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.6.934>
159. Sen, Z. D., Temucin, C. M., Basar, K., Ulug, B. D., Gokcen, O., Ozer, S., Diclenu, B., Onur, U., & Suzan, G. (2019). Alteration of the affective modulation of the startle reflex during antidepressant treatment. *Psychophysiology*, *56*(July 2018), 1–14. <https://doi.org/10.1111/psyp.13286>
160. Fargotstein, M., Hasenkamp, W., Gross, R., Cuthbert, B., Green, A., Swails, L., Lewison, B., Boshoven, W., Keyes, M., & Duncan, E. (2017). The effect of antipsychotic medications on acoustic startle latency in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *198*, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.030>

## 8. EKLER

### EK-1. Görüşme Formu

#### KLİNİK BİLGİ FORMU

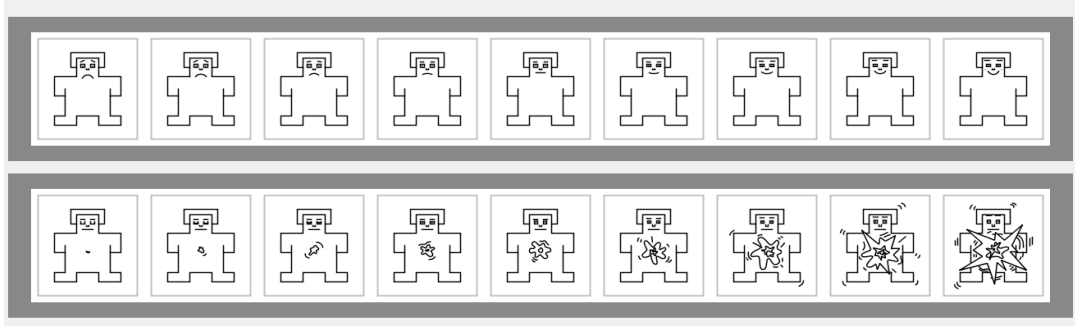
1. Hasta kodu:
2. Ana tanı:
3. Ek tanıları:
4. Yaş:
5. Cinsiyet: 1. Erkek: 1.Kadın:
6. Doğum yeri:
7. Medeni durum: 1.Bekar: 2.Evli: 3.Boşanmış: 4.Dul:  
5.Diğer:
8. Eğitim süresi(yıl):
9. Eğitim düzeyi:1.Okur-yazar değil: 2.Okur-yazar: 3.İlköğretim:  
4. Lise: 5.Yüksekokul/üniversite:
10. Meslek:1.Çalışıyor: 2.İşsiz: 3.Ev kadını: 4.Öğrenci: 5.Emekli:  
6.Diğer:
11. Çalışma durumu: 1.Çalışıyor: 2. Çalışmıyor:
12. Ailede psikiyatrik hastalık: 0.Yok: 1.Var:
13. Ailede psikiyatrik hastalık varsa tanısı:
14. Ailede psikoz spektrumu tanısı: 0.Yok: 1.Var:
15. Ailede duygudurum bozukluğu tanısı: 0.Yok: 1.Var:
16. Ailede duygudurum bozukluğu var ise kaç kişide: ..... 0. Bir 1. Birden fazla
17. Ailede psikiyatrik hastalık varsa kullanılan ilaçlar:
18. Ailede bipolar bozukluk var ise fayda görülen ilaç:
19. Ailede lityum tedavi yanıtı: 0.Yok: 1.Var:
20. Ailede özkıyım girişimi:0.Yok: 1.Var:
21. Sigara kullanımı: 0.Yok: 1.Var, Paket/gün:
22. Alkol kullanımı: 0.Yok: 1.Var:
23. Madde Kullanımı: 0.Yok: 1.Var:
24. Patolojik olarak saptanan laboratuvar, görüntüleme tetkikleri ve diğer tetkikler:

25. Kronik, takip ve tedavi gerektiren bedensel hastalık: 0.Yok: 1.Var:
26. Nörolojik hastalık:0.Yok: 1.Var:  
 Vasküler Risk Faktörleri Var mı? Yok: Var:  
 Hipertansiyon: Diyabetes Mellitus: Metabolik Sendrom:  
 Hiperlipidemi: Myokard İnfaktüsü: Kr. Sigara Kullanımı:  
 Obezite:  
 İnme Öyküsü:
27. Kullanılan psikotrop dışı ilaçlar:
28. Hastalık başlangıç yaşı:
29. Hastalık başlangıcı ve ilaç kullanımına başlama arasında geçen süre:
30. Dönemler arası işlevsellik: 1.İyi: 2.Kötü:
31. İlk atağın türü: Mani: Depresyon:
32. İlk hastalık döneminin süresi:
33. Karma özellikli dönem sayısı: Mani dönemi sayısı:  
 Depresyon dönemi sayısı:
34. Mevsimsellik:
35. Psikotik belirtili dönem:
36. Hastalık süresi(Ay):.....( ne kadarını hasta olarak geçirdi?)
37. Tedavisiz izlenen süre(Ay):
38. Ruhsal bozukluk ek tanısı: 0.Yok: 1.Var:
39. Ruhsal hastalık nedeniyle yatış sayısı:
40. Hastaneye son yatış tarihi:
41. Toplam epizod sayısı:
42. Depresif epizod sayısı:
43. Manik/hipomanik epizod sayısı:
44. Hızlı döngülülük: 0.Yok: 1.Var:
45. Birinci ve ikinci hastalık dönemi arası süre:
46. İntihar girişimi öyküsü: 0.Yok: 1.Var:
47. Kendine zarar verme davranışı:0.Yok: 1.Var:
48. Kullanılan Psikotrop İlaçlar: 1.Valproik asit: 2. Lityum: 3. Diğer:.....
49. Lityum dozu, kan düzeyi:
50. Valproik asit dozu, kan düzeyi:

51. Duygudurum düzenleyici(DDD) kullanırken hastalık dönemi:0.Yok: 1.Var:
52. DDD kullanırken hastalık dönemi var ise; Süresi:.....(Ay)  
Nöbet Sayısı:.....
53. Ek benzodiyazapın veya antipsikotik eklenmeyi gerektirecek hastalık dönemi  
0.Yok: 1.Var:
54. Duygudurum düzenleyici kombinasyonu gerektiren hastalık dönemi:  
0.Yok: 1.Var:
55. Lityuma tedavi yanıtı:  
Tam yanıt: Kısmi Yanıt: Yanıtsızlık:
56. Geçmiş tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları:

**EK-2. Self Assesment Manikin (SAM)**

Değerlik 9'a yaklaştıkça resmin içeriği olumlu, 1'e yaklaştıkça olumsuz olarak yorumlanırken, uyarıcılık 9'a yaklaştıkça resmin uyarıcılığı artmakta, 1'e yaklaştıkça azalmaktadır.





### EK-3. Beck Depresyon Envanteri

#### Yönerge

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh hali durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

1. a. Kendimi üzgün hissetmiyorum.  
b. Kendimi üzgün hissediyorum.  
c. Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.  
d. Öylesine üzgünüm ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. a. Gelecekte umutsuz değilim.  
b. Gelecek konusunda umutsuzum.  
c. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
d. Gelecekte beklediğim olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
3. a. Kendimi başarısız görmüyorum.  
b. Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.  
c. Geriye dönüp baktığımda, pek çok başarısızlıklarımın olduğunu görüyorum.  
d. Kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
4. a. Herşeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.  
b. Herşeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.  
c. Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.  
d. Beni doyuran hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı.
5. a. Kendimi suçlu hissetmiyorum.  
b. Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.  
c. Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.  
d. Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. a. Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.  
b. Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirmişim gibi duygular içindeyim.  
c. Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.  
d. Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
7. a. Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.  
b. Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.  
c. Kendimden hiç hoşlanmıyorum.  
d. Kendimden nefret ediyorum.
8. a. Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.  
b. Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.  
c. Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.  
d. Her kötü olayda kendimi suçluyorum.

9. a. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
 b. Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.  
 c. Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.  
 d. Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10. a. Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.  
 b. Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.  
 c. Şimdilerde her an ağlıyorum.  
 d. Eskiden ağlayabilirdim. Şimdilerde istesem de ağlayamıyorum.
11. a. Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.  
 b. Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.  
 c. Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.  
 d. Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
12. a. Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
 b. Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
 c. Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
 d. Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. a. Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.  
 b. Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.  
 c. Eskisine göre, karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
 d. Artık hiç karar veremiyorum.
14. a. Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum.  
 b. Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum.  
 c. Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.  
 d. Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. a. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
 b. Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.  
 c. Ne iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.  
 d. Hiç çalışamıyorum.
16. a. Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.  
 b. Şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.  
 c. Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.  
 d. Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. a. Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
 b. Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.  
 c. Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.  
 d. Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.

18. a. İştahım eskisinden pek farklı değil.  
b. İştahım eskisi kadar iyi değil.  
c. Şimdilerde iştahım epey kötü.  
d. Artık hiç iştahım yok.
19. a. Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
b. Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.  
c. Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.  
d. Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20. a. Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.  
b. Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntıları var.  
c. Ağrı, sızı gibi bu sıkıntıları beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.  
d. Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21. a. Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok.  
b. Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
c. Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.

#### EK-4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirilmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

##### 1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

##### 2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

##### 3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

##### 4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

##### 5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

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

#### **6) Konuşma hızı ve miktarı**

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

#### **7) Düşünce yapı bozukluğu**

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

#### **8) Düşünce içeriği**

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

#### **9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış**

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

#### **10) Dış görünüm**

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

#### **11) İçgörü**

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

## EK-5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

		Puan
<b>1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>3. GENİTAL SEMPTOMLAR</b>	(1-3)	<input type="checkbox"/>
<b>4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL</b>	(1-3)	<input type="checkbox"/>
<b>5. KİLO KAYBI</b>		
<b>A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN</b>	(1-4)	<input type="checkbox"/>
<b>B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ</b>	(1-4)	<input type="checkbox"/>
<b>6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)</b>	(1-3)	<input type="checkbox"/>
<b>7. UYKUSUZLUK (ORTA)</b>	(1-3)	<input type="checkbox"/>
<b>8. UYKUSUZLUK (GEÇ)</b>	(1-3)	<input type="checkbox"/>
<b>9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)</b>	(1-3)	<input type="checkbox"/>
<b>10. SUÇLULUK DUYGULARI</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>11. İNTİHAR</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>12. PSİŞİK KAYGI</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>13. SOMATİK KAYGI</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>14. HİPOKONDİRİ</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>15. İÇGÖRÜ</b>	(1-3)	<input type="checkbox"/>
<b>16. YAVAŞLAMA</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>17. AJİTASYON</b>	(1-5)	<input type="checkbox"/>

## EK-6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HARS)

**HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)***Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin*

	<b>Puan</b>
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
<b>TOPLAM PUAN:</b>	.....
<b>PSİŞİK (1,2,3,5,6)</b>	.....
<b>SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)</b>	.....

### EK-7. Klinik Global İzlenim Ölçeği

#### HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

#### DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

#### YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor



## EK-8. Onam Formları

### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Bipolar bozukluk ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Remisyonda Olan Bipolar Hastalar ile Hastalanmamış Kardeşlerinde Duygu Reaktivitesi ve İrkilme Yanıtının Duygu ile Değişimi” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bipolar bozukluk hastalarının çevrede gelişen olaylara duygusal tepkilerinin normalden farklı olduğu bilinmektedir. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, bipolar bozukluk hastaları ve kardeşlerinin çevreye verdikleri duygusal tepkilerinin sağlıklı bireylerden farklı olup olmadığını saptamak ve bipolar bozukluk hastaları ve ailelerinde bozukluğun daha yaygın görülüp görülme diğini değerlendirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’da gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmadan elde edilecek sonuçların ileride çalışılacak genetik çalışmalar için ışık tutacağını umuyoruz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Suzan Özer veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Ölçme ve değerlendirme esnasında laboratuvar ortamında gözünüzün etrafına bantlanan yüzeysel elektrotlar yardımı ile sizde olumlu ve olumsuz duygular uyandırmasını beklediğimiz resimlere tepkileriniz kaydedilecektir. Canınızı yakmayacak ve herhangi bir riski olmayan bu ölçüm yaklaşık 15 dakika sürecektir. Elektrofizyolojik ölçümler öncesinde klinik durumunuzu daha iyi anlamamıza yardımcı olacak bazı ölççekler doldurmanız istenecektir.

Kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Nilgün Oktar tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nilgün Oktar ve Prof. Dr. Suzan Özer’i 3051874 (iş) no’lu telefondan ve HÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:  
Tel.  
İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim  
Adı soyadı, unvanı:  
Adres:  
Tel.  
İmza:

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Kontrol Grubu, Kardeş Grubu)

(Hekimin Açıklaması)

Bipolar Bozukluk hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Remisyonda Olan Bipolar Hastalar ile Hastalanmamış Kardeşlerinde Duygu Reaktivitesi ve İrkilme Yanıtının Duygu ile Değişimi” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bipolar bozukluk hastalarının çevrede gelişen olaylara duygusal tepkilerinin normalden farklı olduğu bilinmektedir. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, bipolar bozukluk hastaları ve kardeşlerinin çevreye verdikleri duygusal tepkilerinin sağlıklı bireylerden farklı olup olmadığını saptamak ve bipolar bozukluk hastaları ve ailelerinde bozukluğun daha yaygın görülüp görülmediğini değerlendirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmadan elde edilecek sonuçların ileride çalışılacak genetik çalışmalar için ışık tutacağını umuyoruz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Suzan Özer veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Ölçme ve değerlendirme esnasında laboratuvar ortamında gözünüzün etrafına bantlanan yüzeysel elektrotlar yardımı ile sizde olumlu ve olumsuz duygular uyandırmasını beklediğimiz resimlere tepkileriniz kaydedilecektir. Canınızı yakmayacak ve herhangi bir riski olmayan bu ölçüm yaklaşık 15 dakika sürecektir. Elektrofizyolojik ölçümler öncesinde klinik durumunuzu daha iyi anlamamıza yardımcı olacak bazı ölçekler doldurmanız istenecektir.

Kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Nilgün Oktar tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nilgün Oktar ve Prof. Dr. Suzan Özer’i 3051874 (iş) no’lu telefonda ve HÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza: