

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖTİMİK DÖNEMDEKİ BİPOLAR I BOZUKLUK TANISI
ALMIŞ HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEV KAYBI VE
SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLERİN PSİKOSOSYAL
İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Tuba ÖCEK BAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Musa TOSUN

İstanbul 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Alaattin Duran' a; tez konumun seçilmesinden çalışmamın tamamlanmasına kadar geçen sürede büyük katkıları bulunan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Musa Tosun' a; asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. İbrahim Balcıoğlu ve Sayın Doç. Dr. Hacı Murat Emül' e ve kendilerinden pek çok şey öğrendiğim tüm hocalarıma;

Tezimin hazırlanma sürecindeki değerli katkıları için Dr. Cana Akşoy Poyraz ve tezimin istatistik değerlendirmelerini yapan Dr. Burç Çağrı Poyraz' a;

Meslek hayatımın ilk yıllarını paylaştığım, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına;

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen ailem ve sevgili eşim Dr. Alper Baş' a çok teşekkür ederim.

Dr. Tuba Öcek Baş

Ocak 2014- İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLOLAR	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı	4
2.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozuklukları	5
2.2.1. Yürütücü İşlevler	7
2.2.2. Bellek	9
2.2.3. Dikkat.....	10
2.2.4. Psikomotor Hız	11
2.2.5. Klinik Değişkenlerin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi.....	12
2.3. Silik Nörolojik Belirtiler.....	14
2.3.1. Bipolar Bozuklukta Silik Nörolojik Belirtiler	14
2.3.2. Silik Nörolojik Belirtiler ve Nörogörüntüleme Çalışmaları	16
2.3.3. Silik Nörolojik Belirtilerin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Bağlantısı	17
2.3.4. Silik Nörolojik Belirtiler ve Bilişsel İşlevler	19
2.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Psikososyal İşlevsellik Düzeyleri	21
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	23
3.1. Çalışma Evreni.....	23
3.1.1. Hastalar	23
3.1.2. Kontrol Grubu.....	24
3.2. Gereçler.....	24
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu	24
3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I).....	24
3.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	25
3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	25
3.2.5. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)	25

3.2.6. Nöropsikolojik Test Bataryasında Bulunan Testler.....	26
3.2.7. Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NDÖ).....	28
3.3. Değerlendirme	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler	31
4.2. Bilişsel testler.....	33
4.2.1. Bipolar I Bozukluk Tanılı Hasta Grubunda Bilişsel Testler ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler	35
4.3. Silik Nörolojik Belirtiler	36
4.3.1. Bipolar I Bozukluk Tanılı Hasta Grubunda Silik Nörolojik Belirtiler ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler	37
4.4. Bilişsel Testler ve Silik Nörolojik Belirtiler Arasındaki İlişkiler	38
4.5. İşlevsellik ile Bilişsel İşlevler ve Silik Nörolojik Belirtiler Arasındaki İlişkiler	40
4.6. İleri Analiz Sonuçları.....	40
5. TARTIŞMA	42
5.1. Bilişsel İşlev Bozuklukları, Silik Nörolojik Belirtiler ve İşlevsellik Arasındaki İlişki	42
5.2. Bilişsel İşlevler	46
5.3. Silik Nörolojik Belirtiler	49
5.4. Bilişsel İşlevler ve Silik Nörolojik Belirtiler Arasındaki İlişkiler	52
5.5. Çalışmanın Üstünlükleri ve Sınırlılıkları	54
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER.....	77
Ek 1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	77
Ek 2. Sözel Bellek Süreçleri Testi	78
Ek 3. Stroop Testi	79
Ek 4. İz Sürme Testi A ve B Formu	80
Ek 5. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu - Görsel Üretim Alt Testi.....	82
Ek 6. Silik Nörolojik Bulguları Değerlendirme Ölçeği	83
Ek 7. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu	93

TABLÖLAR

Tablo 1. Örneklemin sosyodemografik özellikleri	31
Tablo 2. Hastalara ait klinik özellikler.....	32
Tablo 3. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastaların kullandıkları ilaçlar	33
Tablo 4. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları açısından karşılaştırılması	34
Tablo 5. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun Stroop Testi sonuçları açısından karşılaştırılması	34
Tablo 6. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun İz Sürme Testi sonuçları açısından karşılaştırılması	35
Tablo 7. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun Görsel üretim alt testleri sonuçları açısından karşılaştırılması	35
Tablo 8. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun Nörolojik Değerlendirme Ölçeği puanları açısından karşılaştırılması	37
Tablo 9. Bellek testleri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki ilişkiler.....	38
Tablo 10. Yürütücü işlev testleri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki ilişkiler.....	39
Tablo 11. İkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları: Kötü işlevselliği tahmin eden değişkenlerin analizi	41

KISALTMALAR

DSM-IV-TR	: Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı Tekrar Gözden Geçirilmiş 4. Baskı
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
SNB	: Silik Nörolojik Belirtiler
NDÖ	: Nörolojik Değerlendirme Ölçeği
HAM- D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
KİDÖ	: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği
SCID-I	: DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SCID- NP	: DSM-III-R Eksen I Bozuklukları İçin yYapılandırılmış Klinik Görüşme-Sağlıklı Kişi Formu
DDD	: Duygudurum dengeleyici
AAP	: Atipik antipsikotik

ÖTİMİK DÖNEMDEKİ BİPOLAR I BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEV KAYBI VE SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLERİN PSİKOSOSYAL İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Bipolar bozuklukta klinik iyilik dönemleri olarak tanımlanan ötimi döneminde hastalığa ait kalıntı belirtiler ve bilişsel işlev bozukluklarının devam ettiği saptanmıştır. Hastaların ötimi döneminde de toplumsal çevre ile uyum, mesleki başarılar elde etme, gündelik işlerini tek başına yapabilme gibi psikososyal işlevselliğin çeşitli alanlarında zorluklar yaşadığı tespit edilmiş ve bu zorlukların kalıntı belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Daha çok şizofreni çalışmalarının ilgi odağında olan silik nörolojik belirtilerin de psikososyal işlevsellik ile ilişkisi bipolar bozukluk tanılı hastalarda araştırılmıştır. Bizim çalışmamızın amacı ötimi dönemindeki bipolar I bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlev kaybı, silik nörolojik belirti varlığı ve psikososyal işlevsellik düzeylerini değerlendirmek ve bu hastalarda işlevsellik düzeylerini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Araştırmamız bipolar I bozukluk tanısı alan ötimi dönemindeki hastalar (n= 60) ve sağlıklı kişiler (n= 41) üzerinde yürütüldü. İncelemede bilişsel işlevleri değerlendirmek için nöropsikolojik test bataryası, silik nörolojik belirtileri değerlendirmek için Nörolojik Değerlendirme Ölçeği, Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği kullanıldı.

Araştırmamızın sonucunda, bipolar I bozukluk tanısı alan ötimi dönemindeki hasta grubunda sözel bellek bozuklukları, silik nörolojik belirtiler ve işlevsellikte bozulma kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Silik nörolojik belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları arasındaki anlamlı ilişki şizofreni etyopatogenezinde rol alan ve bipolar bozuklukta da var olduğu düşünülen fronto-limbik ve fronto-subkortikal yollaklarda etkilenme olduğu görüşünü destekler nitelikteydi. Ayrıca sözel bellek bozuklukları, silik nörolojik belirtiler toplam puanı ve HAM-D puanları ile işlevsellik düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. İleri analizlerde işlevselliği öngören en önemli faktörlerin depresif belirtiler (tüm hastalarda HAM-D puanı < 8 altında olmasına rağmen) ve sözel öğrenme puanı olduğu saptandı. Hastalık dönemleri sonrasında eski işlevsellik düzeylerine geri dönemeyen bu hastalarda tedavi planlanırken klinik iyileşme yanında psikososyal işlevsellik düzeylerinin de iyileştirilmesi hedeflenmeli; işlevsellik düzeyinde bozulma ile en çok ilişkili olan kalıntı depresif belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları uygun farmakolojik ve psikoterapötik yöntemler kullanılarak düzeltilmeye çalışılmalıdır.

**COGNITIVE IMPAIRMENTS, NEUROLOGICAL SOFT SIGNS AND
PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING IN EUTHYMIC PATIENTS WITH
BIPOLAR I DISORDER**

ABSTRACT

Cognitive impairments and residual symptoms are observed even in euthymic periods, defined as the "wellness states" of bipolar disorder. Patients in euthymic states are observed having difficulties in psychosocial functioning like social adaptation, occupational performance, performing daily activities, and the relation between these functional difficulties and cognitive impairments and residual symptoms is started to be researched. Besides, neurological soft signs (NSS) that are mainly investigated in schizophrenia researchs, are tend to be investigated in bipolar disorder as NSS seems to be related to impairment of psychosocial functioning. The aim of this research is, evaluating the presence of cognitive impairment, NSS and level of psychosocial functioning in euthymic bipolar patients and defining the factors that effect the level of functioning in these patients.

This research was performed in euthymic bipolar I patients(n=60) and healthy controls (n=41). Neuropsychologic test battery to assess the cognitive performance, neurological evaluation scale to assess the NSS, Functioning Assessment Short Test, Hamilton Depression Evaluating Scale (HAM-D) and Young Mania Rating Scale were used in this research.

Verbal memory impairments, NSS and functional impairment were found to be more than healthy controls in euthymic patients with bipolar I disorder. The meaningful relationship between NSS and cognitive impairment points that, as defined in ethiopathogenesis in schizophrenia, impaired fronto-limbic and fronto-subcortical pathways are involved in bipolar disorder. Also, there was a meaningful relationship between verbal memory impairments, NSS total score and HAM-D scores and psychosocial functioning. In the regression analysis, depressive symptoms (despite the HAM-D scores are under 8 in all patients) and verbal learning measures were identified as significant potential predictors of functioning. In these patients who are not able to return to the level of functioning which they have before the disease even in the euthymic state, aiming functional recovery is so important in the treatment plan. Residual depressive symptoms and cognitive impairments are the most related factors with functioning and should be treated by pharmlological and psychological interventions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk tekrarlayan depresyon, mani, hipomani ve karma hastalık dönemleri ile seyreden, ataklar arası ötimik dönemlerin görüldüğü, yeti yitimine neden olan kronik bir bozukluktur (Angst ve ark., 2000; Işık ve ark., 2008). Bipolar bozuklukta belirtiler, tedavi cevabı, klinik gidiş ve sonlanış belirgin heterojenite ile seyreder. Şiddetli duygudurum ataklarına ek olarak değişken derecelerde psikotik belirtiler, nörobilişsel bozukluklar ve işlev kaybı da görülebilmektedir (Aminoff ve ark., 2013).

Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalar, hastalığın akut evresinde dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme, bellek ve psikomotor hız gibi birçok bilişsel alanda bozulma olduğunu göstermiştir (Martinez-Aran ve ark., 2000; Bearden ve ark., 2001; Quraishi ve ark., 2002). Yapılan birçok çalışmada ise ötimik dönem ile akut dönem arasında bilişsel işlev bozuklukları açısından önemli bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bilişsel işlev bozukluklarının ötimik dönemde de sürmesi bu dönemin klinik açıdan tam bir iyileşme dönemi olmadığını göstermektedir (Latalova ve ark., 2011).

Bipolar bozuklukta akut dönemlerde varolan bilişsel işlev bozukluklarının ötimik dönemde de sürdüğünün birçok araştırma ile kanıtlanması ve ayrıca bu kişilerin sağlıklı akrabalarında da varolması bu durumun bipolar bozukluk için bir endofenotip olabileceği konusunu gündeme getirmiştir (Glahn ve ark., 2004; Savitz ve ark., 2005; Robinson ve ark., 2006). Bipolar bozuklukta bilişsel endofenotip adaylarının araştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında (Bora ve ark., 2009); yanıt inhibisyonunda bozulmanın en göze çarpan endofenotip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca sözel bellek ve dikkati sürdürme bozukluklarının diğer endofenotip adayları olduğu vurgulanmıştır.

Son yıllarda psikiyatrik bozuklukların biyolojik temeline dönük çalışmaların değer kazanması ile bu bozukluklarda görülen nörolojik anormallikleri araştıran sistematik ve kontrollü çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Bu doğrultuda ilgi gören alanlardan biri de silik nörolojik belirtilerdir. Silik nörolojik belirtilerin çeşitli etkenlere göre değişiklik göstermeyen, hastalığa özgü özellikler olduğu varsayılmaktadır.

Çalışmalar bipolar bozuklukta bu belirtilerin varlığını onaylamaktadır (Goswami ve ark., 2006).

Ötmi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar ile yapılan çalışmalar silik nörolojik belirtilerin bu kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla bulunduğunu göstermiştir (Goswami ve ark., 2006; Goswami ve ark., 2007). Nörogörüntüleme çalışmalarında, lokalize defisit görülen ve bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceği düşünülen birçok nöroanatomik bölge silik nörolojik belirtilerle ilişkilendirilmiştir (Hui ve ark., 2009).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlevler, silik nörolojik belirtiler ve işlevsellik düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada silik nörolojik belirtiler ile yürütücü işlev bozuklukları arasında anlamlı ilişki bulunduğu ve bu durumun bipolar bozuklukta fronto-striatal ve talamik yollardaki anormalliklerle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Goswami ve ark., 2006). Aynı çalışmada hastalarda işlevsellik düzeylerinin kontrol grubuna göre daha kötü olduğu belirtilirken; işlevsellik düzeyleri ile SNB ve yürütücü işlev bozuklukları arasında anlamlı ilişki olduğu rapor edilmiştir.

Bipolar bozukluk seyrinde sosyal ve mesleki işlevsellik açısından sonuçlar genellikle kötüdür (Latalova ve ark., 2011). Dünya çapında bipolar bozukluk işlevsellikte azalmanın önde gelen on nedeni arasında sayılmaktadır (Lopez ve ark., 1998). Bir atak sonrası hastaların sadece % 40' ının eski işlevsellik düzeyine geri dönebildikleri bilinmektedir (Delbello ve ark., 2007).

Bipolar bozuklukta işlevsellik nörotisizm, depresif belirtiler, yaş, bozukluğun seyri (tek atak öyküsü, birden çok atak öyküsü, kronik kötüleşme ile seyretme), pozitif belirtiler ile ilgili içgörünün varlığı, ailede şizofreni öyküsünün olması, madde kötüye kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bununla birlikte bipolar bozuklukta görülen bilişsel bozuklukların işlevsellik üzerine ciddi etkileri olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (Latalova ve ark., 2011). Bu hastalarda işlevseliği öngören faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda en önemli faktörlerin sözel bellek bozuklukları ve subsendromal depresif belirtiler olduğu rapor edilmiştir (Martinez-Aran ve ark., 2007; Kauer-Sant'Anna ve ark., 2009).

Bu çalışmada amacımız tımı dönemindeki bipolar I bozukluk tanılı hastaların bilişsel işlevler, silik nörolojik belirtiler ve psikososyal işlevsellik düzeyleri açısından kontrol gurubu ile karşılaştırılması; bilişsel işlev bozuklukları, silik nörolojik belirtiler ve işlevsellik düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ve hastaların işlevsellik düzeylerine etki eden faktörlerin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı

Bipolar bozukluk tekrarlayan depresyon, mani, hipomani ve karma hastalık dönemleri ile seyreden, ataklar arası ötimik dönemlerin görüldüğü, yeti yitimine neden olan kronik bir bozukluktur (Angst ve ark., 2000; Işık ve ark., 2008).

Kraepelin zamanından beri psikoz-manyak-depresif (PMD) olarak bilinen bu hastalığa DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı) etkisi ile artık iki uçlu (bipolar) duygudurum bozukluğu denilmektedir (DSM-IV-TR). Bipolar bozukluk DSM-IV-TR' de bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. Akiskal (1995) ise 'Bipolar Spektrum' kavramını gündeme getirmiştir.

DSM-IV bipolar I bozukluğun yaşam boyu prevalansını %0,4 ve % 1,6 arasında belirtmektedir ve bipolar II için % 0,5 tahminini vermektedir. Çok daha geniş bipolar bozukluk tanımı kullanıldığında (hipomanik veya siklotimik çizgilere yakın mizaç instabilitesi dahil edildiğinde) en geniş spektrumlu bipolar bozuklukta prevalansın %5-7 tablosuna ulaştığı bildirilmiştir (MacKinnon ve ark., 2006).

Bipolar bozukluk etyolojisinde genetik bileşenin önemini vurgulayan çok sayıda aile ve ikiz çalışması bu bozuklukta kalıtsallık oranlarının oldukça yüksek olduğunu rapor etmiştir (Szczepankiewicz, 2013). Son yapılan ikiz çalışmalarında bipolar bozuklukta kalıtsallık oranı % 85 olarak tahmin edilmektedir (Bienvenu ve ark., 2011). Çok sayıda yatkınlık oluşturan gen ve çevresel risk faktörleri bipolar bozukluğun patogenezinde rol oynamaktadır. Ayrıca, bu çok sayıdaki genetik ve çevresel faktör, klinik fenotip heterojenitesine de katkıda bulunmaktadır (Szczepankiewicz, 2013).

Bipolar bozuklukta belirtiler, tedavi cevabı, klinik gidiş ve sonlanış belirgin heterojenite ile seyreder. Şiddetli duygudurum ataklarına ek olarak değişken derecelerde psikotik belirtiler, nörobilişsel bozukluklar ve işlev kaybı da görülebilmektedir (Aminoff ve ark., 2013). Hastalığın yıkıcı etkileri her atakla daha da belirginleşir (Zengin-Eroğlu ve ark., 2010). Bipolar bozuklukta belirtilerin başlangıçta daha hafif

olması ve yeterince net olmaması; ayrıca bu belirtilerin unipolar depresyon ve şizofreni gibi diğer bozukluklarda da görülmesi gibi nedenler doğru tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Bu kişilerin erken tanı alması, uygun tedavinin zamanında başlaması ve böylece atakların sıklığı ve şiddetini azaltabilmek için önemlidir (Heng ve ark., 2010).

Ataklar arasında bilişsel bozukluğun olmadığına farz edilmesi ve hastaların işlevselliklerinin görünürde normal olması, bipolar bozukluğun şizofreniye göre daha iyi gidişli bir bozukluk olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Bu nedenle bipolar bozukluk tanılı hastaların ataklar arası dönemdeki psikososyal durumları yeterince dikkate alınmamaktadır (Martinez-Aran ve ark., 2007). Ancak son çalışmalar bu hastalarda ötimi döneminde de psikososyal alanda önemli derecede bozulmalar olduğuna işaret etmektedir (Carlson ve ark., 1974; Tsuang ve ark., 1979a; Tohen ve ark., 1990; Goldberg ve ark., 1995; Strakowski ve ark., 1998; Keck ve ark., 1998; Tohen ve ark., 2000). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) yeti yitimine neden olan on tıbbi hastalık arasında bipolar bozukluğun altıncı sırada olduğunu açıklamıştır (Lopez ve ark., 1998). Bipolar bozuklukta işlevsellikte bozulmaya katkıda bulunan faktörlerden en önemlileri kalıcı subsendromal belirtiler ve nörobilişsel bozukluklardır (Sanchez- Moreno ve ark., 2009).

2.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozuklukları

Daha önce şizofreni ile ilgili yapılan araştırmalara sıkça konu olan bilişsel işlev bozuklukları, son yıllarda bipolar bozukluk çalışmalarının da odak noktası olmuştur. Bu ilginin gecikmesinin nedeni ötimi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel bozuklukların şizofreniye göre daha az şiddetli ve daha az aşık olmaları gerçeği olabilir (Latalova ve ark., 2011). Emil Kraepelin kalitatif açıdan şizofreni ve bipolar bozukluğun farklı olduğunu belirtmiş olmasına rağmen, aslında başlangıç ve ilerleyiş açısından farklı olan bu iki bozukluk için nöropsikolojik defisitler temel bir özelliktir (Vöhringer ve ark., 2013). Her iki bozuklukta da başlangıçtan itibaren bulunmasına rağmen şizofreniye kıyasla bipolar bozuklukta bilişsel bozukluklar duygudurum ataklarının sayı ve şiddeti ile ilişkili olarak ilerleyici tarzda kötüleşme ile seyreder (Robinson ve ark., 2006).

Bipolar bozuklukta bilişsel işlev bozukluklarının nörogelişimsel mi nörodejeneratif mi olduğu yönündeki araştırmaların sonuçları, çelişkili olsa da, nörogelişimsel modelden çok nörodejeneratif bir modelin varlığına işaret etmektedir (Godwin ve ark., 2008).

Bipolar bozukluğun şizofreniye göre daha selim bir hastalık olduğu görüşü nörobilişsel defisitlerin de daha hafif, geçici ve akut dönemlerle sınırlı olduğu varsayımını desteklemiştir (Balanza-Martinez ve ark., 2008). Akut evrede hastalarda dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme, bellek ve psikomotor hız gibi birçok bilişsel alanda bozulma olduğu birçok çalışma ile gösterilirken (Martinez-Aran ve ark., 2000; Bearden ve ark., 2001; Quraishi ve ark., 2002); son çalışmalar çoğu bilişsel bozukluğun ötimik dönemde de sürdüğünü (Clark ve ark., 2002; Martinez-Aran ve ark., 2004a) ve kronik hastalarda kalıcı olduğunu kanıtlamıştır (Balanza-Martinez ve ark., 2005).

Bu bağlamda nörobilişsel bozukluklar duruma özgü olmaktan çok bipolar bozukluğa ait karakteristik özellikler olarak değerlendirilmelidir (Vöhringer ve ark., 2013).

Robinson ve ark.'nın 2006 yılında yayınladıkları ötimik evrede bilişsel işlevleri araştıran çalışmaların metaanalizinde özellikle yürütücü işlevler ve sözel bellek olmak üzere bilişsel işlev bozukluklarının varlığına dair güçlü kanıtlar ortaya konmuştur.

Mani-hipoamani, depresyon ve ötimi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada üç hasta grubunun da bilişsel testlerde kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdikleri ve özellikle sözel bellek ve yürütücü işlevlerde etkilenme olduğu rapor edilmiştir (Martinez-Aran ve ark., 2004a).

Kesitsel ve boylamsal dizayna sahip prospektif bir çalışmada bipolar I bozukluk tanısı almış 25 hasta 30 ay süre ile izlenerek depresif, hipomani veya ötimi dönemlerinde nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Hastalardan 13'ü sadece tek bir dönemde, diğer 12 hasta ise 2 veya 3 dönemde (hipomanik, depresif, ötimik) değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçları 25 sağlıklı kontrolün test sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak depresif hastalarda tüm bilişsel alanlarda (yürütücü işlevler, bellek, dikkat ve motor); ötimik hastalarda sadece hatırlama; hipomanik

hastalarda ise yürütücü işlevler, bellek ve dikkat alanlarında bozulma olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında depresif hastaların bellek ve motor alanlarda, hipomanik hastaların ise sadece motor alanda ötimik hastalara göre daha fazla bozulma gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Malhi ve ark., 2007).

Yapılan diğer birçok çalışma ile bilişsel bozukluklar açısından ötimik dönem ile manik veya hipomanik dönem arasında önemli bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Bilişsel işlev bozukluklarının ötimik dönemde de sürmesi ötimik dönemin klinik açıdan bir tam iyileşme dönemi olmadığını göstermektedir (Latalova ve ark., 2011).

Bilişsel işlev bozukluklarının ötimi döneminde de varolması, ayrıca bu kişilerin sağlıklı akrabalarında da bulunması bu durumun bipolar bozukluk için endofenotip adayı olabileceği konusunu gündeme getirmiştir (Glahn ve ark., 2004; Savitz ve ark., 2005; Robinson ve ark., 2006). Finlandiya' da bipolar bozukluk görülen 52 aileden 110 kişinin dahil edildiği popülasyon temelli bir çalışma ile bazı nörobilişsel işlevlerin endofenotip olma için gerekli olan kalıtılabilirlik kriterini karşıladığı gösterilmiştir (Antila ve ark., 2007).

Bora ve ark.' nın 2009 yılında yayınladığı, bipolar bozuklukta bilişsel endofenotip adaylarını araştırdıkları metaanaliz çalışmasında yanıt inhibisyonunda bozulmanın en göze çarpan endofenotip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca sözel bellek ve dikkati sürdürme bozukluklarının diğer aday endofenotipler olduğu vurgulanmıştır. Bipolar bozukluk kliniğinde gözlenen ancak sağlıklı akrabalarda gösterilemeyen sözel işlem belleği, işlem hızı ve görsel bellekte bozulmanın bipolar bozukluğun genetik yatkınlığı ile ilişkili olmadığı kanaatine varılmıştır.

2.2.1. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler bilginin düzenlenmesi, öğrenilmiş bilginin kullanıma hazır hale getirilmesi, hazırlanmış bir davranışın durdurulması, aynı anda iki ya da daha fazla zihinsel işlevin yürütülebilmesi, yürütülen işlevlerin amaca uygunluğunun kontrol edilmesi gibi birçok işlemi içerir. Çoğunlukla bu işlevlerin başarılı olarak yürütülmesi, etkin işlem hızını, zamanda ve mekan boyutunda sıralamayı, planlamayı ve alternatif üretmeye yarayan bilişsel esnekliği de gerektirir (Öztürk, 2008). Yürütücü işlevlerin frontal lobun farklı bölgeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Stuss ve ark., 2000).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop, sözel akıcılık ve İz sürme B testi yürütücü işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan testler arasındadır.

Sözel akıcılık testi ve WKET dorsolateral prefrontal korteks aktivitesi ile ilişkili iken; iz sürme testi lateral prefrontal korteks aktivitesi, Stroop testi de ventral prefrontal korteks aktivitesi ile ilişkilidir (Stuss ve ark., 1998; Monchi ve ark., 2001; Blumberg ve ark., 2003a; Yochim ve ark., 2007).

Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışan bellek (working memory), bilişsel esneklik (cognitive flexibility), enterferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar bildirilmiştir (Bora ve ark., 2008). Yürütücü işlev bozuklukları, bipolar bozukluk tanılı hastaların prefrontal kortekslerindeki yapısal ve işlevsel bozuklukların yansıması olabilir (Robinson ve ark., 2006). Bu kişilerde prefrontal korteksin büyüklüğü veya hacminde farklılık olduğuna dair net bir kanıt olmasa da prefrontal kortekste belli bölgelerin hacminin ölçüldüğü az sayıda çalışmada dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste anormallikler olduğu saptanmıştır (Coffman ve ark., 1990; Drevets ve ark., 1997; Strakowski ve ark., 1999; Hirayasu ve ark., 1999; Brambilla ve ark., 2002; Lopez-Larson ve ark., 2002; Frangou ve ark., 2002).

Heng ve ark.'nın 2010 yılında yayınladığı gözden geçirme çalışmasında bipolar bozukluk tanılı hastalarda beyaz madde anormalliklerini araştıran difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarının çoğunda frontal ve prefrontal loblarda anormallik olduğu rapor edilmiştir.

Şizofreni ve bipolar I bozukluk tanısı alan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre yürütücü işlevlerde daha fazla bozulma görüldüğü ancak şizofreni hastalarında bu bozuklukların daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Altshuler ve ark., 2004).

Erol ve ark. (2013) bipolar I bozukluk tanılı hastalar, onların ebeveynleri ve sağlıklı kontrollerde yürütücü işlevleri değerlendirdikleri çalışmada hastalarda sözel akıcılık, iz sürme ve Stroop testlerinde bozulma görüldüğü; ebeveynlerinin ise iz sürme ve Stroop testlerinde kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediği rapor edilmiştir. Çalışma sonuçlarının ventral prefrontal yürütücü işlev bozukluklarının

bipolar bozukluk için ailesel yatkınlık oluşturduğu ve potansiyel endofenotip olabileceğine dair kanıt niteliğinde olduğu belirtilmiştir (Erol ve ark., 2013).

2.2.2. Bellek

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda iyilik döneminde saptanan en önemli bilişsel bozukluklardan biri sözel bellek bozukluğudur. Ayrıca bu hastalarda görsel bellek bozukluğu bildiren çalışmalar da vardır (Bearden ve ark., 2001; Cavanagh ve ark., 2002; Robinson ve ark., 2006).

Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamayla ilgili bellek türüdür. Prefrontal korteksin lateralleşmesi ile ilgili çalışmalar kelimelerin kodlanmasının sol prefrontal kortekste olduğunu göstermiştir (Floel ve ark., 2004). Sol temporal lobda yer alan sol hipokampuslar bilgiyi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarmada rol oynar. Sol temporal lob hasarının sözel belleği bozduğu bilinmektedir (Gleissner ve ark., 1998). Prefrontal korteks tabanlı kodlama stratejisi ile ilgili olarak COMT rs165599 genotipi ve sözel bellek ölçümleri arasında ilişki bulunmuştur (Burdick ve ark., 2007).

Sözel bellek için en sık kullanılan değerlendirme araçları Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test) ve Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi (California Verbal Learning Test)' dir. Ülkemizde de Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nden uyarlanan Sözel Bellek Süreçleri Testi kullanılmaktadır.

Ötimsi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalarda en çok etkilenen belleğin kısa süreli bellek olduğu ve anlık belleğin de sıklıkla bozulduğu gösterilmiştir (Goswami ve ark., 2006). Martinez-Aran ve ark. (2004a) depresyon, mani ve ötimsi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada üç hasta grubunda da kısa ve uzun süreli bellekte bozulmalar olduğunu rapor etmiştir. Ötimsi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar ve onların sağlıklı akrabalarını nöropsikolojik işlevler açısından değerlendiren bir metaanaliz çalışmasında hem hastaların hem de sağlıklı akrabalarının sözel belleğin 4 farklı alanında (öğrenme, anlık bellek, uzun süreli bellek, tanıma) bozulma gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır ve bu bozuklukların akut duygudurum ataklarından bağımsız olduğu vurgulanmıştır (Bora ve ark., 2009).

Robinson ve ark.'nın (2006) yayınladığı gözdengeçirme çalışmasında sözel bellek performansının hastalık özellikleri ile yakından ilişkili olduğu; manik atak sayısı, hastalık süresi ve hastane yatışlarının sözel bellek üzerine olumsuz etkisi olduğu belirtilmiştir.

Görsel bellek, daha önce görülen görsel uyarıcıları, biçim, ayrıntı, konum ya da diğer önemli özellikleriyle görsel olarak hatırlayabilme yetisidir (Budak, 2003). Soyut şekillerin kodlanması sağ prefrontal kortekstedir (Floel ve ark., 2004). Sağ temporal lob, yüzler ve soyut şekillerin kodlanması ve hatırlanması açısından büyük önem taşır (Gleissner ve ark., 1998).

Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil testi kullanılarak şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda görsel belleğin değerlendirildiği bir çalışmada üç grup arasında anlık ve gecikmeli görsel bellekte önemli farklılıklar bulunduğu; bipolar bozukluk hasta grubunun şizofreni ve kontrol grubu arasında bir performans sergilediği rapor edilmiştir (Sanchez-Morla ve ark., 2009).

Sözel ve görsel bellek bozuklukları sadece bipolar I bozuklukta değil bipolar II bozuklukta da görülmektedir (Ha ve ark., 2012). Bipolar bozukluk hastalarının sözel bellekle ilişkili olarak yaşadığı bilişsel zorluklar ötimi döneminde de süren, günlük işlevsellikte bozulmalara neden olan en önemli faktördür.

2.2.3. Dikkat

Dikkat, birçok alt bileşene sahip karmaşık bir nörobilişsel alandır. Tüm yüksek bilişsel beceriler için tam bir dikkat kapasitesi gereklidir.

Dikatin değerlendirilmesinde Stroop, Sürekli Performans Testi, WAIS düz sayı dizisi alt testi gibi testler kullanılmaktadır.

Dikkat dağınıklığı ve konsantrasyonda bozulma bipolar bozukluk tanılı hastalarda sık görülen belirtilerdir ve bu belirtilere psikomotor hız, öğrenme, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalar eşlik edebilir (Najt ve ark., 2005). Hastalar özellikle seçici dikkatte ve dikkati sürdürmede zorlanmaktadır (Doruk ve ark., 2006). Akut manik veya depresif dönemlerde dikkat bozuklukları beklenebilir olmasına karşın son çalışmalar ile ötimik dönemde de dikkat bozukluklarının sürdüğüne dair sonuçlar elde edilmiştir

(Martinez-Aran ve ark., 2000). Hastaların ötimi döneminde normal popülasyona oranla daha fazla dikkat bozukluğu göstermeleri dikkatteki bozulmanın bazı kısımlarının durumsal olsa da bir kısmının hastalığa ait karakteristik özellikler olabileceğini düşündürmektedir (Clark ve ark., 2004).

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında sürdürülebilir dikkatin bipolar bozukluk için potansiyel bir endofenotip olabileceğine dair kanıtlar sunulurken antipsikotik ilaçların sürdürülebilir dikkatteki bozulmaları arttırdığı da gösterilmiştir (Bora ve ark., 2009). Sürdürülebilir dikkatteki etkilenme bipolar bozukluğun erken dönemlerinde de var olmakla birlikte tekrarlanan ataklarla daha da belirgin hale gelmektedir (Clark ve ark., 2004).

Bora ve arkadaşlarının yayınladığı mani ve ötimi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, mani dönemindeki hastaların sürdürülebilir dikkatin üç bölümünde de (dikkat eksikliği, impulsivite, vijilans) bozulmalar gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada azalmış hedef saptama duyarlılığı ve yanıt zamanındaki tutarsızlığın bipolar bozukluk için yatkınlık belirteci aday olabileceği; mani döneminde daha belirgin olan impulsivite ve vijilans bozukluklarının ise durumsal özellikler olabileceği bildirilmiştir (Bora ve ark., 2006).

Clark ve ark. (2002) sürdürülebilir dikkat performansının artan manik atak sayısı ile kötüleştiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada Sürekli Performans Testinde hedef saptama güçlüğü (omiyon hatası) iyilik dönemindeki en belirgin bilişsel işlev bozukluğu olduğu vurgulanmıştır.

2.2.4. Psikomotor Hız

Psikomotor aktivite kaba motor aktivite, vücut hareketleri, konuşma ve motor yanıt hızı gibi birçok alanı kapsar (Faurholt-Jepsen ve ark., 2012).

Davranış ve emosyonun hemen hemen tüm alanlarında yavaşlama şeklinde görülen psikomotor değişiklikler depresyonda yaygın olarak görülmektedir. Konuşma hızında azalma, enerji azlığı, libido azalması ve anhedoniye içermektedir (Nelson ve ark., 1981). Psikomotor yavaşlama bipolar depresyonda unipolar depresyona göre daha belirgin bir özelliktir (Burdick ve ark., 2009).

Bipolar bozuklukta depresyon, hipomani ve mani dönemlerinde bilişsel yavaşlama tespit edilmiştir (Atagün ve ark., 2010). İşlem hızı ile hastalık süresi (Martinez-Aran ve ark., 2004a; Thompson ve ark., 2005) ve hastaneye yatış sayısı (Tham ve ark., 1997) arasında anlamlı ilişki tespit eden araştırmalar bulunmaktadır. Antipsikotik ilaç kullanımı da psikomotor yavaşlama ile ilişkilendirilmiştir (Bora ve ark., 2009). Tipik ve atipik antipsikotiklerin psikomotor aktivite üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur (Hughes ve ark., 1999; Morrens ve ark., 2007).

Bora ve ark.'nın (2009) yayınladığı metaanaliz çalışmasında bipolar bozukluk tanılı hastalarda psikomotor alanlarda bozulmalar olmasına karşın hastaların birinci derece akrabalarında bu alanın korunmuş olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç hastalarda görülen psikomotor yavaşlamaya genetik yatkınlık dışında etki eden başka faktörlerin de olduğuna işaret etmektedir.

Rakam sembol değişimi, İz Sürme, Stroop gibi testler işlem hızını ölçmek için kullanılabilecek testler arasındadır (Atagün ve ark., 2010).

2.2.5. Klinik Değişkenlerin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlevleri etkileyebilecek klinik değişkenlerin de aydınlatılması gerekliliği üzerinde durulmuştur. Geçirilen atak sayısı, atak süresinin uzunluğu ve hastaneye yatış sayısı gibi klinik değişkenlerin nöropsikolojik bozukluklar ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Robinson ve ark., 2006). Birçok çalışmada geçirilen manik atak sayısının bilişsel işlevler üzerindeki etkisine işaret edilmiştir (van Gorp ve ark., 1998; Cavanagh ve ark., 2002; Martinez-Aran ve ark., 2004; Zubietta ve ark., 2001). Ancak hastalık süresi ve atak sayısının bilişsel işlevler üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Gildengers ve ark., 2009; Delaloye ve ark., 2009; Burdick ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalar psikotik belirtilerin bilişsel işlevler üzerine olan olumsuz etkilerine işaret etmektedir. Bipolar I bozuklukta halüsinasyon ve hezeyanların yaşam boyu prevalansı % 50 ya da daha fazladır (Keck ve ark., 2003). Psikoz öyküsü olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda psikoz öyküsü olmayanlara göre yürütücü işlevler ve işlem belleğinde (uzamsal bellek dahil) daha fazla etkilenme olduğu gösterilmiştir

(Glahn ve ark., 2007). Martinez ve ark. (2004a ve b) sözel bellekte bozulmanın psikoz atak öyküsü olan hastalarda daha belirgin olduğunu rapor etmiştir.

Ancak bazı yazarlar bilişsel bozulmanın psikotik belirtilerden çok antipsikotik ilaçlar ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Donaldson ve ark., 2003). Klinik ve etik açıdan ilaç kullanmayan hasta grubu elde etmek zor olduğu için ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini tam anlamı ile incelemek zor olsa da genel olarak bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. Antipsikotik ve antidepresan ilaçların psikomotor performans ve çeşitli bilişsel alanlarda bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bora ve ark., 2009).

Bu bağlamda en çok araştırılan ilaç olan lityum ile ilgili birbirine zıt sonuçlar olsa da çalışmaların çoğunda lityumun sözel bellek üzerine olumsuz etkileri rapor edilmiştir (Engelsmann ve ark., 1988; Honig ve ark., 1999; Stip ve ark., 2000; Pachet ve ark., 2003).

Lityum monoterapisi ile tedavi edilen bipolar bozukluk tanılı hastaların izlendiği prospektif bir çalışmada sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin kontrol grubu ile benzer olduğu; iki yıl sonra yapılan değerlendirmede de puanların düşmediği bildirilmiştir ve bipolar bozuklukta görülen sözel öğrenme bozukluklarının polifarmasi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada hasta grubunda yürütücü işlevler ve işlem hızında etkilenme olduğu gösterilmiştir. Böylece lityum tedavisinin sözel işlevler üzerinde koruyucu etkisi olduğu; yürütücü işlevleri ise olumsuz etkilediği sonucuna varılabileceği belirtilmiştir (Mur ve ark., 2008). Lityum kullanan hastalardaki bilişsel bozuklukların klinik cevap ile ilişkili olabileceği hipotezinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada; lityum tedavisine cevap vermeyen hastalarda bilişsel bozukluğun daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Rybakowski ve ark., 2009).

İlaç kullanmayan hastalarla yapılan az sayıda çalışmadan biri olan Goswami ve ark.'nın (2009) çalışmasında bipolar I bozukluk tanısı almış ve ilaç kullanmayan 22 hasta ile sadece duygudurum dengeleyici ilaç kullanmakta olan 22 hasta nörobilişsel işlevler açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta iki grup arasında anlamlı fark görülmediği belirtilirken; çalışmaya sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmemesi bir kısıtlılık olarak rapor edilmiştir.

Subklinik belirtiler özellikle de eşikaltı depresyon nöropsikolojik performansı kötüleştiren bir diğer faktördür (Martinez-Aran ve ark., 2004b).

Klinik değişkenlerin bilişsel işlev bozuklukları üzerine etkisi incelendiğinde yürütücü işlev bozukluklarının sözel belleğe göre klinik değişkenlerle daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir (Robinson ve ark., 2006).

2.3. Silik Nörolojik Belirtiler

Son yıllarda psikiyatrik bozuklukların biyolojik temeline dönük çalışmaların değer kazanması ile bu bozukluklarda görülen nörolojik anormallikleri araştıran sistematik ve kontrollü çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Bu doğrultuda ilgi gören alanlardan biri de silik nörolojik belirtilerdir.

Silik nörolojik belirtiler (SNB) beynin belirli bir bölgesindeki bir bozukluğa bağlanamayan ya da bilinen bir nörolojik sendromun bir parçası olarak düşünülmeyen nörolojik anormallikler olarak tanımlanır (Heinrichs ve ark., 1988). Silik nörolojik belirtiler sıklıkla nöroanatomik lokalizasyon ile ilişkili alt gruplara ayrılarak incelenir. En yaygın kullanılan gruplar; duyuşsal bütünleştirme (parital lob ile ilişkili), motor koordinasyon (frontal lob ve serebellum ile ilişkili), karmaşık motor davranışların sıralanması (prefrontal korteks ile ilişkili) ve ilkel reflekslerdir (frontal lob ile ilişkili) (Bombin ve ark., 2005).

Daha çok şizofreni çalışmalarının odağında olan silik nörolojik belirtiler konusu bipolar bozuklukta daha az çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda şizofreniform bozukluk ve bipolar bozukluk gibi psikozun eşlik edebildiği afektif bozukluklarda da silik nörolojik belirtilerin görüldüğü rapor edilmiştir (Negash ve ark., 2004; Dazzan ve ark., 2008).

2.3.1. Bipolar Bozuklukta Silik Nörolojik Belirtiler

Bipolar bozuklukta silik nörolojik belirtilerin araştırıldığı çalışmalarda farklı test bataryalarının kullanılması ve hastaların farklı duygudurum dönemi içerisinde olması çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Yine de çalışmalar bipolar bozuklukta bu belirtilerin varlığını onaylamaktadır (Goswami ve ark., 2006).

Semptomatik hastalarda yapılan çalışmalarda manik (Mukherjee ve ark., 1984; Nasrallah ve ark., 1983) ve depresif ataklar (Mukherjee ve ark., 1984) sırasında silik nörolojik belirtiler gösterilmiştir. Ayrıca belirtilerin kötü klinik gidişli hastalarda daha belirgin olduğundan söz edilmiştir (Goswami ve ark., 1998). Ötimi döneminde de bu belirtilerin, sağlıklı kişilere kıyasla, hasta grubunda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Goswami ve ark., 2006; Goswami ve ark., 2007).

Nasrallah ve ark. (1983) 48 kronik şizofreni tanılı ve 28 manik dönemdeki hasta ile 29 sağlıklı kontrolü silik nörolojik belirtiler açısından karşılaştırdıkları çalışmada iki hasta grubu arasında önemli bir fark bulunmadığını; manik dönemdeki hastaların 11 maddede kontrol grubundan daha kötü performans sergilediğini rapor etmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında en önemli fark karmaşık motor davranışların sıralanması ile ilgili maddelerde gözlemlenmiştir.

Negash ve ark. (2004) semptomatik ve ötimik dönemdeki bipolar I bozukluk tanılı hastalar ile yaptıkları çalışma sonucunda iki hasta grubu arasında fark olmadığını; silik nörolojik belirtilerin hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğünü ve en belirgin farkın karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt ölçek puanlarında olduğunu rapor etmiştir. Aynı çalışmada ilaç kullanmayan hastaların daha fazla olması (%91.1) ilaçların silik nörolojik belirtilerin oluşmasında etkisi olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Ötimi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalarda silik nörolojik belirtileri, nörobilişsel performans ve işlevsellik düzeylerini inceleyen bir çalışmada (Goswami ve ark., 2006) hastalarda en çok görülen nörolojik bulguların emme ve yakalama refleksi ile glabellar tepki gibi frontal lob işlev bozukluğuna işaret eden ilkel refleksler olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca hasta grubunda yürütücü işlevlerde de önemli derecede bozulma gösterilmiştir. Nörobilişsel bozuklukların özellikle de yürütücü işlevlerdeki bozulmanın dorsolateral prefrontal korteks ile olan ilişkisi bilinmektedir (Thompson ve ark., 2005). MR görüntüleme yöntemi ile yapılan yapısal çalışmalar (Lopez-Larson ve ark., 2002) nörobilişsel bulgular ile uyumlu olarak belirli prefrontal bölgelerde önemli ölçüde gri madde azalması olduğunu rapor etmiştir. Bu bilgiler bipolar bozuklukta frontal lob tutulumunun iyi birer göstergesidir.

Zhao ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresyon tanılı hastaları silik nörolojik belirtiler açısından incelemiştir. Sonuçta şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastaların silik nörolojik belirti toplam puanları ve alt ölçek puanları major depresif tanılı hastalar ve kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Major depresif bozukluk tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında ise fark gösterilememiştir. Silik nörolojik belirtilerin özgüllüğü, nörogelişimsel bileşeni daha az olan major depresyon ile şizofreni ve bipolar bozukluğu ayırt etmede potansiyel fayda sağlamaktadır.

2.3.2. Silik Nörolojik Belirtiler ve Nörogörüntüleme Çalışmaları

Sinir sistemi yapılarının görüntülenmesi çalışmaları çoğunlukla şizofreni tanılı hastalar ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda silik nörolojik belirtiler, sulkus ya da ventriküllerin genişlemesi; frontal alanlar, serebellum, bazal gangliyonlar, talamus boyutlarında küçülmeler ve duyuşal-motor kortekste yapısal değişikliklerle bağlantılı bulunmuştur (Dazzan ve ark., 2002; Bottmer ve ark., 2005). Rubin ve ark. (1994) ilk atak şizofreni tanılı hastalar ile yaptıkları çalışmada bu hastalardaki silik nörolojik belirtilerin subkortikal bölgelerden çok kortikal bölgeler ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ayrıca nörolojik anormalliklerin fazla olduğu hastalarda beyin hacminde azalma, beyin yüzeyindeki sisterna ve sulkuslarda daha fazla beyin omurilik sıvısı bulunma, sağ sylvian fissür genişliğinde artma ve daha düşük temporal horn hacmi bulunması şeklinde bir eğilim olduğunu rapor etmişlerdir.

İlk atak psikotik bozukluk tanılı 77 hastada silik nörolojik belirtilerin nöral substratlarını yüksek çözünürlüklü MR ve voksel tabanlı metodlar ile inceleyen bir çalışma yüksek orandaki motor koordinasyon ve duyuşal bütünleştirme bulgularını putamen, globus pallidus ve talamusu içeren subkortikal yapılardaki gri madde azalması ile ilişkilendirmiştir. Aynı çalışmada duyuşal bütünleştirme bulgularının ayrıca presentral, superior temporal, orta temporal ve lingual girusları içeren serebral korteks alanlarındaki hacim azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bağlantıların ilaç etkisinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır (Dazzan ve ark., 2004).

Bottmer ve ark. (2005) ilk atak şizofreni, şizofreniform bozukluk ve şizoafektif bozukluk tanılı hastalarda sağ serebellar hemisferdeki hacim azalmasını artmış silik nörolojik belirti puanları ile ilişkili bulmuştur.

Voksel tabanlı morfometri yöntemini kullanan diğer bir çalışmada, ilk atak psikotik bozukluk tanılı hastalarda görülen nörolojik işlev bozuklukları ile talamus, dorsolateral prefrontal korteks ve serebellumdaki yapısal değişiklikler arasında ilişki bulunmuştur (Mouchet-Mages ve ark., 2011).

Dazzan ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada benzer ilişkilerin sağlıklı kişilerde de görüldüğünü; yüksek oranlardaki silik nörolojik belirtilerin inferior frontal girus, orta ve superior temporal girus ve anterior singulat girus hacmindeki azalma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

2.3.3. Silik Nörolojik Belirtilerin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile Bağlantısı

Silik nörolojik belirtilerin hastalığa özgü, çeşitli etkenlere göre değişiklik göstermeyen özellikler olduğu varsayılmaktadır. Buna göre bu belirtilerin sosyodemografik özelliklerden bağımsız olması beklenmektedir.

Yaş ve silik nörolojik belirti ilişkisini inceleyen şizofreni çalışmalarının çoğunda bir ilişki bulunamazken (Bombin ve ark., 2005) yeni çalışmaların bir bölümünde nörolojik bozukluğun yaşla arttığı gösterilmiştir (Compton ve ark., 2007; Dazzan ve ark., 2008). Goswami ve ark. (2007) ötimi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalarda silik nörolojik belirtilerin yaş ile ilişkisini araştırmıştır ve hastalarda yüksek oranda silik nörolojik belirti bulunduğunu ancak bu belirtilerin yaşla birlikte ilerleme göstermediğini rapor etmiştir.

Cinsiyetin silik nörolojik belirtileri etkilemediği sonucuna varan birçok araştırma bulunmaktadır (Bombin ve ark., 2005). Bir çalışmada, ailesinde şizofreni hastası bulunan kadın hastalarda silik nörolojik belirtilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Lane ve ark., 1996).

Birkaç çalışmada ırkın rolü üzerinde durulmuştur (Buchanan ile Heinrichs, 1989; Compton ve ark., 2007). Buchanan ile Heinrichs (1989) gerek hasta gerekse sağlıklı siyahlarda nörolojik belirtilerin beyazlarda olduğundan daha çok görüldüğünü tespit etmiştir. Keshavan ve ark. (2003) siyahlar ve öteki etnik gruplardan olan şizofreni tanılı hastaların duyuşal bütünleştirme işlevlerinin beyazlardan daha bozuk olduğunu

bildirmiştir. Buna karşılık Dean ve ark. (2007) ilk atakla başvuran beyaz, siyah ve öteki etnik azınlıklardan olan psikoz hastalarında ırkın silik nörolojik belirtileri etkilemediği sonucuna varmışlardır.

Öğrenim seviyesinin, sosyoekonomik durumun ve ırkın rolüne ilişkin çalışmalarda en çok üzerinde durulan unsur öğrenim seviyesidir. Kimi çalışmalarda öğrenim seviyesi ile nörolojik bozukluk arasında ters bir ilişki görüldüğü bildirilirken (Rossi ve ark., 1990; Mohr ve ark., 1996; Shibre ve ark., 2002; Whitty ve ark., 2006; Mechri ve ark., 2009) kimilerinde de hiçbir bağ bulunmamıştır (Gupta ve ark., 1995; Flashman ve ark., 1996). Yürütülen çalışmaların bir bölümünde, nörolojik bozukluğu hastanın ya da ailesinin sosyoekonomik seviyesine bağlayabilecek kanıtlar bulunmamıştır (Gupta ve ark., 1995; Mechri ve ark., 2009). Ancak, bir çalışmada sosyoekonomik seviye düştükçe hem silik hem de ana nörolojik belirtilerin arttığı bildirilmiştir (Griffiths ve ark., 1998a).

Bipolar I bozukluk tanılı hastalarda silik nörolojik belirtileri inceledikleri çalışmada Negash ve ark. (2004) yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, sosyoekonomik düzey, atak sayısı ve şiddeti ile silik nörolojik belirtiler arasında ilişki bulunmamasının, bu belirtilerin bozukluğun başlangıcından önce veya başlangıç döneminden itibaren bulunduğu görüşünü kuvvetlendirdiğini belirtmişlerdir.

Silik nörolojik belirtilerle hastalık başlangıç yaşı ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar da farklı sonuçlar sunmaktadır. Birçok çalışmada hastalık başlangıç yaşı ile silik nörolojik belirtilerin görülme sıklığı arasında bir bağlantı bulunmazken (Gupta ve ark., 1995; Ismail ve ark., 1998; Madsen ve ark., 1999; Mechri ve ark., 2009); bazı çalışmalarda erken yaşlarda başlayan şizofreninin sinir sisteminin gelişim süreciyle ilişkili anormalliklerle daha yakından ilişkili olduğu ve bu hastalarda silik nörolojik belirtilerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Flashmann ve ark., 1996).

Zhao ve ark. tarafından 2013 yılında yayınlanan, psikotrop ilaçların silik nörolojik belirtiler üzerine etkisini inceleyen çalışmada antipsikotik dozları ve nörolojik belirtiler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç literatürdeki diğer birçok çalışmanın sonucu ile uyumludur (Rossi ve ark., 1990; Gupta ve ark., 1995; Griffiths ve ark., 1998b; Flyckt ve ark., 1999; Compton ve ark., 2007). Aynı çalışmada duygudurum dengeleyici ilaçların motor koordinasyon bulgularını önemli derecede etkilemediği

gösterilmiştir. Bu ilaçların motor hareketlerin doğruluğundan çok motor hızı (Gualtieri ve ark., 2006) etkilemeleri mümkün gözükmemektedir. Silik nörolojik belirti testindeki birçok kriter hızdan çok motor hareketlerin tam yapılıp yapılmadığına odaklanmıştır ve bu bağlamda duygudurum dengeleyici ilaçlar ve silik nörolojik belirti düzeyi arasında ilişki olmaması sürpriz değildir (Zhao ve ark., 2013). Bir metaanaliz çalışmasında ise psikomotor bozuklukların sadece uzun dönem duygudurum dengeleyici ilaç kullanan hastalarda görüldüğü rapor edilmiştir (Wingo ve ark. 2009).

2.3.4. Silik Nörolojik Belirtiler ve Bilişsel İşlevler

Silik nörolojik belirtilerin bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve global bilişsel bozulmanın bir belirteci olduğu düşünülmektedir (Solanki ve ark., 2012). Nörogörüntüleme çalışmalarında, lokalize defisit görülen ve bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceği düşünülen birçok nöroanatomik bölge silik nörolojik belirtilerle ilişkilendirilmiştir (Hui ve ark., 2009).

Silik nörolojik belirtiler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğu şizofreni tanılı hastalar ile yürütülmüştür. Çalışmalar şizofreni tanılı hastalar (Arango ve ark., 1999; Sanders ve ark., 2004) ve onların aile bireylerinde (Sanders ve ark., 2006; Hyde ve ark., 2007) görülen bilişsel bozukluklar ile silik nörolojik belirtiler arasında ilişki olduğunu bulmuştur. Birkaç çalışma silik nörolojik belirtiler ve nörobilişsel işlevlerin altta yatan benzer mekanizmalar sonucunda geliştiğini ileri sürmektedir (Flashman ve ark., 1996; Wong ve ark., 1997).

Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı, şizofreni tanılı hastalarda zeka düzeyi düştükçe silik nörolojik belirtilerin arttığını tespit etmiştir (Mosher ve ark., 1971; Heinrichs ve ark., 1988; Mohr ve ark., 1996; Cuesta ve ark., 1996a ve b; Chen ve ark., 2003; Biswas ve ark., 2007; Hyde ve ark., 2007). Şizofreni geliştirme riski yüksek olan çocuklarda düşük zeka seviyesi ve artmış silik nörolojik belirti görüldüğü bildirilmiştir. Bu ilişki öğrenme bozukluğu olan çocuklar ve nörolojik bozuklukları olan kişiler gibi şizofreni spektrumu dışındaki durumlarda da görülmektedir (Chen ve ark., 2003). Bir gözden geçirme çalışmasında nörolojik anormalliklerin beyin işlevlerindeki erken dönem (pre/perinatal) bozuklukların sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (Bombin ve ark., 2005).

Şizofrenide silik nörolojik belirtiler ile bilişsel işlevler ve atipik antipsikotik ilaçların klinik etkinliği arasındaki ilişkiyi araştıran Das ve ark. (2004); başlangıçta çok az ya da hiç silik nörolojik belirti bulunmayan hastalarda, daha fazla nörolojik belirtileri olanlara kıyasla, altı aylık atipik antipsikotik ilaç tedavisi sonrası sözel akıcılık, psikomotor hız ve sözel bellek alanlarında daha fazla iyileşme olduğunu rapor etmiştir.

Çalışmalar şizofreni tanılı hastalarda ilkel refleksler ve sözel bellek arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Gabalda ve ark., 2008; Solanki ve ark., 2012). İlkel reflekslerin (Van Boxtel ve ark., 2006) ve epizodik belleğin (Wagner ve ark., 2002; Tuulio-Henriksson ve ark., 2002) frontal lob ile olan ilişkisi önceki çalışmalarla gösterilmiştir ve bu durum ilkel refleksler ve sözel bellek işlevleri arasındaki bağlantıyı açıklayabilir.

Motor koordinasyon bulguları ile bilişsel işlevler arasında da negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (Mohr ve ark., 1996; Solanki ve ark., 2012). Mohr ve ark. (1996) şizofreni tanılı hastalar ile yaptıkları çalışmalarında özellikle karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt ölçek puanları ile bilişsel işlevler arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir. Diğer bir çalışmada da motor bulgular ile özellikle işlem belleği arasında bağlantı olduğundan söz edilmiştir (Solanki ve ark., 2012). Motor bulguların frontal lob (Bombin ve ark., 2005) ve kaudat çekirdek (Keshavan ve ark., 2003; Janssen ve ark., 2009) ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı şekilde prefrontal korteks (Gur ve ark., 2007) ve kaudat çekirdeğin (Melrose ve ark., 2007) işlem belleğinden de sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalar ışığında frontal lob ve kaudat çekirdeğin motor bulgular ve işlem belleği ile ilişkili ana nörolojik yapılar olduğu varsayılabilir (Solanki ve ark., 2012).

Goswami ve ark. (2006) tarafından yayınlanan; bipolar bozukluk tanılı hastalarda silik nörolojik belirtiler, bilişsel işlev bozuklukları ve işlevsellik düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada silik nörolojik belirtiler ile yürütücü işlev bozuklukları arasında anlamlı ilişki olduğu rapor edilmiştir. Bu durumun bipolar bozuklukta var olduğu öne sürülen fronto-striatal ve talamik yollardaki anormalliklerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

2.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Psikososyal İşlevsellik Düzeyleri

Bipolar bozukluk seyrinde sosyal ve mesleki işlevsellik açısından sonuçlar genellikle kötüdür (Latalova ve ark., 2011). Bir atak sonrası hastaların sadece % 40' ının iyilik dönemlerindeki işlevsellik düzeyine geri dönebildikleri bilinmektedir (Delbello ve ark., 2007). Bipolar bozukluk dünya çapında işlevsellikte azalmanın önde gelen on nedeni arasında sayılmaktadır (Lopez ve ark., 1998).

Bir izlem çalışmasında bipolar bozukluk tanılı hastaların % 33' ünün işteki performanslarının düşük olduğu, % 24' ünün de mesleki anlamda yetersiz bulunduğu bildirilmiştir (Tsuang ve ark., 1979b). Bipolar bozukluk tanısı almış 148 hastanın beş yıl boyunca izlendiği bir takip çalışmasında ise sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında hasta grubunda iş ve gelir durumunda düşüş olduğu, psikososyal işlevselliklerinde de kötüleşme görüldüğü rapor edilmiştir (Coryell ve ark., 1993).

Bipolar bozuklukta işlevsellik nörotisizm, depresif belirtiler, yaş, bozukluğun seyri (tek atak öyküsü, birden çok atak öyküsü, kronik kötüleşme ile seyretme), pozitif belirtiler ile ilgili içgörünün varlığı, ailede şizofreni öyküsünün olması, madde kötüye kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bununla birlikte bipolar bozuklukta görülen bilişsel bozuklukların işlevsellik üzerine ciddi etkileri olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (Latalova ve ark., 2011). Son çalışmalarda bilişsel işlev bozuklukların da bipolar bozuklukta psikososyal işlevsellik üzerine etkisi vurgulanmıştır (Tohen ve ark., 2000; Zubietta ve ark., 2001; Martinez-Aran ve ark., 2002).

İşlevsellik düzeylerindeki kötüleşme mevcut duygudurum döneminden bağımsızdır ve ötimik dönemde bile nörobilişsel bozukluklarla birlikte mesleki performansta azalma ve yetersiz sosyal uğraşı şeklinde kendini gösterir (Latalova ve ark., 2011).

Ötimi dönemindeki bipolar I ve bipolar II bozukluk tanılı hastaların işlevsellik düzeyleri ile klinik değişkenler ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada (Martinez-Aran ve ark., 2007) hastalar düşük ve yüksek işlevsellik düzeyi gösterenler şeklinde gruplara ayrılmıştır. Sonuçta düşük işlevsellik düzeyi gösteren

grupta sözel bellek ve yürütücü işlev bozukluklarının yüksek işlevsellik düzeyi gösteren gruba göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bipolar bozuklukta işlevselliği öngören en önemli faktörün sözel bellek olduğu rapor edilmiştir.

Subsendromal depresif belirtilerin de birçok alanda işlevsellikte bozulmalar ve rekürrens ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Altshuler ve ark., 2006). Bir çalışmada subdepresif belirtilerin özellikle mesleki alanda olmak üzere tüm alanlarda işlevsellik ve bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Martinez-Aran ve ark., 2007). Diğer bir çalışmada da subsendromal manik veya hipomanik belirtilerin işlevsellik düzeyleri ile ilişkisi bulunmazken subsendromal depresif belirtiler işlevsellikte önemli derecede bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Judd ve ark., 2005).

İlk manik atak sonrası işlevsellik düzeylerini araştıran bir izlem çalışmasında 3. ayın sonunda hastaların işlevselliklerinde belirgin kötüleşme olduğu ancak devam eden takipler sonrası 6. ayda işlevsellik düzeylerinin 3. aya göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Bu durum belirtilerde iyileşmenin devam etmesi ve 6. ayda hastalığa ait daha az belirti olması ile açıklanmıştır. Tüm klinik değişkenler içinde sadece subsendromal depresif belirtilerin 6. ayın sonunda işlevsellik düzeylerini öngördüğü rapor edilmiştir. Çalışmanın sonucunda tek manik atak geçiren hastalarda dahi subsendromal depresif belirtilerin görülebileceği ve işlevselliği olumsuz yönde etkileyebileceği vurgulanmıştır (Kauer-Sant'Anna ve ark., 2009).

Bipolar bozuklukta işlevsellik ve yeti yitimini inceleyen bir gözdengeçirme çalışmasında bu hastalarda klinik dönemden bağımsız olarak mesleki ve sosyal alanlarda işlevsellikte bozulmalar olduğu belirtilerek, terapötik müdahalelerin klinik iyileşme ile birlikte işlevsellikte düzelmeyi de hedeflemesi gerektiği vurgulanmıştır (Sanchez-Morenove ark., 2009).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Çalışma Evreni

3.1.1. Hastalar

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ayaktan tedavi birimine başvuran; yapılan psikiyatrik muayenesinde DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre Bipolar I Bozukluk tanısı konmuş hastalar (n= 60) dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma ölçütleri aşağıdaki gibidir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Farklı iki psikiyatri uzmanı tarafından yapılan değerlendirme ile DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre Bipolar I Bozukluk tanısı almış olmak
2. 18-60 yaş arasında olmak
3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ve Young Mani Derecelendirme Ölçeğine göre remisyon döneminde olmak (HAM-D < 8, YMDÖ < 6); son 6 ayda atak geçirmemiş olmak
4. En az ilkokul mezunu olmak
5. Araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Son 6 ay içinde EKT (elektro-konvulsif terapi) yapılmış olması
2. Genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalık, zeka geriliği, epilepsi, organik bir beyin sendromu bulunması veya kafa travması geçirmiş olmak
3. Devam eden alkol ve/veya madde bağımlılığı öyküsü bulunması

3.1.2. Kontrol Grubu

Bu çalışmada kontrol grubu yaş, cinsiyet ve öğrenim seviyesi bakımından hasta grubuyla eşleştirilerek oluşturulmuştur. Kontrol grubuna ruhsal bir hastalık geçirmiş ya da ailesinde ruhsal hastalık öyküsü bulunan kişiler alınmamıştır. Kontrol grubuna DSM-IV-TR eksen I tanısı olmayan (SCID-NP' ye göre) ve genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalığı, zeka geriliği, epilepsisi, kafa travması öyküsü, organik beyin sendromu, devam eden alkol ve/veya madde bağımlılığı ya da istismarı olmayan kişiler dahil edilmiştir.

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu

Bu form hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla doldurulan görüşme formudur.

Ayrıca hastaların hastalık başlangıç yaşı, atak sayısı ve türü, ataklarda psikotik özellik bulunup bulunmadığı, hastaneye yatış sayısı, kullandığı ilaçlar, ailede eksen I tanısı olan kişilerin bulunup bulunmadığı, tıbbi hastalık öyküsü, tedavi cevabı ile ilgili bilgiler toplanmıştır. Kontrol grubunun da sosyodemografik özellikleri aynı görüşme çizelgesi ile kaydedilmiştir.

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I), major DSM-IV Eksen I tanılarının konulması için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. 1997 yılında DSM III-R tanı ölçütlerine uyarlanan testin DSM IV tanı ölçütlerine göre yeniden gözden geçirilmesi ile Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından oluşturulmuştur. Bu ölçek bir sosyodemografik veri kılavuzu ile başlar ve duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, alkol madde ile ilgili bozukluklar, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları ve uyum bozuklukları olmak üzere yedi tanı grubunu kapsar. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır. Türkçe uyarlama ve

güvenilirlik çalışması Çorapcıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Çorapcıoğlu ve ark., 1999).

3.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Depresyon belirti düzeyini ölçen, klinisyen tarafından uygulanan, toplam 17 sorudan oluşan bir ölçektir (Hamilton, 1960). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Akdemir ve ark., 1996). Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, cinsel istek, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Toplam 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif şiddette depresyonu, 16-28 arası orta şiddette depresyonu, 29 ve üzerinde puan ağır şiddette depresyonu göstermektedir.

3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Bu ölçek manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik olarak 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. On bir maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. Deneyimli bir klinisyen tarafından 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanmaktadır. Şiddetini derecelendirme ise son 48 saat içinde hastanın öznel kanaati ile bildirdiklerine ve klinisyenin görüşme sırasında hastanın davranışları ile ilgili gözlemlerine dayanmaktadır. Öncelikle klinisyenin görüşü önemlidir. Ancak daha sonraki yıllarda hastanın değerlendirilmesi için gereken sürenin bir haftaya kadar uzatılmasıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Karadağ ve ark. (2002) tarafından, Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye' de yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında; güvenilirlik analizleri sonucunda maddeler arasındaki içgüvenilirlik katsayısı (Cronbach alfa) 0.79 olarak bulunmuştur. Bu sonuç ölçeğin iç tutarlılığının olduğunu göstermektedir. İç tutarlılığa sahip olması, çalışmacılar arası güvenilirliğe, benzer ölçek geçerliğine sahip bir ölçek olduğu ve ülkemizde mani ile ilgili çalışmalarda güvenli bir şekilde kullanılabileceği sonucunu doğurmuştur.

3.2.5. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)

Bipolar bozuklukta işlevselliğin seri bir biçimde değerlendirilmesini sağlamak üzere Rosa ve ark. (2007) tarafından Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (Functioning Assessment Short Test) geliştirilmiştir. KİDÖ 24 maddeli, görüşmecinin

uyguladığı ve derecelendirme yaptığı bir ölçektir ve dörtlü Likert tipi değerlendirme sağlamaktadır (0=hiç zorlanma yok, 3=aşırı derecede zorlanma). Altı boyuttan oluşmaktadır: otonomi, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri. Yüksek puan kötü işlevselliği göstermektedir. Bipolar bozuklukta işlevselliğin değerlendirilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu ölçeğin Türkçe sürümünün bipolar bozukluk tanılı hastalarda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özdemir ve ark. (2012) tarafından yapılmıştır.

3.2.6. Nöropsikolojik Test Bataryasında Bulunan Testler

Sözel Bellek Süreçleri Testi

Öget Öktem tarafından (1992), Rey işitsel Sözel Öğrenme Testi'nden yararlanılarak geliştirilmiştir. Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşan bir liste deneğe okunarak, aklında kalan kelimeleri sırasına bakmadan söylemesi istenir. Aynı deneme 10 kez ya da tüm liste hatasız söyleninceye kadar tekrarlanır. Her seferinde deneğin cevapları kaydedilir. Kırk dakika sonra denekten aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir; bu geciktirilmiş kendiliğinden anımsama denemesidir. Deneğin hatırlayamadığı kelimeler için tanıyarak anımsama denemesi yapılır. Bu amaçla, her bir kelime, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ve sessel (fonetik) olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılmış olarak daha önce hazırlanmış bir liste deneğe gösterilerek (örnek olarak, listedeki “davul” kelimesinin yerine “duvar”, “davul” ve “zurna” kelimeleri gösterilerek) tanınması beklenir. Değerlendirmede aşağıdaki puanlar dikkate alınır:

Anlık Bellek Puanı: İlk denemede söylenen kelime sayısı

Öğrenme Puanı: Deneğin 10 denemenin tümünde söylediği doğru kelimelerin toplamı

En Yüksek Öğrenme Puanı: 10 denemenin sonuna kadar 15 kelimeyi öğrenemeyen denek hangi denemede en çok kelimeyi söylemişse bu kelime sayısı en yüksek öğrenme puanı olur.

Uzun Süreli Bellek Puanı: 40 dakika sonra deneğin hatırlayarak söylediği kelime sayısı

Tanıma Puanı: Deneğin hatırlayarak söyleyemediği kelimeler arasından doğru olarak tanıdığı kelime sayısı

Yanlış Puanı: Deneğin öğrenme denemelerinin tümünde söylediği yanlış kelime toplamı

Toplam puan: Uzun süreli bellek puanı ile tanıma puanının toplam değeri

Stroop Renk Kelime Testi

İlk kez J. R. Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok uyarlaması ortaya çıkmıştır. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesi değerlendirilir. Stroop Testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi en iyi değerlendiren testlerin başında gelir.

Günümüzde Stroop testinin, frontal lob işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır (Malloy ve ark., 1994). Testin Türkçe' de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Karakaş ve ark., 1997).

Dört kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testidir. Birinci aşamada birinci karttaki siyah-beyaz basılmış kelimelerin okunması, ikinci aşamada ikinci karttaki farklı renklerle basılmış renk isimlerinin okunması, üçüncü aşamada üçüncü karttaki renkli basılmış karelerin renginin söylenmesi, dördüncü aşamada farklı renklerle basılmış renk isimlerini içeren ikinci karttaki kelimelerin okunmayıp renklerinin söylenmesi istenir. Testin her aşamasında toplam süre, toplam hata sayısı ve toplam düzeltme sayısı kaydedilir. Değerlendirmede dördüncü aşama (kelimeleri okumayıp sadece renklerini söyleme) için kullanılan süreden ikinci aşama (renkli kelimeleri okuma) için kullanılan süre çıkartılır. Ortaya çıkan süre enterferans süresidir ve çalışmamızda süre farkı olarak belirtilmiştir. Yanlışlar ve spontan düzeltmeler de değerlendirmede dikkate alınır. Enterferans süresinin 60 saniyenin üzerinde olması patolojik kabul edilmiştir (Spreen ve ark., 1991).

İz Sürme Testi

İz sürme testleri dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, sebatlılık, cevap inhibisyonu ve enteleferansa yatkınlığı değerlendirmektedir. Testin A bölümünde numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sırayla ve kalemi kaldırmadan çizgilerle birleştirmesi istenir. Testin B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde daireler içerisinde hem harfler hem sayılar karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan her seferinde değişimli olarak sırasıyla bir harfi bir sayı ile birleştirmesi istenir (1-A-2-B gibi). Testlerin tamamlanma süreleri değerlendirmeye alınmıştır. Bu test, odaklanma ve sıralamayı tamamlamak için dikkati; görsel taramayı, iki seri arasında basit zihinsel kaydırmayı gerektirdiği için yürütücü işlevi ve psikomotor hızı değerlendiren bir testtir. A bölümü dikkat, psikomotor hız, görsel tarama ve sebatlılığı değerlendirir. B bölümü ise psikomotor hız yanında kategori değiştirme ve seçici dikkat gibi yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılır (Cangöz ve ark., 2009).

Görsel Üretim Alt Testi

Görsel belleğin değerlendirilmesi için kullanılan bu testte deneğe dört geometrik şeklin her biri sırası içinde 10' ar saniye süreyle gösterimin ardından deneğin şekli hatırladığı kadarıyla çizmesi istenmektedir. Deneğin doğru olarak anımsayıp çizdiği her bir unsur için belli puanlar verilir. Üç kartın bütününden alabileceği en yüksek puan 14' tür. Testin verilışinden 40 dakika sonra bunları tekrar anımsaması istenir. Eğer olgu kartların hepsini anımsayamazsa tanıyarak anımsama denemesine geçilir ve birbirine yakın şekiller arasından anımsamasını istediğimiz şekli seçmesi istenir. Bu yanıtlar arasından da tanıyarak anımsama puanı oluşturulur. İlk uygulama anlık hatırlama uygulamasıdır. Yaklaşık kırk dakika sonra denekten hatırlayabildiği kadarıyla şekilleri çizmesi istenir. Bu da deneğin uzun süreli hatırlama puanını oluşturur (Wechsler ve ark., 1945).

3.2.7. Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NDÖ)

Nörolojik değerlendirme ölçeğini (Neurological Evaluation Scale; NES) Buchanan ile Heinrichs 1989' da geliştirmiştir. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması henüz yapılmamıştır. Dört alt başlıktan ve 26 maddeden oluşan, klinisyenin

değerlendirdiği yapılandırılmış bir ölçektir. Her madde 0-2 arasında puanlanır (0= bozukluk yok, 1= hafif bozukluk, 2= belirgin bozukluk). Sadece emme ve snout refleksleri iki aşamalı (0= yok, 1= var) olarak kaydedilmiştir. Bu maddelerin 14 tanesi vücudun her iki yarısı için ayrı ayrı değerlendirilir.

1. Duyusal bütünleştirme: Söndürme, grafestezi, stereognosi, sağ sol karıştırma ve işitsel görsel bütünlük testlerinden oluşmaktadır.

2. Motor koordinasyon: Ardı sıra yürüyüş, hızlı değişen hareketler, başparmak opozisyonu ve parmak burun testlerinden oluşmaktadır.

3. Karmaşık motor hareketlerin sıralanması: Yumruk halka testi, yumruk-kenar-avuç içi testi, Ozeretski testi ve ritm tutma testi B' den oluşmaktadır.

4. Diğer testler: Romberg testi, taşma hareketleri, tremor, 5 dakikalık bellek, 10 dakikalık bellek, ritm tutma testi A, konverjans, bakışı sabit tutma güçlüğü, glabella refleksi, dudak uzatma refleksi, yakalama refleksi ve emme refleksinden oluşur.

3.3. Değerlendirme

Çalışmamıza katılmayı kabul eden deneklere, Eksen I bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I ve SCID-NP), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulandı. HAM-D puanı <8 ve YMDÖ puanı <6 olanlar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca silik nörolojik belirtileri değerlendirebilmek için Nörolojik Değerlendirme Ölçeği ve bilişsel işlevleri değerlendirebilmek için Sözel Bellek Süreçleri Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Görsel üretim alt testinden oluşan nöropsikolojik test bataryası aynı gün içerisinde uygulandı.

Çalışma grubuna alınan tüm hastalara ve kontrol grubunda yer alan kişilere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra onayları alındı. Çalışmamız, 07.05.2013 tarihinde toplanan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır.

İstatiksel Değerlendirme

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi; yaş dışındaki değişkenlerin normal dağılıma uygun olmadığı saptandı. Her bir değerlendirme parametresindeki değişim açısından gruplar arasında fark olup olmadığı, normal dağılım göstermeyen veri grupları için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için oranların karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönünün ve düzeyinin belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı olarak ortanca ve çeyrekler arası genişlik değerleri; kategorik değişkenler için yüzde değerleri hesaplandı. Hastaların işlevsellik düzeylerinin tahmin edilebilmesi amacı ile klinik ve bilişsel ölçütler ile silik nörolojik belirtilerin şiddeti kullanılarak binary (ikili) lojistik regresyon uygulandı. Basit korelasyon analizinde çok sayıda değişkenin karşılaştırılmış olması sebebi ile $p < 0.01$; diğer tüm karşılaştırmalarda ise $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Veriler bilgisayar ortamında SPSS 15 (SPSS Inc; Chicago; IL, ABD) programı kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Bipolar I Bozukluk tanısı konmuş 60 hasta (Grup-1) ve kontrol grubu olarak da herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan, birinci derece akrabaları arasında psikiyatrik tanı ve tedavi almış kimse bulunmayan 41 kişi (Grup-2) dahil edildi. Hasta ve sağlıklı kontrollere ait sosyodemografik veriler Tablo 1' de verilmektedir. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim yılı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak gruplar arasında medeni durum (bekar/evli/boşanmış) ve iş durumu (çalışıyor/çalışmıyor) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hastalar, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bekar (ki kare testi $\chi^2=8.3$, $df=2$, $p=0.02$) ve çalışmıyorlardı (ki kare testi $\chi^2=10.5$, $df=1$, $p=0.001$).

Tablo 1. Örneklemen sosyodemografik özellikleri

	Hastalar N=60	Kontroller N=41	İstatistik	P
Yaş	38.3 ± 9.5 ¹ (17-56)	36.7 ± 10.2 ¹ (18-57)	Z= -0.9 U= 1099	0.37
Cinsiyet N (%) Kadın Erkek	36 (60) 24 (40)	22 (53.7) 19 (46.3)	$\chi^2= 0.4$ df= 1	0.53
Eğitim	11 (5-11)	9 (5-11)	Z= -1.17 U= 1047	0.24
Çalışma durumu N (%) Çalışmıyor Çalışıyor Öğrenci Emekli	31 (51.7) 24 (40) 1 (1.7) 4 (6.7)	8 (19.5) 32 (78) 1 (2.4) -	$\chi^2=10.5$ df= 1	0.001 ²
Medeni durum N (%) Bekar Evli Boşanmış	23 (38.3) 28 (46.7) 9 (15)	10 (24.4) 30 (73.2) 1 (2.4)	$\chi^2= 8.3$ df= 2	0.02
HAM-D*	1 (0-2)	1 (0-2)	Z= -1.01 U= 1087	0.31
KİDÖ**	6 (1-17)	0	Z= -6.70 U= 299	.000

Veriler median ve çeyreklerarası genişlik olarak hesaplanmıştır (yaş hariç). ¹ Mean ve SD olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırmada Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanılmıştır. P <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. ² Değerlendirmede emekli 4 hasta çalışıyor grubuna dahil edilmiştir. Bir hastanın eğitim yılına ait bilgilere ulaşılamamıştır. * Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ** Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşları, atak sayıları, hastane yatış sayıları, son atak türü ve psikotik özellik gösterme durumları Tablo 2' de sunulmaktadır.

Tablo 2. Hastalara ait klinik özellikler

Klinik özellikler	Hastalar N=60
Hastalık başlangıç yaşı	22 (18-26)
Toplam atak sayısı	4 (3-5)
Manik atak sayısı	2 (1-4)
Depresif atak sayısı	1 (0-2)
Karma atak N (%)	
Yok	52 (86.7)
Bir karma atak	5 (8.3)
Hastane yatış sayısı	2 (1-3)
Son atak N (%)	
Depresyon	11 (18.3)
Mani	35 (58.3)
Psikotik özellik N (%)	
Var	43 (71,7)
Yok	15 (25)

Veriler median ve çeyreklerarası genişlik olarak hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve % olarak verilmiştir. 1 hastanın hastalık başlangıç yaşı, 1 hastanın toplam atak sayısı, 4 hastanın manik atak sayısı, 3 hastanın depresif atak sayısı, 3 hastanın karma atak sayısı, 2 hastanın psikotik özellik gösterme durumuna ait bilgilere ulaşılamamıştır.

Hastaların kullandıkları ilaç tedavileri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastaların kullandıkları ilaçlar

İlaç kombinasyonu	Bipolar N = 60 N (%)
Lityum	12 (20)
DDD	6 (10)
2' li DDD	1(1.7)
AAP	1 (1.7)
Lityum+ AAP ¹	18 (30)
Lityum+ DDD	2 (3.4)
DDD+AAP ²	11 (18.3)
Lityum+ DDD+ AAP ³	7 (11.7)
İlaç kullanımı yok	1 (1.7)

DDD: Duygudurum dengeleyici; AAP: Atipik antipsikotik.

Hastaların kullandıkları atipik antipsikotikler olanzapin, ketiapin, risperidon, aripiprazol, sülpirid; duygudurum dengeleyiciler valproik asit, karbamezapin ve lamotrijin idi.

Bir hastanın ilaç kullanımına ait bilgiye ulaşlamamıştır.

¹Bir hasta Lityum ve 2'li AAP kullanmaktaydı.

²8 hasta 1DDD ve bir AAP; 2 hasta 2' li DDD ve bir AAP; bir hasta 1 DDD ve 2'li AAP kullanmaktaydı.

³4 hasta Lityum, DDD ve AAP; 2 hasta Lityum, DDD ve 2'li AAP; bir hasta Lityum, 2'li DDD ve AAP kullanmaktaydı.

4.2. Bilişsel testler

Bipolar I bozukluk tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında sözel bellek işlevini değerlendirmek için Sözel Bellek Süreçleri Testi uygulandı. Anlık bellek, öğrenme, en yüksek öğrenme ve uzun süreli bellek parametreleri değerlendirildi. İki grup arasında anlık bellek açısından fark saptanmazken, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme ve uzun süreli bellek açısından anlamlı fark saptandı. Bu fark kontrol grubu lehine bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları açısından karşılaştırılması

	Hastalar N=60	Kontroller N=41	U	Z	P
Anlık bellek	5 (4-7)	6 (4-7)	1171	-.414	0,68
Öğrenme puanı	105 (91-114)	113 (104-120)	844	-2670	0,01
En yüksek öğrenme	13.5 (12-15)	14 (13-15)	888	-2446	0,01
Uzun süreli bellek	11 (8-14)	13 (11-14)	836	-2746	0,006

Veriler median ve çeyreklerarası genişlik olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırmada Mann-Whitney U kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bipolar I tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında Stroop testi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Stroop 1 tamamlama süresi ve enterferansı ölçen süre (stroop 1 ve 2 farkı) açısından iki grup arasında kontrol grubu lehine hafif bir fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun Stroop Testi sonuçları açısından karşılaştırılması

	Hastalar N=60	Kontroller N=41	İstatistik	P
Stroop-1 tamamlama süresi	31.5 (26.8-35.2)	29.33 (25.7-33.8)	Z=-1.45 U=1021	0.15
Stroop-1 düzeltme sayısı N (%) yok 1 düzeltme	50 (83.3) 10 (16.7)	35 (85.4) 6 (14.6)	$\chi^2=0.075$ df=1	0.78
Stroop-1 hata sayısı N (%) yok 1 hata	52 (86.7) 8 (13.3)	39 (95.1) 2 (4.9)	Fisher=0.19	
Stroop-2 tamamlama süresi	76 (64-93)	75 (63-95.7)	Z=-.044 U=1134	0,97
Stroop-2 düzeltme sayısı	2 (1-4)	3 (1-5)	Z=-1.018 U=1002	0,31
Stroop-2 hata sayısı	1 (0-2)	0 (0-1)	Z=-1.609 U=939	0,11
Stroop- 2 ve Stroop- 1 farkı	45.9 (33.7-60.9)	44.7 (37.2-64)	Z=-.572 U=1062	0,57

Veriler median ve çeyreklerarası genişlik olarak hesaplanmıştır (Stroop 1 düzeltme sayısı ve hata sayısı hariç).

Karşılaştırmada Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunda 3, kontrol grubunda ise 1 kişi Stroop 2 testini tamamlayamamıştır.

Bipolar I bozukluk tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında psikomotor hız ve dikkati sürdürebilmeyi değerlendirmek için İz Sürme Testi A ve B formları kullanıldı. B formu tamamlama süresi hasta grubunda hafif düzeyde yüksek olsa da hem A formu hem de B formu tamamlama süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun İz Sürme Testi sonuçları açısından karşılaştırılması

	Hastalar N=60	Kontroller N=41	U	Z	P
İz sürme- A formu süresi (sn)	46.7 (38.2-69)	49.3 (35-62)	1183	-.322	0,75
İz sürme- B formu süresi (sn)	123 (95-166)	115 (96.7-134.5)	968	-.991	0,32

Veriler median ve çeyreklerarası genişlik olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Hasta grubunda 5, kontrol grubunda ise 1 kişi İz Sürme testi B formunu tamamlayamamıştır.

Bipolar I bozukluk tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında Weschler Bellek Testi Görsel üretim alt testi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun Görsel üretim alt testleri sonuçları açısından karşılaştırılması

	Hastalar N=60	Kontroller N=41	U	Z	P
Görsel üretim	11 (7-13)	11 (9-13)	1061	-1182	0,24

Veriler median ve çeyreklerarası genişlik olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.2.1. Bipolar I Bozukluk Tanılı Hasta Grubunda Bilişsel Testler ile Sosyodemorafik ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler

Bipolar I Bozukluk tanısı alan hasta grubunda bilişsel test puanları ile cinsiyet, medeni durum ve çalışma durumu arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Hasta grubunda yaş ile Stroop 1 ($r_s = 0.336$; $p = 0.009$), Stroop 2 testleri ($r_s = 0.405$; $p = 0.002$) ve İz sürme testi B formu ($r_s = 0.490$; $p = 0.000$) tamamlama süreleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken; eğitim yılı ile anlık bellek ($r_s = 0.463$; $p = 0.000$),

öğrenme puanı ($r_s=0.499$; $p=0.000$), en yüksek öğrenme puanı ($r_s=0.508$; $p=0.000$), uzun süreli bellek ($r_s=0.493$; $p=0.000$) ve görsel bellek ($r_s=0.481$; $p=0.000$) arasında pozitif korelasyon; Stroop 2 testinde düzeltme ($r_s= -0.385$; $p=0.003$) ve hata sayıları ($r_s= -0.453$; $p=0.000$), İz sürme testi A formu ($r_s= -0.469$; $p=0.000$) ve B formu ($r_s= -0.557$; $p=0.000$) tamamlama süreleri arasında negatif korelasyon vardı.

Klinik özelliklerden **toplam atak sayısı** ile en yüksek öğrenme puanı ($r_s= -0.348$; $p=0.007$) arasında negatif korelasyon ve iz sürme testi A formu ($r_s=0.400$; $p=0.002$) arasında pozitif korelasyon gözlenirken; **manik atak sayısı** ile Stroop 1 testindeki düzeltme sayısı ($r_s=0.342$; $p=0.009$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Bilişsel test sonuçları ile hastalık başlangıç yaşı, depresif ve karma atak sayısı, hastane yatış sayısı, son atak türü ve ataklarda psikotik özellik bulunma durumu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

4.3. Silik Nörolojik Belirtiler

Gruplara göre Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NDÖ) puanları tablo 8' de gösterilmektedir.

NDÖ kullanılarak değerlendirilen silik nörolojik belirtiler (SNB), bu ölçeğe göre 4 temel alt gruba ayrılmakta olduğundan, benzer nörolojik işlevleri test eden itemlerden elde edilen puanlar alt alta toplanarak söz konusu alt gruplar için toplam puanlar hesap edildi. İstatistiksel analizde hem SNB toplam puanı; hem de alt gruplara ait toplam puanlar (yani SNB itemlerinden yukarıdaki şekilde türetilen 1) SNB duyuşal bütünleştirme, 2) SNB motor koordinasyon, 3) SNB karmaşık motor hareketlerin sıralanması ve 4) SNB 'diğer testler' puanları) kullanılmıştır. SNB toplam puanları Bipolar I bozukluk tanısı alan hasta grubunda (ortanca değer: 9) kontrol grubuna göre (ortanca değer: 7) yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca duyuşal bütünleştirme ve 'diğer testler' alt grupları açısından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu fark kontrol grubu lehineydi. Motor koordinasyon ve karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt grupları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 8. Bipolar I Bozukluk tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun Nörolojik Değerlendirme Ölçeği puanları açısından karşılaştırılması

	Hastalar N=60	Kontroller N=41	U	Z	P
SNB Toplam puanı	9 (7-14)	7 (5-9)	824	-2,81	0,01
Motor koordinasyon	0 (0-1)	0 (0-1)	1037	-1,64	0,1
Karmaşık motor hareketlerin sıralanması	2 (1-3)	1 (0-2)	1077	-1,08	0,28
Duyusal bütünleştirme	2 (1-3)	1 (0-2)	920	-2,2	0,03
Diğer	5 (3-8)	5 (2-6)	918	-2,17	0,03

Veriler median ve çeyreklerarası genişlik olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.3.1. Bipolar I Bozukluk Tanılı Hasta Grubunda Silik Nörolojik Belirtiler ile Sosyodemorafik ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler

Bipolar I Bozukluk tanısı alan hasta grubunda toplam SNB puanı ve alt grup SNB puanları ile cinsiyet, eğitim süreleri, medeni durum ve çalışma durumu arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Hasta grubunda **yaş** ile toplam SNB puanı ($r_s=0.373$; $p=0.003$), karmaşık motor hareketlerin sıralanması ($r_s=0.453$; $p=0.000$) ve diğer testler alt grubu ($r_s=0.347$; $p=0.007$) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

Toplam atak sayısı ile de karmaşık motor hareketlerin sıralanması ($r_s=0.342$; $p=0.008$) alt testi arasında anlamlı korelasyon saptandı.

SNB puanları ile hastalık başlangıç yaşı, depresif ve karma atak sayısı, hastane yatış sayısı, son atak türü ve ataklarda psikotik özellik bulunma durumu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

4.4. Bilişsel Testler ve Silik Nörolojik Belirtiler Arasındaki İlişkiler

Hasta grubunda SNB toplam puanı ve SNB alt testler ile bilişsel test sonuçları arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan korelasyonlar saptandı. SNB ile sözel ve görsel bellek testleri arasında SNB arttıkça, sözel ve görsel bellek test performanslarının kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar izlendi. Kontrol grubunda ise SNB ile bellek performansları arasında ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Bellek testleri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki ilişkiler

Bellek testleri	Silik nörolojik belirtiler	Hastalar N=60 r_s	Kontroller N=41 r_s
Sözel bellek testi			
Anlık bellek puanı	SNB Toplam puanı	-,626	-
	Duyusal bütünleştirme	-,524	-
	Motor koordinasyon	-	-
	Karmaşık motor hareketler	-,378	-
	Diğer	-,533	-
Öğrenme puanı	SNB Toplam puanı	-,543	-
	Duyusal bütünleştirme	-,416	-
	Motor koordinasyon	-	-
	Karmaşık motor hareketler	-,419	-
	Diğer	-,428	-
En yüksek öğrenme puanı	SNB Toplam puanı	-,500	-
	Duyusal bütünleştirme	-	-
	Motor koordinasyon	-	-
	Karmaşık motor hareketler	-,393	-
	Diğer	-,405	-
Uzun süreli bellek	SNB Toplam puanı	-,477	-
	Duyusal bütünleştirme	-	-
	Motor koordinasyon	-,358	-
	Karmaşık motor hareketler	-,464	-
	Diğer	-	-
Görsel üretim testi	SNB Toplam puanı	-,484	-
	Duyusal bütünleştirme	-	-
	Motor koordinasyon	-	-
	Karmaşık motor hareketler	-,364	-
	Diğer	-,377	-

Bu tablodaki analizler Spearman korelasyon katsayısı testi ile yapılmıştır. $p<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubunda SNB ile Stroop test performansı arasında SNB attıkça Stroop test performansının kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar izlendi. Bipolar hastalarda SNB ile İz Sürme testi B formu arasında anlamlı pozitif korelasyonların olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda da sadece SNB diğer testler alt grubu ile Stroop 2 testi ve İz sürme testi B formu tamamlama süreleri arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Yürütücü işlev testleri ile silik nörolojik belirtiler arasındaki ilişkiler

Yürütücü İşlev Testleri	Silik nörolojik belirtiler	Hastalar $N=60$ rs	Kontroller $N=38$ rs
Stroop testi			
Stroop 1 süre	SNB Toplam puanı	-	-
	Duyusal bütünleştirme	-	-
	Motor koordinasyon	-	-
	Karmasık motor hareketler	,366	-
	Diğer	-	-
Stroop 2 süre	SNB Toplam puanı	,380	-
	Duyusal bütünleştirme	-	-
	Motor koordinasyon	-	-
	Karmasık motor hareketler	,403	-
	Diğer	-	,423
İz Sürme Testi B formu	SNB Toplam puanı	,499	-
	Duyusal bütünleştirme	,377	-
	Motor koordinasyon	-	-
	Karmasık motor hareketler	,527	-
	Diğer	-	,543

Bu tablodaki analizler Spearman korelasyon katsayısı testi ile yapılmıştır. $p<0.01$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.5. İşlevsellik ile Bilişsel İşlevler ve Silik Nörolojik Belirtiler Arasındaki İlişkiler

Bilişsel testlerden Sözel Bellek Süreçleri Testi ile işlevsellik puanları arasında anlamlı korelasyonlar gözlendi. İşlevsellik puanları ile öğrenme puanı ($r_s = -0.456$; $p=0.000$), en yüksek öğrenme puanı ($r_s = -0.341$; $p=0.008$), ve uzun süreli bellek ($r_s=0.431$; $p=0.001$) arasında ters korelasyon saptandı.

İşlevsellik puanları ile toplam SNB puanı ($r_s = 0.409$; $p= 0.001$) ve HAM-D puanları ($r_s = 0.408$; $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

İşlevsellik ölçeği alt grupları ile korelasyonlara baktığımızda **mesleki işlevsellik** alanı ile öğrenme puanı ($r_s = -0.393$; $p=0.002$), en yüksek öğrenme puanı ($r_s = -0.334$; $p=0.010$), uzun süreli bellek puanı ($r_s = -0.388$; $p=0.002$) arasında negatif korelasyon; SNB toplam puanı ($r_s = 0.386$; $p=0.003$) arasında ise pozitif korelasyon vardı. **Bilişsel işlevsellik** alanı ile öğrenme puanı ($r_s = -0.398$; $p=0.002$) arasında negatif korelasyon; SNB toplam puanı ($r_s = 0.359$; $p=0.005$) ve HAM-D puanı ($r_s = 0.396$; $p=0.002$) arasında pozitif korelasyon saptadık. **Kişiler arası ilişkilerde işlevsellik** alanı ile öğrenme puanı ($r_s = -0.359$; $p=0.005$) ve uzun süreli bellek puanı ($r_s = -0.391$; $p=0.002$) arasında negatif korelasyon; SNB toplam puanı ($r_s = 0.350$; $p=0.006$) ile de pozitif korelasyon bulduk.

4.6. İleri Analiz Sonuçları

Hastaların ($N=59$) işlevsellik düzeylerinin sosyodemografik değişkenler (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi), bilişsel değişkenler, silik nörolojik ve eşik altı depresif belirtilerin düzeyi kullanılarak tahmin edilmesi amacıyla ikili (binary) lojistik regresyon analizine başvuruldu. Bu analizden önce hasta grubunun işlevsellik puanlarının medyan değeri kesme sınırı kabul edilerek 'kötü işlevsellik düzeyi' (işlevsellik puanı ≥ 7) ile 'iyi işlevsellik düzeyi' (işlevsellik puanı < 7) biçiminde yeni bir dikotom değişken tanımlandı. İkili lojistik regresyon analizinde bu dikotom değişken bağımlı değişken olarak kullanıldı. Önceden Spearman korelasyon analizlerinde işlevsellik skorları ile anlamlı ilişki ($p<0.01$) gösterdiği saptanan bilişsel işlevlerden öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı, uzun süreli bellek puanı; SNB toplam puanı ile HAM-D ölçeği puanları bağımsız değişkenler olarak belirlendi. Sosyodemografik değişkenlerden yaş ve cinsiyet ile işlevsellik puanları arasında anlamlı ya da anlamlılığa yaklaşan bir ilişki

saptanmadığından, sadece işlevsellik puanıyla anlamlılığa yakın bir ilişki gösteren eğitim düzeyi ($r_s=-0.3$, $p=0.1$) kovaryant olarak alındı. Spearman korelasyon analizlerinde öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı ve uzun süreli bellek puanı değişkenleri arasında güçlü çoklu doğrusallık ($r_s > 0.8$) saptandığından, bu değişkenlerin HAM-D ölçeği puanı ile birlikte ayrı ayrı değerlendirildiği ve eğitim düzeyinin kovaryant alındığı üç farklı model oluşturuldu. Bu üç regresyon modeline SNB toplam puanı değişkeni dahil edildiğinde, modellerin ayırt etme gücünün azaldığı saptandı. Bu nedenle SNB toplam puanı ile HAM-D ölçeği puanının bağımsız değişkenler olarak girildiği, eğitim düzeyinin kovaryant olarak alındığı dördüncü bir model oluşturuldu.

Bu modellerin dördünde de HAM-D ölçeği puanının işlevsellik düzeyini anlamlı düzeyde öngördüğü bulundu. Oluşturulan modellerde eğitim düzeyi yönünden ayarlandığında, *öğrenme puanı* dışındaki bilişsel değişkenler ile SNB toplam puanının işlevsellik düzeyini anlamlı düzeyde öngörmediği bulundu.

Tablo 11’de *öğrenme puanı* ile *HAM-D* ölçeği puanının hastalarda işlevsellik düzeyini anlamlı düzeyde öngördüğü model özetlenmektedir (omnibus ki-kare=18.8, $df=3$, $p < 0.0005$). Bu model kötü işlevsellik düzeyindeki varyansın %26 ila %35’ini açıklayabiliyordu. Modelle kötü işlevsellik gösteren hastaların %71’i, iyi işlevsellik gösteren hastaların %82’si doğru şekilde öngürülebiliyordu. Modelin toplam tahmin yüzdesi ise %76.3’dü. Buna göre HAM-D ölçeği puanındaki bir birim artış kötü işlevsellik sıklığında 1.7 kat (%95 GA: 1.08-2.61), öğrenme puanındaki bir birim azalma kötü işlevsellik sıklığında 1.05 kat (%95 GA: 1.0-1.1) artışa neden olmaktaydı.

Tablo 11. İkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları: Kötü işlevselliği tahmin eden değişkenlerin analizi

	<i>B (SE)</i>	<i>Wald</i>	<i>p değeri</i>	<i>OR</i>	<i>%95 GA</i>
HAM-D	0.52 (0.22)	5.3	0.02	1.68	1.08-2.61
Öğrenme Puanı	-0.046 (0.02)	3.9	0.04	0.95	0.91-0.99
Eğitim yılı	-0.03 (0.09)	0.1	0.71	0.96	0.79-1.17

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk tanılı hastaların ötimi döneminde, psikososyal işlevsellüğün çeşitli alanlarında zorluklar yaşadığı tespit edilmiş ve bu zorlukların bilişsel işlev bozuklukları ve kalıntı belirtiler ile ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Daha çok şizofreni çalışmalarının ilgi odağında olan silik nörolojik belirtilerin de psikososyal işlevsellik ile ilişkisi bipolar bozukluk tanılı hastalarda araştırılmıştır (Goswami ve ark., 2006; Negash ve ark., 2004).

Biz de çalışmamızda bipolar I bozukluk tanısı almış ötimi dönemindeki hastalarda bilişsel işlev kaybı, silik nörolojik belirti varlığı ve psikososyal işlevsellik düzeylerini değerlendirmeyi ve işlevsellik düzeylerini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar bozuklukta bilişsel işlevler, silik nörolojik belirtiler ve işlevsellik düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir çalışma vardır (Goswami ve ark., 2006). Ancak bu çalışmada hasta ve kontrol grubu sayılarının az olması bir kısıtlılık olarak sunulmuştur. Bu nedenle çalışmamız literatürde bu konuda en fazla hasta içeren ilk çalışmadır.

5.1. Bilişsel İşlev Bozuklukları, Silik Nörolojik Belirtiler ve İşlevsellik Arasındaki İlişki

Bipolar bozuklukta klinik iyileşme ve işlevsellikte düzelme arasında bir boşluk vardır (Huxley ve ark., 2007; Goetz ve ark., 2007; Rosa ve ark., 2007). Ötimi dönemindeki hastaların sadece % 40' ının premorbid işlevsellik düzeylerine dönebildikleri bilinmektedir (Delbello ve ark., 2007). Bu duruma neden olan faktörlerin ne olduklarının araştırılması ve hastaların tedavisi planlanırken bu durumun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda işlevsellik düzeyini etkileyen faktörler arasında hastalık başlangıç yaşı, atak sıklığı, subklinik belirtiler, hızlı döngü, psikotik belirtiler, psikiyatrik ve tıbbi eştanılar, tedavi uyumu gibi klinik değişkenler ve sosyal destek gibi çevresel faktörler bulunmaktadır. Bilişsel işlev bozuklukları da işlevselliği etkileyen önemli bir faktördür (Sanchez-Moreno ve ark., 2009).

Çalışmamızda ötimi dönemindeki bipolar I bozukluk tanılı hasta grubu ile kontrol grubu arasında işlevsellik puanları açısından anlamlı fark saptadık. Hasta grubunda işlevsellik kontrol grubuna kıyasla daha kötü idi.

Klinik değişkenler ile işlevsellik toplam puanları veya alt grup puanları arasında anlamlı ilişki yokken; hasta grubunda işlevsellik ile sözel bellek performansı arasında anlamlı ilişki vardı. İşlevsellik ölçek puanı arttıkça öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı ve uzun süreli bellek puanları azalmakta idi. Sonuçlarımız literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda işlevsellik ile sözel öğrenme ve bellek puanları arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (Martinez-Aran ve ark., 2004a; Martinez-Aran ve ark., 2004b; Atre-Vaidya ve ark., 1998; Zubieta ve ark., 2001; Dickerson ve ark., 2001).

Çalışmamızda hasta grubunda silik nörolojik belirtiler (SNB) arttıkça işlevsellikte kötüleşme olduğunu saptadık. Ayrıca SNB arttıkça sözel bellek, görsel bellek ve yürütücü işlevleri değerlendiren test sonuçları da kötüleşmekte idi. Çalışmamıza benzer şekilde, bilişsel işlevler, SNB ve işlevsellik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada (Goswami ve ark., 2006) SNB ile işlevsellik arasında ve zayıf da olsa yürütücü işlevler ile işlevsellik arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine SNB ile yürütücü işlevler arasında da ilişki bulunduğu ve bu durumun bu üç alan arasında bir bağlantıya işaret ettiği sonucuna varılmıştır. Negash ve ark. (2004) bipolar I bozukluk tanılı hastalarda SNB' leri araştırdıkları çalışmada SNB toplam puanları ile düşük yaşam kalitesi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Tüm bu sonuçlar Andreasen ve ark. (1998) tarafından oluşturulan 'bilişsel dismetri' varsayımını akla getirmektedir. Bilişsel dismetri şizofreni tanılı hastalarda bilgiyi düzenleme, işleme, koordinasyon ve bilgiye cevap vermede güçlük olarak tarif edilmiş ve prefrontal bölgeler, talamus ve serebellum arasındaki bağlantı bozukluklarından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğünü saptadığımız SNB ve bilişsel işlev bozukluklarının kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngünün bazı bölümleri ile ilişkili olması kognitif dismetri modelinin bu hastalar için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HAM-D puanları ile işlevsellik arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemledik. Hastalarımızın tümünün HAM-D puanları 8'in altında idi. Subsendromal belirti ölçütünü dahi karşılamayacak kadar düşük HAM-D puanları ile işlevsellik arasında anlamlı bir ilişki olması önemli bir bulgudur.

Subsendromal düzeyde olsa bile depresyonun bipolar bozuklukta mesleki işlevsellik üzerine önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Birçok çalışmada subsendromal belirtiler özellikle de depresif belirtilerin sosyal ve mesleki işlevsellik alanlarında yeti yitimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Sanchez-Moreno ve ark., 2009).

Bipolar I ve bipolar II bozukluk tanılı 32 hasta ile yapılan dört yıllık izlem çalışmasında (Bonni'n ve ark., 2010) işlevselliği öngören klinik ve nörobilişsel faktörler araştırılmıştır. Mesleki işlevsellik alanı ile HAM-D ve YMDÖ puanları; bilişsel işlevsellik alanı ile HAM-D puanı, uzun süreli bellek, premorbid IQ, kronisite; kişilerarası işlevsellik alanı ile kısa ve uzun süreli bellek arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada uzun süreli bellek performansının ve subsendromal depresif belirtilerin bipolar bozukluk tanılı hastalarda uzun dönem psikososyal işlevselliği öngören önemli faktörler olduğu rapor edilmiştir. İşlem belleğinin de mesleki işlevselliği öngörücü bir faktör olduğundan söz edilmiştir. Dört yılın sonunda ise işlevselliği öngören tek faktör olarak subsendromal depresif belirtileri bulduklarını belirtmişlerdir.

Bu çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda işlevsellik ölçeği alt grupları ile ilişkilere baktığımızda mesleki işlevsellik alanı puanı arttıkça öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı, uzun süreli bellek puanlarında azalma; SNB toplam puanında ise artma vardı. Bilişsel işlevsellik alanı puanı arttıkça öğrenme puanında azalma; SNB toplam puanı ve HAM-D puanında artma olduğunu saptadık. Kişiler arası ilişkilerde işlevsellik alanı puanı arttıkça öğrenme puanı ve uzun süreli bellek puanlarında azalma; SNB toplam puanında artma oluşunu bulduk. Ayrıca ileri analizlerde hasta grubunda işlevsellik düzeylerini öngören en önemli faktörün depresif belirtiler olduğunu saptadık (Tablo 11).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda depresif belirtiler işlevsellik düzeyleri ile yüksek oranda ilişkili gibi görünmektedir (Rosa ve ark., 2009). Subsendromal düzeyde bile olsa depresif belirtilerin bu kişilerde mesleki işlevselliği etkilediği gösterilmiştir

(Simon ve ark., 2008). Depresyon düzeyi arttıkça kişinin iş yaşamındaki sorunlar da artmaktadır. Mesleki işlevselliğin dolaylı olarak sosyal işlevselliği ve kişinin bağımsız yaşama olanaklarını etkilemesi bu durumu ayrıca önemli hale getirmektedir (Gilbert ve ark., 2013). Depresyon belirtilerinin mi işlevsellikte bozulmaya yol açtığı yoksa düşük işlevsellik düzeylerinin mi depresif belirtilere neden olduğu konusu tartışmalıdır (Altshuler ve ark., 2006). Yine de subdepresif durumların saptanması ve uygun tedavi yöntemleri ile düzeltilmesi hastaların işlevsellik düzeylerini iyileştirebilmek için gerekli görülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda işlevsellik düzeylerini öngören bir diğer faktör sözel öğrenme puanı idi (Tablo 11). Sonuçlarımız sözel bellek performansının psikososyal işlevselliği öngören bir faktör olduğunu rapor eden literatürdeki birçok kesitsel çalışma ile uyumludur (Martinez-Aran ve ark., 2004a,b ve 2007).

Martinez-Aran ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada sözel bellek testinde en çok, gecikmiş kendiliğinden hatırlamanın (free delay recall) işlevselliği öngören faktör olduğunu rapor ederken; Burdick ve ark.(2010) sözel bellek ve öğrenme puanlarının mesleki işlevsellik durumunu öngören faktörler olduğunu belirtmiştir.

Biz de çalışmamızda sözel bellek testindeki toplam öğrenme puanının işlevselliği öngördüğünü saptadık. Klinik değişkenler ile hem toplam öğrenme puanı hem de işlevsellik durumu arasında ilişki olmayışı bu hastalarda sözel bellek işlevlerindeki bozulmaların nöro gelişimsel olabileceği görüşünü desteklemekte idi.

Tüm bu sonuçlar bu hastaların psikososyal işlevsellik düzeylerini belirleyen en önemli faktörlerin, tek atak geçiren hastalarda bile yüksek oranlarda görülen subdepresif durumlar ve sözel bellek bozuklukları olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda olduğu gibi hastalar genellikle birden fazla ilaç kullanmalarına rağmen farmakolojik tedavilerin hastaların işlevsellik düzeylerini yeterli ölçüde iyileştirmede ve bu bağlamda yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Psikoeğitim, bilişsel müdahaleler, psikososyal rehabilitasyon gibi yöntemlerin mevcut tedavi planı içine dahil edilmesi hastaların yeterli işlevsellik düzeyine ulaşabilmeleri için fayda sağlayabilir.

Çalışmamızın kesitsel olması ve işlevsellik düzeylerini etkileyebilecek sosyal destek gibi diğer çevresel faktörlerin ve premorbid işlevsellik düzeylerinin

değerlendirilmemiş olması nedeni ile bu hastalarda işlevsellik düzeylerini etkileyen faktörleri araştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Bilişsel İşlevler

Çalışmamızda kullanılan Sözel Bellek Süreçleri Testi, Stroop testi, İz sürme testi ve Görsel üretim alt testleri ile hasta ve kontrol grubunun sözel ve görsel bellek, yürütücü işlevler, dikkat ve psikomotor hız açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yapılan testlerden sadece sözel bellek test puanlarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İki grup arasında yürütücü işlevler, dikkat, psikomotor hız ve görsel bellek performansları açısından anlamlı fark bulunamadı.

Bipolar I bozukluk tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında sözel bellek işlevini değerlendirmek için Sözel Bellek Süreçleri Testi uygulandı. Anlık bellek, toplam öğrenme, en yüksek öğrenme ve uzun süreli bellek parametreleri değerlendirildi. İki grup arasında anlık bellek açısından fark saptanmazken; toplam öğrenme, en yüksek öğrenme ve uzun süreli bellek puanları açısından anlamlı fark saptandı. Bu fark kontrol grubu lehine bulundu (Tablo 4).

Ötmi dönemindeki hastalarda sözel bellekte bozulmalar olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir (Goswami ve ark., 2006; Arts ve ark., 2008). Remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar ile yapılan ve subklinik belirtilerin kontrol edildiği çalışmalar bu hastalarda sözel öğrenme ve bellek sorunlarının bulunduğuna işaret etmiştir (Ferrier ve ark., 1999; Cavanagh ve ark., 2002).

Sözel bellek performansının hastalık özellikleri ile yakından ilişkili olduğu; manik atak sayısı, hastalık süresi ve hastane yatışlarının sözel bellek üzerine olumsuz etkisi olduğu belirtilmiştir (Robinson ve ark., 2006). Donaldson ve ark. (2003) remisyon dönemindeki bipolar I bozukluk tanılı hastalarda klinik faktörlerin ve ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada antipsikotik kullanımı, hastalık süresi ve ailede afektif hastalık öyküsü bulunmasının bellek işlevlerini öngörmeye en güçlü etmenler olduğunu öne sürmüşlerdir (Donaldson ve ark., 2003).

Martinez ve ark. (2004a) birden çok atak geçiren kronik hastaların özellikle sözel bellek olmak üzere bilişsel işlevlerde bozulma gösterdiğini saptamıştır.

Bu çalışmanın sonucu ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da toplam atak sayısının fazla olduğu hastalarda en yüksek öğrenme puanının daha düşük olduğu saptandı. Ataklar sırasında stresle indüklenen hiperkortizoleminin hipokampus ve prefrontal yapılar üzerindeki nörotoksik etkisi bu hastalarda bellek bozuklukları ve diğer bilişsel işlev bozukluklarının yadsınamayacak bir nedeni olsa da (van Gorp ve ark.,1998; Chowdhury ve ark., 2003); yapılan çalışmalar bipolar bozukluğun erken dönemlerinden itibaren medial temporal lob ve özellikle de hipokampüste yapısal anormalliklerin varlığını göstermektedir (Blumberg ve ark., 2003b).

Tek manik atak geçiren bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ile birden fazla atak geçiren hastaların bilişsel işlevler açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada tek manik atak geçiren hastaların dikkat, yürütücü işlevler ve bellek performanslarının kontrol grubuna göre daha kötü; birden fazla atak geçiren hasta grubuna kıyasla ise daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bilişsel işlevlerdeki bozulmaların ilk ataktan itibaren bulunması ve iyilik dönemlerinde de sürmesi bipolar bozukluğun karakteristik belirtileri olabileceğine işaret etmektedir (Heba ve ark., 2011).

Geçmiş ataklarda psikotik belirtilerin varlığının da sözel bellek performansında bozulma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Albus ve ark., 1996; Martinez ve ark., 2004a). Ancak bizim çalışmamızda psikotik belirti varlığı ile sözel bellek performansı arasında ilişki bulunamadı.

Bipolar bozukluk hastalarında görsel bellek performansında bozulmalar olduğu bildirilmiştir (Ha ve ark., 2012; Palsson ve ark., 2013). Bipolar tip I ve tip II bozukluk tanılı hastaların sözel ve görsel bellek performanslarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda bellek performanslarının kontrol grubuna kıyasla bozulma gösterdiği, bu bozulmanın bipolar I bozukluk tanılı hastalarda bipolar II bozukluk tanılı hastalara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada hastalık başlangıç yaşı ile uzun süreli görsel bellek performansı arasında ters yönde bir bağlantı bulunduğu ve bu durumun hastalığın erken başlamasının yürütücü işlevlerdeki bozulmaları arttırarak görsel bellek performansında kötüleşme ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Ha ve ark., 2012).

Çalışmamızda hastaların kısa süreli görsel belleğini değerlendirdiğimiz görsel üretim alt testinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulmadık. Ancak görsel bellek puanları ile İz sürme testi B formunu tamamlama süresi arasında ters yönde bir bağlantı olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda hem yürütücü işlevler hem de görsel bellek puanlarında etkilenme olmayışı hem de bu iki bilişsel alan arasında anlamlı ilişki saptanması yukarıda bahsedilen çalışmada sunulan yürütücü işlev bozukluklarının görsel bellek üzerine olumsuz etkileri olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Yüksek bişisel işlevler olarak da bilinen yürütücü işlevler; irade, hareketin amaçlanması, planlanması ve kontrolünü içerir. Yürütücü işlevler karmaşık davranışların düzenli olarak planlanması ve sıralanması, stratejik karar verme, dikkati çeşitli olaylara aynı anda yönlendirebilme, araya giren çeldiricilere direnç gösterebilme, çok adımlı talimatları takip edebilme, uygunsuz cevap eğilimlerinin baskılanması ve perseverasyon olmadan davranışın sürdürülmesi yeteneklerini kapsamaktadır.

Yürütücü işlevlerin frontal lobun farklı bölgeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Stuss ve ark., 2000). Beyin görüntüleme çalışmaları cevap inhibisyonunun ventral prefrontal korteks (Blumberg ve ark., 2003a), kategori değiştirmenin de dorsal prefrontal korteks (Monchi ve ark., 2001) ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Yürütücü işlev bozuklukları, bipolar bozukluk tanılı hastaların preftrontal kortekslerindeki yapısal ve işlevsel bozuklukların yansıması olabilir (Robinson ve ark., 2006).

Kategori değiştirme ve özellikle de yanıt inhibisyonunda bozulmanın bipolar bozukluk için bilişsel endofenotip olabileceği yönünde kanıtlar vardır (Bora ve ark., 2009). Ancak literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda yürütücü işlev bozukluğu tespit etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Clark ve ark., 2002; Cavanagh ve ark., 2002). Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar örneklem sayısı ve hastaların IQ değerlerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde Stroop ve İz Sürme Testleri uygulandı. Kategori değiştirme becerisini değerlendiren İz Sürme Testi B Formu ve yanıt inhibisyonu becerisini değerlendiren Stroop testlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık.

Ötmi dönemindeki bipolar tanılı hastalarda psikomotor hız ve dikkatin etkilenip etkilenmediği konusu açıklığa kavuşmamıştır. Bazı çalışmalarda bu alanlarda etkilenme bildirilmezken (Goswami ve ark., 2006, Van Gorp ve ark., 1998) bazı çalışmalarda (Tham ve ark., 1997; Krabbendam ve ark., 2000; Rubinstein ve ark., 2000; Zubieta ve ark., 2001) bipolar tanılı hastalarda bu alanlarda bozulmalar olduğu kaydedilmiştir.

Bora ve ark. (2009) tarafından yayınlanan metaanaliz çalışmasında bipolar bozukluk hastalarında psikomotor alanlarda bozulmalar gösterilmesine karşın hastaların birinci derece akrabalarında bu alanın korunmuş olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç genetik yatkınlık dışında başka faktörlerin bu hastalarda görülen psikomotor yavaşlamaya neden olduğunu akla getirmektedir.

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda görülen psikomotor yavaşlamanın ilaç yan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Jamrozinski ve ark., 2010). Latalova ve ark. (2011) bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlev bozukluklarını değerlendirdiği gözdengeçirme çalışmasında ilaçların psikomotor hız üzerine direk etkisi olduğu şeklindeki yorumları eleştirerek; bu ilişkinin depresyon gibi üçüncü bir değişkenin sonucu olabilme ihtimalini gündeme getirmiştir.

Bizim çalışmamızda psikomotor hızı ve dikkati değerlendirmekte kullanılan İz Sürme Testi A formunda hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Klinik olarak depresif belirtileri olmayan ve önemli bir kısmı antipsikotik ilaç kullanmakta olan hastalarımızda anlamlı derecede psikomotor yavaşlama saptanmaması yukarıdaki eleştiriyi anlamlı kılmaktadır.

Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda toplam atak sayısı ile bu test arasında anlamlı bir bağlantı bulundu. Bu sonuç literatürde psikomotor hız performansı ile toplam atak sayısı arasında ters yönde bir bağlantı olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (Bora ve ark., 2007).

5.3. Silik Nörolojik Belirtiler

Çalışmamızda duyuşal bütünleştirme ve diğer testler alt grupları ile SNB toplam puanları iki grup arasında kontrol grubu lehine istatistiksel olarak farklı bulundu (Tablo

8). Motor koordinasyon ve karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt grupları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Bipolar hastalarda silik nörolojik belirtilerin (SNB) araştırıldığı çalışmalarda, motor koordinasyon, karmaşık motor hareketler ve duysal bütünleştirme testlerinin kontrollerden daha kötü olduğu bulunmuştur (Negash ve ark., 2004; Tüysüzoğlu ve ark., 2011). Bipolar hastalarda SNB' de saptanan bu bozulmaların dorsolateral prefrontal korteks, amigdala ve serebellar anormalliklerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Casey ve ark., 1997; Blumberg ve ark., 2003b; Delbello ve ark., 2004; Phillips ve ark., 2008).

Negash ve ark. (2004), ötimik ve akut dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada hastaların duysal bütünleştirme testlerinden işitsel-görsel bütünleştirme ve grafestezi testlerinde sağlıklı kontrollerden daha başarısız olduklarını saptamıştır. Bir başka çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda pozitif el-yüz testi ve grafestezi testinde yetersizlik tespit edilmiştir (Bulbena ve ark., 1993).

Şizofreni tanılı hastalar ile sağlıklı kişilerin SNB açısından karşılaştırıldığı çalışmalar hasta ve kontrol grubunda oldukça fazla görülen duysal bütünleştirme testindeki kötü sonuçların inferior frontal, medial temporal ve inferior parietal korteksleri içeren heteromodal asosiyasyon korteksindeki hacim azalması ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (Keshavan ve ark., 2003; Dazzan ve ark., 2004 ve 2005). Yapılan volumetrik ve difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarının sonuçları bipolar bozuklukta anterior limbik yapılar ile frontal ve temporal bölgelerde yapısal anormalliklerin varlığını göstermiştir (Ha ve ark., 2009 ve 2011). Çalışmamızda hastalar kontrol grubuna kıyasla duysal bütünleştirme alt testinde daha kötü performans sergilemiştir ve bu sonuç bipolar bozuklukta frontal ve temporal lob anormalliklerine işaret etmektedir.

Emme refleksi, kavrama refleksi ve daha az rastlanılan glabella refleksi gibi ilkel reflekslerin ötimi dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (Goswami ve ark., 2006 ve 2007). Bizim çalışmamızda da bu ilkel reflekslerin de içinde bulunduğu diğer testler alt grubunda hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Bu fark kontrol grubu lehine idi. (Ancak ilkel refleksler ile ilgili maddeler ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortadan kalktı.)

Glabella, emme ve yakalama refleksi gibi ilkel reflekslerin varlığı fronto-striatal ve talamik yollarda işlev bozukluğunu düşündürmektedir (Goswami ve ark., 2006). Fronto-striatal disfonksiyonun obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni ile ilişkisi kanıtlanmış olsa da bu konuda bipolar bozukluk için kanıtlar çelişkilidir (Ha ve ark., 2012). Volumetrik çalışmalar bipolar bozuklukta fronto-striatal devrelerin korunduğunu gösterse de fonsiyonel görüntüleme çalışmalarında ventrolateral prefrontal ve striatal bölgelerde anormal aktivite varlığı gösterilmiştir (Bora ve ark., 2010; Chen ve ark., 2011).

Bizim çalışmamızda da SNB' ye ait sonuçlar bipolar bozukluk patogenezinde bu devrelerin rolü olduğu görüşüne destekleyici bir kanıt sunmaktadır. Çalışmamızda hasta grubunda yaş ile karmaşık motor hareketlerin sıralanması ve diğer testler alt grupları ve SNB toplam puanları arasında pozitif bir ilişki saptandı. Kontrol grubunda ise böyle bir ilişkiye rastlanmadı. Ayrıca toplam atak sayısı arttıkça karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt grubu puanlarının da arttığı tespit edildi. Eğitim düzeyi, hastalık başlangıç yaşı ve atak tipleri arasında ise SNB toplam puanları arasında ilişki yoktu.

Negash ve ark. (2004) bipolar I bozukluk tanılı hastalarda SNB' yi inceledikleri çalışmada hasta grubunda bu belirtilerin daha fazla olduğunu ve yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet, sosyoekonomik durum, atak sayısı gibi değişkenler ile bu belirtiler arasında ilişki olmadığını rapor etmiştir. Bu durumun bipolar bozuklukta nörolojik anormalliklerin hastalık başlangıcından önce veya hastalık başlangıcından itibaren varolan temel özellikler olduğu görüşünü desteklediğini öne sürmüşlerdir.

Bipolar bozuklukta SNB' nin yaş ile ilişkisini inceleyen yakın geçmişte yayınlanmış bir çalışmada bu hastalarda SNB' nin yaş ile artmadığı rapor edilmiştir (Goswami ve ark., 2007).

Çalışmamızda yaş ile SNB toplam puanları özellikle de karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt testi arasındaki ilişkinin artan yaşla birlikte motor hareketlerde meydana gelen bozulmalara bağlı olabileceğini düşündük. Ancak kontrol grubunda yaşla birlikte benzer bir artışın olmayışı bu artışta rol oynayan başka faktörlerin varlığına işaret etmektedir. Bipolar bozuklukta ekstrapiramidal belirtiler (parkinsonizm, distoni, akatizi) ve tardif diskinezinin yaygın olduğu bilinmektedir (Keck ve ark., 2000; Cavazzoni ve ark., 2006). Bu durumun bipolar bozuklukta

nigrostriatal yollarda dopamin transmisyonundaki azalmaya bağlı olduğu dűşűnűlmektedir. Yaş ile birlikte karmaşık motor hareketlerde bozuklukların artması bu hastalardaki dopamin disregulasyonu ile ilişkili olabilir. Ancak yapılacak izlem çalışmalarını bu hastalarda yaş ile birlikte SNB' lerde artış olup olmadığı konusunda daha doğru sonuçlar verecektir. İzlem sonucunda hastalarda kontrol grubuna kıyasla bu belirtilerde daha hızlı bir kötüleşme gösterilirse bu sonuç bipolar bozukluğun nörodejeneratif yönünü de destekleyen bir kanıt olacaktır.

5.4. Bilişsel İşlevler ve Silik Nörolojik Belirtiler Arasındaki İlişkiler

Daha önce de belirttiğimiz gibi literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlevler, SNB ve işlevsellik düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada SNB ile yürütücü işlevler arasında bağlantı saptanmıştır (Goswami ve ark., 2006).

Bu sonuçlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hasta grubunda SNB ile İz Sürme testi B formu ve Stroop test performansları arasında, SNB attıkça test performanslarının kötüleştiğini gösteren anlamlı bağlantılar bulduk (Tablo 10). Alt testler açısından incelendiğinde Stroop 1 testini tamamlama süresi ile karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt testi; Stroop 2 testini tamamlama süresi ile karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt testi ve SNB toplam puanı; İz sürme testi B formunu tamamlama süresi ile de karmaşık motor hareketler alt testi, duyuşsal bütünleştirme alt testi ve SNB toplam puanı arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptadık.

Prefrontal korteks ile ilişkisi olduğu bilinen yürütücü işlevler ile toplam SNB ve karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt testi puanları arasındaki bu ilişki beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda hasta grubunda SNB ile sözel ve görsel bellek testleri arasında, SNB arttıkça sözel ve görsel bellek test performanslarının kötüleştiğini gösteren anlamlı bağlantılar bulduk (Tablo 9). Bellek performanslarındaki bozuklukların prefrontal ve temporal bölgelerdeki etkilenmeler sonucu olduğu bilinmektedir. SNB de prefrontal ve temporal bölgeler (öz. duyuşsal bütünleştirme alt testi) ile ilişkilidir. Bellek işlevleri ve SNB arasındaki bu ilişki bipolar bozuklukta frontal ve temporal bölgelerin etkilediğinin

bir göstergesi niteliğindedir. Çalışmamızın sonuçları şizofreni hastalarında SNB ile bilişsel işlev bozukluklarının ilişkisini inceleyen birçok çalışmanın sonuçları ile uyumludur (Mohr ve ark., 1996; Gabalda ve ark., 2008; Solanki ve ark., 2012).

Sonuç olarak çalışmamızda; bipolar I bozukluk tanısı alan ötimi dönemindeki hastaların sözel bellek süreçleri testinde en yüksek öğrenme, toplam öğrenme ve uzun süreli bellek puanlarının kontrol grubundan daha düşük olduğunu saptadık. Atak sayısı ile en yüksek öğrenme puanı arasındaki anlamlı ilişki dışında, klinik değişkenlerle test sonuçları arasında bağlantı olmaması ve hastaların ötimi döneminde olmaları sözel bellek bozukluklarının bipolar bozukluğun karakteristik özelliği olabileceğine işaret etmekte idi.

Yine çalışmamızda hasta grubunda duyuşal bütünleştirme ve diğer testler alt grupları ile toplam SNB puanlarının kontrol grubundan daha fazla olduğunu gözlemledik. SNB ile klinik değişkenler arasında ilişki olmayışı ancak bilişsel işlev bozuklukları ile arasında anlamlı ilişki bulunması, bu belirtilerin nörogelişimsel olduğunu destekler nitelikte idi. Yaş ile birlikte SNB toplam puanı, diğer testler ve karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt grup puanlarında; toplam atak sayısı ile karmaşık motor hareketlerin sıralanması alt grup puanında artış olması ise bipolar bozukluğa bağılı nörodejeneratif sürecin bir sonucu olabilir.

Son olarak hasta grubunda işlevsellik düzeyleri daha kötü idi ve sözel bellek bozuklukları, SNB ve depresyon belirtileri ile işlevsellik düzeyleri arasında anlamlı ilişki vardı. İleri analiz sonucunda depresif belirtiler ve sözel öğrenme puanının bu hastalarda işlevselliğı ön gören en önemli faktörler olduğunu tespit ettik. Bu hastaların tedavi planı içerisinde, nörogelişimsel olan SNB ve nörogelişimsel mi nörodejeneratif mi olduğu tartışma konusu olan sözel bellek bozukluklarına müdahale sınırlı kalsa da bu hastaların işlevselliğinde en çok öneme sahip olan subdepresif belirtiler daha kolay müdahale edilebilecek ve değiştirilebilecek bir değişken olarak gözükmeğtedir. Bu hastaların takibinde erken dönemlerden itibaren subdepresif belirtilerin tedavisi işlevsellik düzeylerini olumlu etkileyecektir. Bu noktada depresyonu değerlendirmek ve tespit etmekte kullanılan ölçeklerin bilişsel belirtilerden ziyade enerji kaybı, hipersomni gibi belirtilerle seyreden bipolar depresyonu (Benazzi, 2007) saptamada yeterli olup olmadığı konusu da gündeme gelmektedir.

5.5. Çalışmanın Üstünlükleri ve Sınırlılıkları

Literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlev kaybı, SNB ve psikososyal işlevsellik düzeyini inceleyen tek bir çalışma vardır (Goswami ve ark., 2006) ve bu çalışmada hasta ve kontrol grubu sayısının az olması kısıtlılık olarak sunulmuştur. Çalışmamız literatürde bu konuda homojen bir grupta yapılmış en fazla hasta sayısına sahip ilk çalışmadır. Ayrıca bipolar bozukluk tanılı hastalarda işlevsellik düzeylerini değerlendirmede yaygın biçimde kullanılan ve Türkçe sürümünün bipolar bozukluk tanılı hastalarda güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmış olan Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği' nin (Özdemir ve ark., 2012) kullanılması da çalışmamızın üstünlükleri arasında yer almaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğunun (sadece bir hasta ilaç kullanmıyordu) ilaç kullanması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. İlaçların bilişsel işlevler üzerinde doğrudan etkilerinin olmadığı ve SNB' nin ilaç etkisinden bağımsız olduğu bilinse de hasta ve kontrol grubunun test sonuçlarındaki farklılık ilaçların etkisine bağlı olabilir.

Nöropsikolojik batarya ve Nörolojik Değerlendirme Ölçeği' nin aynı kişi tarafından uygulanması ve uygulayıcının kimin hasta kimin sağlıklı kişi olduğunu bilmesi çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılıktır. Bu durum sonuçların nesnelliğini etkilemiş olabilir.

6. SONUÇLAR

1) Ötini dönemindeki bipolar I bozukluk tanılı hastalarda sözel bellek süreçleri testinde en yüksek öğrenme, toplam öğrenme ve uzun süreli bellek puanları kontrol grubuna göre daha düşük idi.

2) Klinik değişkenlerden sadece atak sayısı ile en yüksek öğrenme puanı arasındaki anlamlı ilişki vardı. Bu durum sözel bellek bozukluklarının bipolar bozukluğun karakteristik özelliği olduğu görüşünü desteklemektedir.

3) Hasta grubunda silik nörolojik belirti toplam puanı, duyuşal bütünleştirme ve diğer testler alt grubu puanlarının kontrol grubundan daha fazla olduğu bulundu.

4) Hasta grubunda yaş ile silik nörolojik belirtiler arasında pozitif bir ilişki varken kontrol grubunda böyle bir ilişki bulunmaması, bipolar bozukluğun nörodejeneratif yönüne işaret eden bir sonuç olarak yorumlanabilir. Ancak daha doğru sonuçlar için uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

5) Bipolar I bozukluk tanılı hastalarda silik nörolojik belirtiler ile sözel bellek, görsel bellek ve yürütücü işlevleri değerlendiren testler arasında, silik nörolojik belirtiler arttıkça test performanslarının kötüleştiğini gösteren anlamlı bağlantılar izlendi.

6) İşlevsellik düzeyleri ve çalışma oranları hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük idi.

7) İşlevsellik düzeyleri ile sözel bellek, silik nörolojik belirti toplam puanı ve HAM-D puanları arasında anlamlı ilişki saptandı.

8) Yapılan ileri analizlerde depresif belirtiler ve sözel öğrenme puanının bipolar bozukluk tanılı hastalarda işlevsellik düzeylerini öngören faktörler olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
- Akiskal HS: The bipolar spectrum: research and clinical perspectives. *Encephale* 1995; 21: 3-11.
- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz V, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 87-93.
- Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56(8): 560-569.
- Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck Jr PE, Nolen WA, Frye MA, ve ark. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1551-1560.
- Aminoff SR, Hellvin T, Lagerberg TV, Berg AO, Andreassen OA, Melle I. Neurocognitive features in subgroups of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013; 15: 272-283.
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?. *Schizophrenia Bull* 1998; 24(2): 203-218.
- Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-447.
- Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Soronen P, Palo OM, Paunio T, ve ark. Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B(6): 802-808.

- Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (9): 1349-1357.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38(6): 771-785.
- Atagün Mİ, Balaban ÖD, Altınbaş K, Yeşilyurt S, Tan D. İki Uçlu Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozukluklarının Klinik Belirleyicileri ve Bilişsel Ara Fenotipler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23: 265-274.
- Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 120-126.
- Aydemir Ö, Uykur B. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenirliği ve Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2012; 23(3): 193-200.
- Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martinez- Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J, ve ark. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 113-119.
- Balanzá-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, ve ark. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(8): 1426-1438.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150.
- Benazzi F. Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet* 2007; 369(9565): 935-945.

- Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med* 2011; 41(1): 33-40.
- Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, Gupta N. Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 295-303.
- Blumberg HP, Hoi-Chung L, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Haris BC, ve ark. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder. State and trait related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003a; 60: 601-609 .
- Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, ve ark. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003b; 60: 1201-1208.
- Bombin I, Arango C, RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005; 31: 962-977.
- Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacciarotti I, Rosa AR, Franco C, ve ark. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: along-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 2010; 121(1-2): 156-160.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(6): 1097-1102.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, Alkan M. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9: 468-477.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi. *Türk Psikiyatri Derg* 2008; 19: 81-93.

- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113(1-2): 1-20.
- Bora E, Fornito A, Yucel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 1097- 1105.
- Bottmer C, Bachmann S, Pantel J, ve ark. Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in firstepisode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 140(3): 239-250.
- Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, ve ark. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 792-799.
- Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluatin Scale (NES): a structured instrument for the evaluation for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 27: 335-350.
- Budak S. Psikoloji Sözlüğü. 2. Baskı, 2003.
- Bulbena A, Berrios GE. Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. *Psychopathology* 1993; 26: 6-12.
- Burdick KE, Funke B, Goldberg JF, Bates JA, Jaeger J, Kucherlapati R, ve ark. COMT genotype increases risk for Bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. *Bipolar Disorder* 2007; 9(4): 370-376.
- Burdick KE, Gunawardane N, Goldberg JF, ve ark. Attention and psychomotor functioning in bipolar depression. *Psychiatry Res* 2009; 166: 192-200.
- Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15 year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010; 122(6): 499–506.
- Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci* 2009; 283: 73-78.

- Carlson GA, Kotin J, Davenport YB, Adland M. Follow-up of 53 bipolar manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1974; 124: 134–139.
- Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, ve ark. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of American Academy of Children and Adolescent Psychiatry* 1997; 36: 374-83.
- Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, ve ark. “Case control study of neurocognitive function in euthymic bipolar disorder: an association with mania.” *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-326.
- Cavazzoni PA, Berg PH, Kryzhanovskaya LA, Briggs SD, Roddy TE, Tohen M, Kane JM. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania and schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 107-113.
- Chen EYH, Chan RCK. The Cambridge Neurological Inventory: clinical, demographic, and ethnic correlates. *Psychiatric Ann* 2003; 33: 202-210.
- Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2011;13: 1-15.
- Chowdhury R, Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 7–12.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-319.
- Clark L, Goodwin GM. State and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 61-68.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1188-1196.
- Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, ve ark. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders,

- their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2007; 94(1-3): 64-73.
- Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150(5): 720-727.
- Cuesta MJ, Peralta V, de Leon J. Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1996a; 20: 15-20.
- Cuesta MJ, Peralta V, Juan JA. Abnormal subjective experiences in schizophrenia: its relationships with neuropsychological disturbances and frontal signs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996b; 246: 101-105.
- Çorapcıoğlu A, Aydemir O, Yıldız M, ve ark. DSM IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Birliği Yayınevi, 1999.
- Das M, Kumari V, Soni W, Ettinger U, Binneman B, Hughes C, ve ark. Neurological soft signs and their relationship to cognitive and clinical efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30: 241-253.
- Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *British Journal of Psychiatry Suppl* 2002; 43: 50-57.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, ve ark. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain* 2004; 127: 143-153.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, ve ark. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(4): 765-774.
- Dazzan P, Morgan KD, Chitnis X, Suckling J, Morgan C, Fearon P, ve ark. The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals. *Cerebral Cortex* 2006; 16: 1225-1231.

- Dazzan P, Lloyd T, Morgan KD, Zanelli J, Morgan C, Orr K, ve ark. Neurological abnormalities and cognitive ability in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 197–202.
- Dean K, Dazzan P, Lloyd T. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr Res* Jan 2007; 89(1-3): 86-90.
- Delaloye C, Moy G, Baudois S, de Bilbao F, Remund CD, Hofer F, ve ark. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord* 2009; 11(7): 735-743.
- DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, ve ark. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 43-52.
- DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 582–590.
- Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE, Ringel NB, Parente F. Outpatients with schizophrenia and bipolar I disorder: do they differ in their cognitive and social functioning? *Psychiatry Res* 2001; 102: 21–27.
- Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley bipolar disorder project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 86-93.
- Doruk A, Özgen F. Bipolar bozuklukta bilişsel işlevler. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri* 2006; 2(29): 23-29.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, ve ark. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824–827.
- DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV-TR. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.

- Eleanor Gilbert, Steven Marwaha. Predictors of employment in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2013; 145: 156-164.
- Elshahawi HH, Essawi H, Rabie MA, Mansour M, Beshry ZA, Mansour AN. Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *Journal of Affective Disorders* 2011; 130: 180-191.
- Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, ve ark. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 207–212.
- Erol A, Kosger F, Putgul G, Ersoy B. Ventral prefrontal executive function impairment as a potential endophenotypic marker for bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* 2014; 68(1): 18-23.
- Faurholt-Jepsen M, Brage S, Vinberg M, Christensen EM, Knorr U, Jensen HM. Differences in psychomotor activity in patients suffering from unipolar and bipolar affective disorder in the remitted or mild/moderate depressive state. *J Affect Disord* 2012; 141(2-3): 457-463.
- Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246–251.
- Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 526-532.
- Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun E, Wu CW, J Seo,ve ark. “Prefrontal Cortex Asymmetry for Memory Encoding of Words and Abstract Shapes Cerebral Cortex”. *Cerebral Cortex* 2004; 14(4): 404-409.
- Flyckt L, Sydow O, Bierkenstedt L, Edman G, Rydin E, Wiesel FA. Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *J Psychiatr Res* 1999; 86: 113-129.
- Frangou S, Hadjulis M, Chitnis X, Baxter D, Donaldson S, Raymont V. The Maudsley Bipolar Disorder Project: brain structural changes in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4 (Suppl.1): 123-124.

- Gabalda MK, Weiss PS, Compton MT. Frontal release signs among patients with schizophrenia, their first-degree biological relatives, and nonpsychiatric controls. *Schizophr Res* 2008; 106(2-3): 275-280.
- Gilbert AM, Olino TM, Houck P, Fagiolini A, Kupfer DJ, Frank E. Self-reported cognitive problems predict employment trajectory in patients with bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010; 124(3): 324–328.
- Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds III CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11(7): 744-752.
- Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 171-182.
- Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62(8): 910-916.
- Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. “Right Hippocampal Contribution to Visual Memory: A Presurgical and Postsurgical Study in Patients with Temporal Lobe Epilepsy”. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 65(5): 665-669.
- Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E; EMBLEM Advisory Board. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 45-52.
- Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 379-384.
- Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(11): 787-793.

- Goswami U, Basu S, Khastgir U, Kumar U, Chandrasekaran R, Gangadhar BN, ve ark. Neurobiological characterization of bipolar affective disorders: a focus on tardive dyskinesia and soft neurological signs in relation to serum dopamine beta hydroxylase activity. *Indian J Psychiatry* 1998; 40(3): 201-211.
- Goswami U, Sharma A, Khastgir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, ve ark. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 366–373.
- Goswami U, Gulrajani C, Varma A, Sharma A, Ferrier IN, Young AH, Moore PB. Soft neurological signs do not increase with age in euthymic bipolar subjects. *J Affect Disord* 2007; 103: 99-103.
- Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, ve ark. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 456–463.
- Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, ve ark. Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: the Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998a; 64(1): 56-60.
- Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray M. Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. *Brain* 1998b; 121: 191-203.
- Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed* 2006; 8: 46.
- Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, Smith M. Neurological soft signs in neuroleptic-naïve and in neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 191-196.
- Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bul* 2007; 33(1): 49-68.

- Ha TH, Ha K, Kim JH, Choi JE. Regional brain gray matter abnormalities in patients with bipolar II disorder: a comparison study with bipolar I patients and healthy controls. *Neurosci Lett* 2009; 456: 44-48.
- Ha TH, Her JY, Kim JH, Chang JS, Cho HS, Ha K. Similarities and differences of white matter connectivity and water diffusivity in bipolar I and II disorder. *Neurosci Lett* 2011; 505: 150-154.
- Ha TH, Kim JS, Chang JS, Oh SH, Her JY, Cho HS, ve ark. Verbal and Visual Memory Impairments in Bipolar I and II Disorder. *Psychiatry Investig* 2012; 9(4): 339-346.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 11–8.
- Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm* 2010; 117(5): 639-654.
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, ve ark. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1091-1093.
- Honig A, Arts BM, Ponds RW, ve ark. Lithium induced cognitive side effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 167-171.
- Hughes AM, Lynch P, Rhodes J, Ervine CM, Yates RA. Electroencephalographic and psychomotor effects of chlorpromazine and risperidone relative to placebo in normal healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 323–330.
- Hui CL, Wong GH, Chiu CP, Lam MM, Chen EY. Potential endophenotype for schizophrenia: neurological soft signs. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 408–413.
- Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007; 9: 83-196.

- Hyde TM, Goldberg TE, Egan MF, Lener MC, Weinberger DR. Frontal release signs and cognition in people with schizophrenia, their siblings and healthy controls. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 120-125.
- Işık E, Taner E, Işık U. Güncel ve Klinik Psikiyatri 2008; 155-188.
- Ismail B, Cantor-Graae E, Mc Neil TF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 1998; 155(1): 84-89.
- Jamrozinski K. Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23(3): 255-260.
- Janssen J, Diaz-Caneja A, Reig S, Bombin I, Mayoral M, Parellada M, ve ark. Brain morphology and neurological soft signs in adolescents with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 227-233.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, ve ark. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1322-1330.
- Karadağ F, Oral TE, Yalçın AF, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13(2): 107-114.
- Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk toplumu için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT bataryası. 32.Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı, Türk Nöroloji Dergisi, Ufuk Matbaası, İstanbul 1997.
- Kauer-Sant’Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Comprehensive Psychiatry* 2009; 50(1): 1-8.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, ve ark. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 646-652.

- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl 4): 33-38.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, ve ark. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* 2003; 44(4): 263-269.
- Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, ve ark. Diagnosis specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160 (7): 1298-1304.
- Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, ve ark. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 101: 274-280.
- Lane A, Colgan K, Moynihan F, Burke T, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. Schizophrenia and neurological soft signs: gender differences in clinical correlates and antecedent factors. *Psychiatry Res* 1996; 64(2): 105-114.
- Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155(1): 19-26.
- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4(11): 1241-1243.
- Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 93-100.
- MacKinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8: 1-14.
- Madsen AL, Vorstrup S, Rubin P, ve ark. Neurological abnormalities in schizophrenic patients: a perspective follow up study 5 years after first admission. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(2): 119-125.

- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2): 114-125.
- Malloy PF, Richardson ED. Assessment of frontal lobe functions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6(4): 399-410.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 2-18.
- Martinez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71(1): 39-46.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, ve ark.. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004(a); 161: 262-270.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, ve ark. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcomes. *Bipolar Disord* 2004(b); 6: 224-232.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, ve ark. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9: 103-113.
- McIntosh AM, Job DE, Moorhead WJ, Harrison LK, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. Genetic liability to schizophrenia or bipolar disorder and its relationship to brain structure. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 76-83.
- Mechri A, Bourdel MC, Slama H, Gourion D, Gaha L, Krebs MO. Neurological soft signs in patients with schizophrenia and their unaffected siblings: frequency and

- correlates in two ethnic and socioeconomic distinct populations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(4): 218-226.
- Melrose RJ, Poulin RM, Stern CE. An fMRI investigation of the role of the basal ganglia in reasoning. *Brain Res* 2007; 1142: 146-158.
- Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Honicke S, ve ark. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246: 240-248.
- Monchi O , Petrides M , Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging . *J Neurosci* 2001; 21: 7733-7741.
- Mosher LR, Pollin W, Stabenau JR. Identical twins discordant for schizophrenia. Neurologic findings. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24: 422-430.
- Morrens M, Wezenberg E, Verkes RJ, Hulstijn W, Ruigt GS, Sabbe BG. Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 15-21.
- Mouchet-Mages S, Rodrigo S, Cachia A, Mouaffak F, Olie JP, Meder JF, ve ark. Correlations of cerebello-thalamoprefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 451-458.
- Mukherjee S, Shukla S, Rosen A. Neurological abnormalities in patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1984; 19(3): 337-345.
- Mur M, Portella MJ, Martí'nez-Ara'n A, ve ark. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 373-381.
- Najt P, Glahn D, Bearden CE, Hatch JP, Monkul ES, Kaur S, ve ark. Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neurosci Lett* 2005; 379(2): 122-126.

- Nasrallah HA, Tippin J, McCalley-Whitters M. Neurological soft signs in manic patients. A comparison with schizophrenic and control groups. *J Affect Disord* 1983; 5: 45-50.
- Negash A, Kebede D, Alem A, Melaku Z, Deyessa N, Shibire T, ve ark. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord* 2004; 80: 221-230.
- Nelson JC, Charney DS. The symptoms of major depressive illness. *American Journal of Psychiatry* 1981; 138: 1-13.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226.
- Öktem Ö. Sözel bellek süreçleri testi (SBST): Bir ön çalışma. *NöroPsikiyatri Arsivi* 1992; 29(4): 196-206.
- Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, 10. Basım, 2008.
- Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 2003; 170: 225-234.
- Palsson E, Figueras C, Johansson AG, Ekman CJ, Hultman B, Östlind J, Landen M. Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 165.
- Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 829-857.
- Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM. Work impairment in bipolar disorder patients results from a two-year observational study (EMBLEM). *European Psychiatry* 2010; 25: 338-344.
- Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(2): 103-116.

- Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, ve ark. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 5.
- Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, ve ark. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disorders* 2009; 11(4): 401-409.
- Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, Manna VS, Ceccoli P, Stratta P, Casacchia M. Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 735-739.
- Rubin P, Vorstrup S, Hemmingsen R, Andersen HS, Bendtsen BB, Stromso N, ve ark. Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital: correlations with computerized tomography and regional cerebral blood flow findings. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994; 90: 385-390.
- Rubinstein JS, Michael A, Paykel ES, ve ark. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine* 2000; 30: 1025-1036.
- Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(11): 791-795.
- Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychoter Psychosom* 2009; 78(5): 285-297.
- Sanchez-Morla EM, Barabash A, Martinez-Vizcaino V, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Cabranes-Diaz JA, ve ark. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009; 169(3): 220-228.
- Sanders RD, Schuepbach D, Goldstein G, Haas GL, Sweeney JA, Keshavan MS. Relationships between cognitive and neurological performance in neuroleptic-naive psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16(4): 480-487.

- Sanders RD, Joo YH, Almasy L, Wood J, Keshavan MS, Pogue-Geile MF, ve ark. Are neurologic examination abnormalities heritable? A preliminary study. *Schizophr Res* 2006; 86(1-3): 172-180.
- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7: 216-235.
- Shibre T, Kebede D, Alem A, ve ark. Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naive cases with schizophrenia: a community-based study in a rural setting. *Nord J Psychiatry* 2002; 56(6): 425-431.
- Simon GE, Ludman EJ, Unützer J, Operskalski BH, Bauer MS. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 718-725.
- Solanki RK, Swami MK, Singh P. An examination of relationship between neurological soft signs and neurocognition. *Asian Journal of Psychiatry* 2012; 5: 43-47.
- Spree O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford University Press, New York 1991.
- Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000; 60: 147-157.
- Strakowski SM, Keck PE Jr, McElroy SL, ve ark. Twelve month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 49-55.
- Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, ve ark. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 254-260.
- Stuss D, Alexander M, Hamer L, Palumbo C, Dempster R, Binns M, ve ark. The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 265-278 .

- Stuss D T, Alexander M. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view . Psychol Res 2000; 63: 289-98 .
- Szczepankiewicz A. Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9: 1573-1582.
- Tabares-Seisdedos R, Escamez T, Martinez-Gimenez JA, Balanza V, Salazar J, Selva G, ve ark. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from Mediterranean Spain: a preliminary study. Neuroscience 2006; 139: 1289-1300.
- Tabares-Seisdedos R, Mata I, Escamez T, Vieta E, Lopez-Ilundain JM, Salazar J, ve ark. Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a Spanish isolate population. Psychiatr Genet 2008; 18: 313-317.
- Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. J Clin Psychiatry 1997; 58: 26–29.
- Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 2005; 186: 32-40.
- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 1106-1111.
- Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, ve ark. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first episode major affective disorder with psychotic features. Am J Psychiatry 2000; 157: 220-228.
- Tsuang MT, Dempsey GM. Long-term outcome of major psychoses. II. Schizoaffective disorder compared with schizophrenia, affective disorders, and a surgical control group. Arch Gen Psychiatry 1979a; 36: 1302-1304.

- Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1979b; 36(12): 1295-1301.
- Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Partonen T, Varilo T, Paunio T, Ekelund J, ve ark. Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002; 114: 483-490.
- Tüysüzoğlu H, Ateşçi FC, Özdel O, Kalkan-Oğuzhanoglu N. İki Uclu Bozuklukta Silik Norolojik Belirtiler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etkisi. *Nöropsikiyatri Arflivi* 2011; 48: 107-113.
- van Boxtel MP, Bosma H, Jolles J, Vreeling FW. Prevalence of primitive reflexes and the relationship with cognitive change in healthy adults: a report from the Maastricht Aging Study. *J Neurol* 2006; 253(7): 935-941.
- van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41-46.
- van Rossum I, Tenback D, van Os J. Bipolar disorder and dopamine dysfunction: an indirect approach focusing on tardive movement syndromes in a naturalistic setting. *BMC Psychiatry* 2009; 9:16.
- Vöhringer PA, Barroilhet SA, Amerio A, Reale ML, Alvear K, Vergne D, Ghaemi SN. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry* 2013; 4: 87.
- Wagner AD. Cognitive control and episodic memory: contributions from prefrontal cortex. In: Squire LR, Schacter DL (Eds.), *Neuropsychology of Memory*. The Guilford Press, New York, 2002; 174-192.
- Wechsler D Stone CP. The Wechsler memory scale. Psychological corporation, New York 1945.

- Whitty P, Clarke M, McTigue O, ve ark. Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res* 2006; 86(1-3): 110-117.
- Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(11): 1588-1597.
- Wong AHC, Voruganti LNP, Heslegrave RJ. Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 23: 139-146.
- Yochim B, Baldo J, Nelson A, Delis DC. D-KEFS Trail Making Test performance in patients with lateral prefrontal cortex lesions. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 704-709 .
- Zengin Eroğlu M, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Dergisi* 2010; 2(2): 206-236.
- Zhao Q, Ma YT, Lui SS, Liu WH, Xu T, Yu X, ve ark. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 43: 72-78.
- Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20.

8. EKLER

Ek 1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Ad- Soyad:

Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kadın

Yaş:

Doğum yeri:

Eğitim durumu: 1. Okuma yazma bilmiyor. 2. Okur yazar 3. İlkokul mezunu 4. Ortaokul mezunu 5. Lise mezunu 6. Üniversite mezunu

Çalışma durumu: 1. Halen çalışıyor 2. Çalışmıyor 3. Emekli

Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Boşanmış

Hastalık başlangıç yaşı:

Epizod sayısı (manik/depresif/karma):

Hastane yatış sayısı:

Ataklarda psikotik özellik varlığı: 1. Yok 2. Var

Kullandığı ilaçlar:

Tedavi cevabı:

EPS duyarlılığı: 1. Yok 2. Var

Tıbbi hastalık öyküsü:

İntihar girişimi öyküsü: 1. Yok 2. Var

Soygeçmiş:

Ek 2. Sözel Bellek Süreçleri Testi

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST) (A Listesi)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindî	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
	Top. Hatt:															

Ek 3. Stroop Testi

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

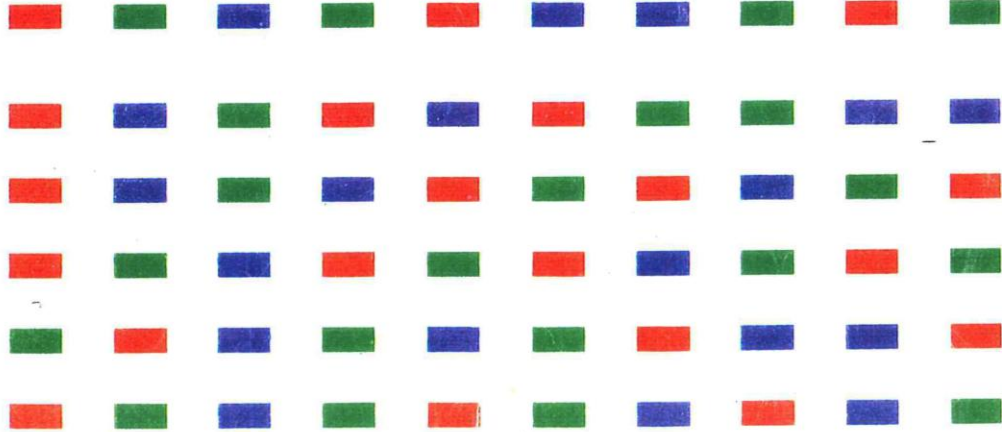
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

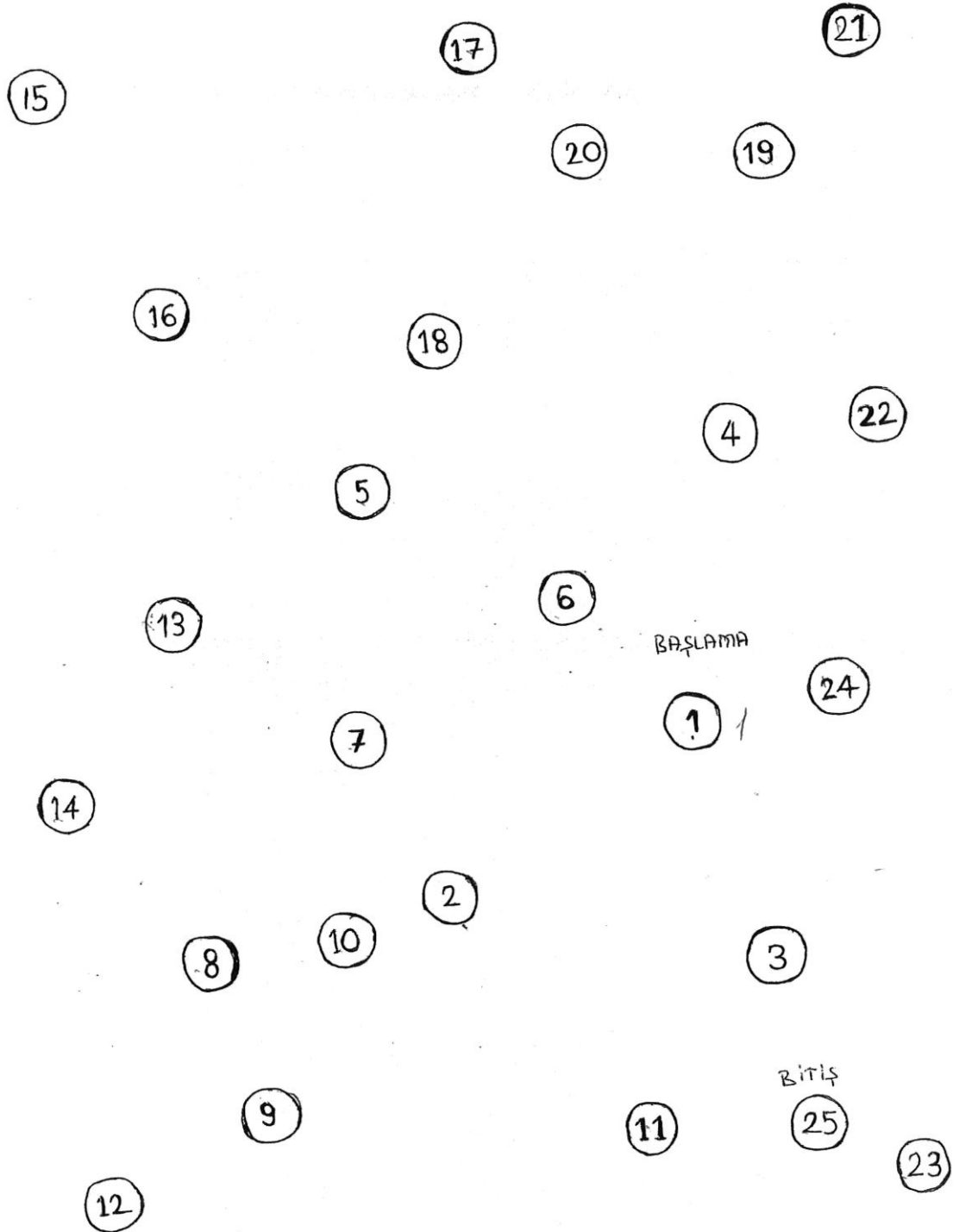
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



Ek 4. İz Sürme Testi A ve B Formu

A FORMU



B FORMU

SON

13

10

8

9

I

D

B

4

3

BAŞLAMA

7

1

5

H

C

12

G

A

J

2

6

L

E

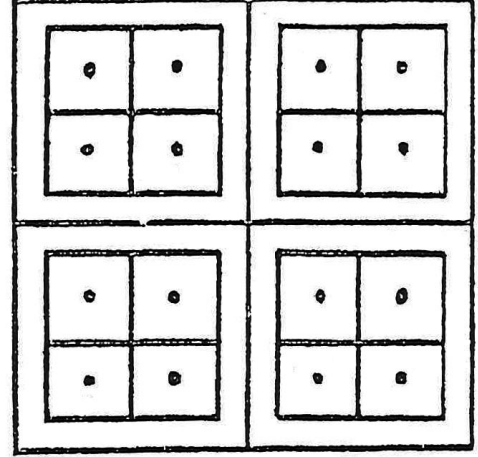
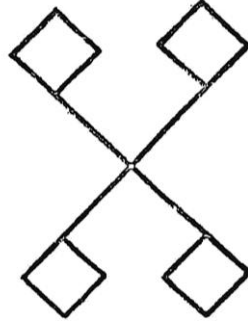
F

11

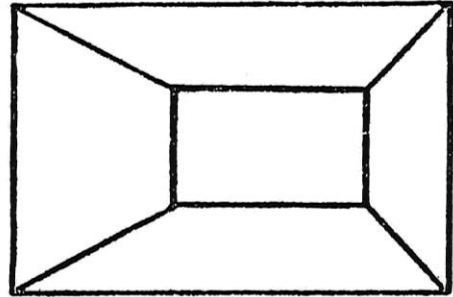
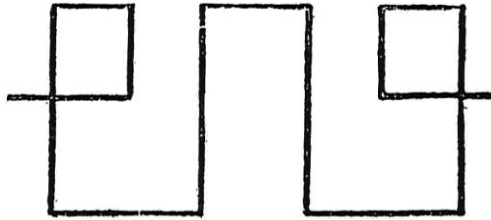
M

K

Ek 5. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu - Görsel Üretim Alt Testi



Card A
W-M-S I



Card C
W-M-S I

Ek 6. Silik Nörolojik Bulguları Değerlendirme Ölçeği

1. *Burun topuk yürüyüşü (tandem walk)*

Yönerge: hasta düz bir çizgi üzerinde topuğunu ayak ucuna değdirerek 12 adım atar

Değerlendirme:

- 0. İlk adım tamamlandıktan sonra hiç yanlış adım yoktur
- 1. İlk adım tamamlandıktan sonra bir ya da iki yanlış adım
- 2. 3 ya da daha fazla yanlış adım, düşme ya da sendeleme

2. *Romberg testi*

Yönerge: Hasta elleri ve kolları yere paralel, parmakları gerili, ayakları bitişik, gözleri kapalı ayakta durur. Hasta bu pozisyonda 15 saniye kalmalıdır.

Değerlendirme:

- 0. Nispeten stabil, minimal sallanma
- 1. Belirgin sallanma
- 2. Hasta dengesini sağlamak için adım atar ya da düşer

3. *Kol ve Ellerdeki Hareketler (sağ ve sol)*

Yönerge: Romberg testindeki gibi.

Değerlendirme:

- 0. Parmaklar eller veya kollarda hareket yok.
- 1. Sadece parmaklarda düzensiz hareketler
- 2. Elleri veya kolları da kapsayan düzensiz hareket

4. *Tremor (sol ve sağ)*

Yönerge: Romberg testindeki gibi.

Değerlendirme:

0. Tremor yok.

1. Ilımlı ince tremor

5. Stereognosis (sol ve sağ)

Yönerge: Hastadan gözleri kapalıyken eline konan bir nesneyi (para, anahtar ve kalem) tanıması. Hastaya eline konan cismi hissetmesi söylenir ve bunun için gerekli zaman bırakılır. Hasta nesnenin ismini hatırlayamazsa hastadan bu nesnenin ne için kullanıldığını söylemesi istenir. Hastadan önceden değerlendirilmiş olan baskın elini, eğer belirgin bir el baskınlığı yoksa yazı yazdığı elini kullanması istenir. Yönerge ikinci denemenin başında tekrarlanır.

Değerlendirme: 0. Hata yok. 1. Tek hata 2. Tek hatadan fazla

6. Grafestezi (sol ve sağ)

Yönerge: Hastadan gözleri kapalıyken işaret parmağının ucuna yazılan sayıyı ayırt etmesi istenir. Ellerin sırası stereognosisteki gibi saptanmalıdır.

Değerlendirme: 0. Hata yok. 1. Tek hata 2. Tek hatadan fazla

7. İşitsel görsel bütünleştirme

Yönerge: Hastadan vuru seslerinden birisini 5-7 inçlik indeks kartın üzerindeki üç farklı noktalama işaretlerinden birisiyle karşılaştırması istenir. Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için 3 kez tekrarlanır.

Değerlendirme: 0. Hata yok. 1. Tek hata 2. İki veya daha fazla hata

8. İşaret parmağı yüzük parmağı testi (sol ve sağ)

Yönerge: Hastadan masanın üstündeki elini sırasıyla değiştirmesi istenir. İşaret parmağı durumunda baş parmak ya distal falanksların ya da orta falanksların üzerindedir. Hasta, eli masadayken yüzük parmağı durumuna geçmelidir. Bu durumda baş parmak ve işaret parmağının uçları birbirine değmekte, diğer üç parmak masada düz olarak durmaktadır. Hasta elin her pozisyon değişiminde kolunu sabit tutmalıdır. Eğer

hasta tam olarak hareketi yapamıyorsa hareket durdurulmalı ve yönerge tekrarlanmalıdır. Hasta her el pozisyonunu 15 kez tekrar etmelidir.

Değerlendirme:

0. İlk tekrardan sonra belirgin bir hareket bozulması yok. Hatalar yüzük pozisyonunda parmakların biraz havada kalmasıyla sınırlıdır ve pozisyon değişimlerinde 2'den fazla tereddüt yoktur ve bir kereden daha fazla işaret parmağıyla yüzük parmağını karıştırma yoktur.

1. İlk tekrardan sonra belirgin bir bozulma veya harekette tam olarak bir durma yoktur, parmak değiştirmede 2'den fazla tereddüt, hareketi düzgün olarak başlatıp sürdürmede zorluk, 3-4 kez parmak karıştırma veya tüm harekette 3 kez ancak 4 kezden fazla olmayan karıştırma vardır.

2. Harekette belirgin bir bozukluk veya tam durma veya 4'den fazla parmak karıştırma vardır.

9. *İşaret parmağı-tenar-el ayası testi (sol ve sağ)*

Yönerge: Hastaya düzgün ve ritmik bir şekilde sürekli masaya işaret parmağının kenarıyla ve elinin ayasıyla dokunması söylenir. Hastanın her el pozisyonunun değişiminde masanın yüzeyiyle teması kesilmelidir. Ancak kol tam fleksiyon haline gelmemelidir. Hasta bu pozisyon değişimini 15 kez tekrar etmelidir.

Değerlendirme:

0. İlk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki kere tereddüt etmeden daha fazla değildir ve el pozisyonunda birden fazla yanlış yoktur.

1. İlk tekrardan sonra harekette bozukluk yoktur ya da hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine geçişte tereddüt iki kezden fazladır. Düzgün ve seri hareket geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. 3-4 pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.

2. Harekette belirgin bir bozulma ya da hareketin tamamen durması ya da ya da 4'ten fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

10. Ozeretski testi

Yönerge: Hasta her iki elini de masaya koyar, bir elin ayası aşağıya dönüktür ve diğeri yumruk biçimindedir, hastaya düzgün ve sert biçimde aynı anda ellerinin pozisyonunu değiştirmesi söylenir. Hastadan bu hareketi 15 kere tekrar etmesi istenir.

Değerlendirme:

0. İlk tekrardan sonra harekette bozukluk yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki kere tereddüt etmeden daha fazla değildir ve el pozisyonunda fazla hata yoktur.

1. İlk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine geçişte tereddüt ikiden fazladır. Düzgün ve seri hareket geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. 3-4 pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.

2. Harekette belirgin bir bozulma ya da hareketin tamamen durması ya da ya da 4'ten fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

11. Bellek (5 dk.)

Yönerge: Hastaya 4 sözcük söylenir ve hepsi söylendikten hemen sonra bunları tekrar etmesi söylenir. Eğer hasta tam olarak 4 sözcüğü hatırlayamazsa yeniden söylenir. Eğer hasta sözcüklerin 3 kez tekrarlanmasından sonra da sözcükleri tekrarlayamıyorsa test sonlandırılır ve hastaya maddenin her iki adımında da 2 skoru verilir. Eğer hasta başlangıçta ya da sözcükler iki kere hatırlatıldıktan sonra 4 sözcüğü de tekrar edebiliyorsa sözcükleri unutmaması istenir ve görüşme süresince 2 kez daha bunları tekrar edeceği söylenir. Hastadan

5 ve 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlaması istenir.

Değerlendirme:

0. Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor.

1. Hasta 3 sözcük hatırlıyor.
2. Hasta 3 sözcükten daha azını hatırlıyor.

12. Bellek (10 dk.)

Yönerge: Aynı yönergede bu sözcükleri 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlaması istenir.

Değerlendirme:

0.Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor.

- 1.Hasta 3 sözcüğü hatırlıyor.
- 2.Hasta 3 sözcükten daha azını hatırlıyor.

13. Ritim vuruş testi (A)

Yönerge: Hastaya gözleri kapalıyken işittiği vuruş seslerini tam olarak yapması söylenir. Hasta vuruşları yinelenirken gözlerini açabilir.

Değerlendirme:

0.Hata yok

- 1.Tek hata
2. Tek hatadan fazla

14. Ritim vuruş testi (B)

Yönerge: Hastaya belirtilen bir vuruş sesini yapması söylenir.

Değerlendirme:

0.Hata yok

- 1.Tek hata
- 2.Tek hatadan fazla

15. Hızlı değişen hareketler (ardışık sıra hareketler) (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya avucu aşağı bakacak biçimde ellerini bacaklarına koyması söylenir. Hasta baskın eliyle başlayarak avucuyla ve ardından elinin arkasıyla değişmeli bir tarzda bacağına vurur. Baskınlığın değerlendirilmesi yukarıdaki gibidir (madde 8'e bakınız).

Değerlendirme:

0. Harekette belirgin bir bozulma, el değiştirmede tereddüt ya da yanlış yoktur.

1. Harekette belirgin bir bozulma yoktur ve el değiştirmede bir iki tereddüt ya da yanlışlık vardır.

2. Harekette belirgin bir bozulma veya el değiştirmede daha fazla tereddüt ya da yanlışlık vardır.

16. Parmak-başparmak oppozisyonu (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya avuçları yukarıya bakacak biçimde parmaklarını tam olarak açarak her iki elini bacağına koyması söylenir. Hasta baskın olan eliyle teste başlar ve parmaklarının ucuyla baş parmağının ucuna dokunur. 10 kez yinelemek suretiyle işaret parmağından serçe parmağına doğru en son işaret parmağına dönülerek test tamamlanır.

Değerlendirme:

0. Harekette belirgin bir bozukluk ve bir kezden fazla yanlış yoktur.

1. Harekette belirgin bir bozukluk yoktur ve 2 ya da 3 hata.

2. Harekette belirgin bir bozukluk veya 4 ya da daha fazla hata.

17. Söndürme (yüz-el testi)

Yönerge: Hasta avuçları aşağıda olmak üzere elleri dizlerinde ve gözleri kapalı oturtulur. Yanağına, eline ya da her ikisine birden dokunulacağı söylenir ve nereye dokunulduğunu söylemesi istenir. Hasta sadece tek bir dokunmayı hissederse dokunuşu

nerede hissettiği sorulur. Eş zamanlı dokunuşlar şu biçimde yapılır, sağ yanak-sol el, sol yanak-sağ el, sol yanak-sol el, her iki el e her iki yanak.

Değerlendirme:

0. Hata yok

1. Tek hata

2. Tek hatadan fazla

18. Sağ sol karıştırma.

Yönerge: Hastaya sol elini, sağ ayağını göstermesi, sağ elini sol omzuna koyması, sol elini sağ kulağına götürmesi, görüşmecinin sol dizini, sağ dirseğini göstermesi, görüşmecinin kolları kavuşurken görüşmecinin sol elini kendi sağ eliyle göstermesi, ve görüşmecinin kolları kavuşuren görüşmecinin sağ elini kendi sol eliyle göstermesi söylenir.

Değerlendirme:

3. Hata yok

4. Tek hata

5. Tek hatadan fazla

19. Sinkinezi (sağ ve sol)

Yönerge: Hastaya horizontal bakışın iki uç yanı arasında hareket eden bir kalemin ucunu izlemesi öğretilir. Eğer hasta başını oynatırsa başını turması ve kalemin ucunu yalnız gözleriyle izlemesi söylenir.

Değerlendirme:

0. Baş hareketi yok.

1. İlk dönemde baş hareketlidir ancak başını sabit tutması söylendikten sonra hareket olmaz

2. Başını sabit tutması söylendikten sonra da başı oynar

20. Konverjans (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya kalemin ucu buruna doğru ilerlerken onu izlemesi öğretilir

Değerlendirme:

0. Her iki göz nesneye uyum sağlar

1. Tek veya her iki göz tam olarak uyum sağlayamaz ancak mesafenin yarısından fazlasına kadar kalemi izleyebilir

2. Tek ya da her iki gözü birden kalemi yarı mesafeden daha fazla uyum sağlamada yetersiz

21. Bakışı sabit tutma güçlüğü (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya sağ ve sol görsel alanlarına horizontal planda 45 derece açıldaki bir kalemin ucuna bakması ve bakışlarını 30 saniyeden fazla odaklaması söylenir.

Değerlendirme:

0. Odaklamada sapma yok.

1. 20 sn'den sonra odaklamada sapma var

2. 20 sn'den önce odaklamada sapma var

22. Parmak-burun testi (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya gözlerini kapaması ve burnunun ucuna işaret parmağının ucuyla dokunması söylenir.

Değerlendirme:

0. İntensiyonel tremor ya da burnunu tutturamama yok

1. İlimli intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama

2. Belirgin intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama

23. Glabellar tepki

Yönerge: Hastaya odanın karşı duvarında bir noktaya gözlerini dikmesi söylenir. Hastaya görüş alanına girmeden yukarısından yaklaşılr ve görüşmeci işaret parmağıyla glabellar bölgeye 10 kez vurur.

Değerlendirme:

0. Üç ya da daha az göz kırpma
1. Dört ya da beş tam göz kırpma veya altı kısmi göz kırpmadan fazla.
2. Altı ya da daha fazla göz kırpma.

24. Snout tepkisi

Yönerge: Hastaya gevşemesi söylenir ve görüşmeci hastanın filtrumuna parmağıyla basınç uygular.

Değerlendirme:

- 0.Orbikularis orisde kontraksiyon yok.
1. Orbikularis orisde herhangi bir kontraksiyon.

25. Yakalama tepkisi (sol ve sağ)

Yönerge: Hastaya yakalama hareketi yapmaması söylenir ve görüşmeci hastanın işaret parmağıyla baş parmağı arasında bölgeye vurur. Bu hareketi bir saniye aralarla yinelenirken hastaya “ımdat” sözcüğü geriden harf harf söylenir.

Değerlendirme:

- 0.Hastanın parmaklarında fleksiyon yok.
- 1.İlk denemde hastanın parmaklarında ılımlı fleksiyon veya ikinci dönemde herhangi bir fleksiyon
- 2.İlk dönemde hastanın parmaklarında belirgin fleksiyon.

26. Emme tepkisi

Yönerge: Görüşmeci işaret parmağının eklem yerini ya da dil basacağını hastanın dudakları arasına koyar.

Değerlendirme:

0.Hareket yok.

1.Hastanın dudakları arasında herhangi bir emme hareketi



Ek 7. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

1) “ÖTİMİK DÖNEMDEKİ BİPOLAR I BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEV KAYBI VE SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLERİN PSİKOSOSYAL İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı tez çalışması olarak planlanmıştır.

2) Bu çalışmada Bipolar I Bozukluk 1 tanısı almış hastalara bilişsel işlevlerinin ve varsa silik nörolojik belirtilerinin incelenmesi amacıyla psikometrik testler ve nörolojik muayene uygulanacaktır.

3) Bu çalışmada herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

4) Toplum içerisinde yapılan tüm bilimsel araştırmalarda gerekli, bazı kimlik ve sosyoekonomik durumla ilgili bilgiler, ayrı bir soru formunda sorulacaktır. Ayrıca bilişsel işlevleri ölçen testler ve silik nörolojik belirtileri saptamak için nörolojik muayene uygulanacaktır.

5) Araştırma için sizden herhangi bir maddi talepte bulunulmadığı gibi sağlık güvencenize de hiçbir maddi külfet yüklememektedir.

6) Bu araştırmada deneysel işlemler uygulanmamaktadır.

7) Yöntem olarak anket ve testler kullanılacağı için, çalışma sağlığınıza açısından herhangi bir risk taşımamaktadır.

8) Bu çalışmadan beklenen yararlar olmakla birlikte çalışmaya katılan gönüllüler açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar yoktur.

9) Yukarıda belirtilenler dışında gönüllüye uygulanacak alternatif yöntemler veya tedavi şeması bulunmamaktadır.

10) Bu araştırmaya katılmak isteğe bağlıdır ve gönüllü kişiler istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

11) İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

12) İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

13) Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

14) Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numara bilgileri verilecektir.

15) Kesitsel bir çalışma olması nedeni ile gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler bulunmamaktadır.

16) Kesitsel bir çalışma olması nedeni ile gönüllüler ile bir kez görüşme yapılacaktır ve bu nedenle araştırmaya devam etmeleri için öngörülen süre bulunmamaktadır.

17) Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 50' dir.

18) Gönüllülerden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

“ÖTİMİK DÖNEMDEKİ BİPOLAR I BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEV KAYBI VE SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLERİN PSİKOSOSYAL İŞLEVSELLİK ÜZERİNE ETKİSİ” isimli tez çalışmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllü Adı Soyadı:

İmza:

Gönüllü yakını/ yasal temsilcisi Adı Soyadı:

İmza:

Açıklama yapan doktorun Adı Soyadı:

İmza:

Olur işlemine tanık olan kişinin Adı Soyadı:

İmza: