

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARI VE BİRİNCİ DERECE
YAKINLARINDA ZİHİN KURAMI VE YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TAÇLAN DUMAN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. FİGEN ÇULHA ATEŞCİ**

DENİZLİ – 2014

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARI VE BİRİNCİ DERECE
YAKINLARINDA ZİHİN KURAMI VE YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TAÇLAN DUMAN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. FİGEN ÇULHA ATEŞCİ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 16.07.2013 tarih ve 2013TPF012 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2014

Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ danışmanlığında Dr. Taçlan DUMAN tarafından yapılan “Bipolar Bozukluk Hastaları ve Birinci Derece Yakınlarında Zihin Kuramı ve Yürütücü İşlevler” başlıklı tez çalışması 26/05/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ

Üye : Doç. Dr. Selim TÜMKAYA

Üye : Yrd. Doç. Dr. M. Ceyhan BALCI ŞENGÜL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

09/06/2014

Prof. Dr. Hasan HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamam sırasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Figen Çulha Ateşci'ye, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan Herken, Prof. Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoglu, Prof. Dr. İ. Osman Özdel, Prof. Dr. Filiz Karadağ, Doç. Dr. A. Cem Şengül, Doç. Dr. Gülfizar Sözeri Varma, Doç. Dr. Selim Tümkeya ve Yrd. Doç. Dr. M. Ceyhan Balcı Şengül'e,

Rotasyon süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.'nın değerli hocaları Doç. Dr. Burcu Çakaloz, Yrd. Doç. Dr. Gülşen Ünlü ve Yrd. Doç. Dr. Önder Öztürk'e,

Nöropsikolojik testlerin uygulanmasındaki yardımlarından dolayı psikolog arkadaşlarım Çiğdem Tekkanat, Hatice Çelikel ve Simge Kaya'ya,

Tezin istatistik çalışmaları aşamasındaki yardım ve katkıları için Araştırma Görevlisi arkadaşım Hande Şenol'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, bütün sevinç ve sıkıntılara ortak olan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan başta biricik annem ve babam olmak üzere sevgili aileme

Sonsuz teşekkürler

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
BİPOLAR BOZUKLUK.....	2
Tarihçe.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Etiyoloji.....	3
<i>Genetik Faktörler.....</i>	3
<i>Biyokimyasal Nedenler.....</i>	4
<i>Nöroendokrin Etkenler</i>	5
<i>Psikososyal Nedenler.....</i>	5
<i>Kindling Modeli.....</i>	5
<i>Psikodinamik Yaklaşımlar.....</i>	5
<i>Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....</i>	6
Eş Tanılar.....	6
Ayırıcı Tanı.....	7
Klinik Gidiş Ve Sonlanım.....	7
ZİHİN KURAMI.....	8
Zihin Kuramı Teorileri.....	9
Zihin Kuramı Bileşenleri.....	10
Zihin Kuramı ile İlgili Beyin Bölgeleri.....	11
Bipolar Bozuklukta Zihin Kuramı.....	12
BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	13
Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler.....	13

Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler ve Görüntüleme.....	15
Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yakınlarında Bilişsel İşlevler.....	16
Zihin Kuramı ve Yürütücü İşlevler İlişkisi.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
Örnekleme.....	19
Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	19
Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	19
YÖNTEM.....	20
GEREÇLER.....	20
Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	20
DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I).....	21
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ).....	21
Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	21
Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği-Revize Form (WAIS-R).....	21
Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET).....	22
Stroop Testi.....	22
İz Sürme Testi A ve B (Trail Making Test).....	23
Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test).....	23
Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading the Mind in the Eyes Test).....	24
İmayı Anlama Testi (Hinting Task).....	24
Pot Kırmayı Farketme (PKF) Testi (Faux pas).....	24
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	25
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ark: Arkadaşları

BB: Bipolar Bozukluk

BB I: Bipolar I Bozukluk

BB II: Bipolar II Bozukluk

DA: Dopamin

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revision

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision

EKT: Elektro konvulsif tedavi

fMRG: Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme

GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

İST: İz Sürme Testi

MHPG: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol

MR: Magnetik Rezonans

NA: Noradrenalin

ort: Ortalama

PKF: Pot Kırmayı Farketme

SCID-I: DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)

ss: Standart sapma

WAIS-R: Wechsler Yetişkinler için Zeka leği-Revize Form (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised)

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

Yİ: Yürütücü İşlevler

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ZK: Zihin Kuramı

5-HT: Serotonin

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1	Grupların sosyodemografik özellikleri
Tablo 2	Bipolar hastaların klinik özellikleri
Tablo 3	Bipolar hastaların kullandıkları ilaçlar
Tablo 4	Grupların zihin kuramı test puanları
Tablo 5	Grupların yürütücü işlev ve dikkat test puanları
Tablo 6	Bipolar hasta grubunda psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan grubun zihin kuramı test puanları
Tablo 7	Bipolar hasta grubunda psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan grubun yürütücü işlev ve dikkat test puanları
Tablo 8	Bipolar hastaların klinik özellikleri ile zihin kuramı test sonuçları arasındaki korelasyonlar
Tablo 9	Bipolar hastaların klinik özellikleri ile yürütücü işlev ve dikkat test sonuçları arasındaki korelasyonlar
Tablo 10	Bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının yürütücü işlev ve dikkat testleri ile zihin kuramı test sonuçları arasındaki korelasyonlar

ÖZET

Bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarında zihin kuramı ve yürütücü işlevler

Dr. Taçlan Duman

Bipolar hastalar ve yakınlarında çeşitli bilişsel bozukluklar olduğu belirtilmiş, bazı bilişsel bozuklukların bipolar bozukluk için endofenotip adayı olabileceği öne sürülmüştür. Bipolar hastalarda zihin kuramı (ZK) becerilerinde de bozulmalar olduğu bildirilmiş ancak birinci derece yakınlarında zihin kuramını inceleyen çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarının zihin kuramı işlevlerinin saptanması ve bu işlevlerin birbirleri ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması, zihin kuramı işlevlerinde yürütücü işlev bozukluğunun bir etkisinin olup olmadığının incelenmesidir.

Çalışmaya 18-60 yaşları arasında DSM-IV'e göre bipolar I bozukluk tanısı olan ötimik 30 hasta, bipolar bozukluk tanısı olan hastaların birinci derece yakınlarından çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 30 hasta yakını ve çalışma grupları ile yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden benzeştirilmiş 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Wechsler Erişkinler İçin Zeka Testi (WAIS-R) ile yürütücü işlevleri ve dikkati değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi, İz Sürme Testi A ve B, Sayı Dizisi Testi, zihin kuramı yeteneklerini değerlendirmek için Gözlerden Zihin Okuma Testi, İmayı Anlama Testi, Pot Kırmayı Farketme Testi uygulanmıştır.

Bipolar hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı kontroller arasında Gözlerden Zihin Okuma Testi, İmayı Anlama Testi ve Pot Kırmayı Farketme Testi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında İz Sürme Testi (İST)-A ve Sayı Dizileri Testi ters sayı dışında diğer yürütücü işlev ve dikkat testlerinde fark bulunmamıştır. Bipolar hastalar kontrol grubuna göre, hem İz Sürme Testi (İST)-A'da, hem de Sayı Dizileri Testi ters sayı'da daha kötü performans göstermiştir. Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan bipolar hastalar arasında ZK testleri açısından anlamlı farklılık saptanmamış, yürütücü işlev ve dikkat testlerinden ise sadece İz Sürme Testi B-A açısından anlamlı fark

bulunmuştur. Bipolar hastalarda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve manik/hipomanik atak sayısı arttıkça Gözlerden Zihin Okuma Testi performansının kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar izlenmiştir. Ayrıca hastalık süresi, manik/hipomanik atak sayısı, toplam atak sayısı ve hastalık başlangıç yaşı ile yürütücü işlevler arasında, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ile psikomotor hız ve dikkat arasında da anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Yürütücü işlevler ve dikkat ile zihin kuramı performansları arasında ilişki olduğu belirlenmiştir.

Bipolar hastalarda kontrollere göre özellikle dikkat ve psikomotor hızda azalma ve sözel çalışan bellek alanında bozulma olduğu görülmektedir. Zihin kuramı performansları açısından bipolar hasta, hasta yakını ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasına rağmen, toplam ZK puanları kötüden iyiye doğru bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol grubu sırasını izlemektedir. ZK'nın bipolar bozukluk için sürekli bir belirteç ve endofenotip adayı olup olmadığının belirlenmesi için bu alanda yapılacak olan daha büyük örneklemli, nörokognitif izlemi içeren, nörogörüntülemenin de eklendiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, zihin kuramı, yürütücü işlevler, birinci derece yakınları, endofenotip

SUMMARY

Theory of Mind and Executive Functions in Bipolar Disorder Patients and Their First-Degree Relatives

Dr. Taçlan Duman

It has been stated that bipolar patients and their relatives have been known to have a variety of cognitive deficits, it has been proposed that some cognitive deficits may be endophenotype candidates for bipolar disorder. Impairments in theory of mind (TOM) skills have been noted with bipolar patients, however a very small number of studies have been conducted investigating theory of mind skills in their first-degree relatives. The aim of this study is to determine the theory of mind functions in bipolar disorder patients and their first degree relatives comparing these functions with each other and healthy controls and to investigate whether the effect of executive function deficit on theory of mind functions.

30 euthymic patients aged between 18-60 years all with diagnosed Bipolar I disorder according to DSM-IV criteria and 30 first degree relatives who agreed to participate in the study and met the inclusion criterias among the first degree relatives of patients with bipolar disorder and 30 age, gender and education matched healthy volunteers involved in the study. The participants were subjected to sociodemographic data form, the DSM-IV Structured Clinical Interview (SCID-I), Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Wechsler Adults Intelligence Test (WAIS-R) and to assess the executive functions and attention Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test, Trail Making Test A and B, Digit Span Test, to assess the ability of theory of mind Reading the Mind in the Eyes Test, Hinting Task, Faux pas test.

No significant difference was detected between bipolar patients, their relatives and healthy controls in Reading the Mind in the Eyes Test, Hinting Task and Faux pas test. There was no difference between the groups in executive function and attention tests except Trail Making Test (TMT)-A and Digit Span Test backwards. Bipolar patients showed a poorer performance than the control group in both Trail Making Test (TMT)-A and Digit Span Test backwards. No significant differences were seen between bipolar patients who had psychotic symptom history and those who had not in TOM tests. Only a significant difference was found in Trail Making Test B-A among the executive function and attention tests between these patients. Significant correlations were found

that shows as the age of illness onset, duration of illness and the number of manic / hypomanic episodes increases performance in the Reading the Mind in the Eyes Test get worse. Additionally the age of illness onset, duration of illness, the number of manic/hypomanic episodes and total number of episodes also revealed significant correlations with executive functions as well as psychomotor speed and attention differences with age of illness onset and duration of illness. A relationship between executive functions and attention and theory of mind performances was detected.

Compared to healthy controls, bipolar patients were seen to have less attention and decrease in psychomotor speed as well as impairment in verbal working memory. Although there was no significant difference in theory of mind performances statistically between the groups, from bad to good the order was bipolar patients, their first degree relatives and healthy controls in total TOM scores. It is considered that further investigations on this area are necessary with a larger sample group, including neurocognitive follow up by adding neuroimaging to determine whether TOM is a trait marker or candidate endophenotype for bipolar disorder.

Keywords: bipolar disorder, theory of mind, executive function, first-degree relatives, endophenotype

GİRİŞ

Bipolar Bozukluk (BB), yineleme ve iyileşmelerle seyreden, kronik seyir gösteren, ciddi ve sürekli tedavi gerektiren, kişinin yaşamında ciddi psiko-sosyal kayıplara yol açan, hasta ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Ayrıca yüksek morbidite ve özkıym riski nedeniyle yüksek mortaliteye sahip olduğu ve tahmin edilenden çok daha sık görüldüğü için önemli bir halk sağlığı sorunudur (1,2). Dünya Sağlık Örgütü tarafından bipolar bozukluğun tüm tıbbi hastalıklar içerisinde yeti yitimine sebep olan altıncı sıradaki rahatsızlık olduğu belirtilmiştir (3).

Nedeni halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte BB, etiyolojisinde genetik yatkınlığın esas etken olduğu düşünülen, polimorfik ve multifaktöriyel genetik geçiş gösteren bir hastalıktır (4,5). BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında BB yaşam boyu riski %5-10 olup (6), bu hastalığın görülme riski bipolar hastaların ailelerinde genel toplumdan 8-18 kat daha yüksektir (7).

Yapılan çalışmalarda bipolar hastalar ve yakınlarında çeşitli bilişsel bozukluklar olduğu görülmüştür (8,9). Yayınlanmış bazı çalışmalarda ise bipolar hastalar ve yakınları arasında yanıt inhibisyonu ve planlama gibi yürütücü işlevler, sözel öğrenme, sözel bellek ve sözel çalışan bellek açısından benzerlik olduğu, bu işlev bozukluklarının BB için endofenotip adayı olabileceği öne sürülmüştür (10-13).

Zihin kuramı, kişinin kendi ve diğerlerinin zihinsel durumları hakkında çıkarsama yapabilme, düşüncelerini, duygularını, davranışlarını, niyetlerini, inançlarını ve bilgilerini anlama ve tahmin etme, zihinsel olarak bunları temsil edebilme yeteneğini ifade eder (14,15). Bipolar bozukluğu olan hastalarda zihin kuramı ile ilgili bozulmalar gösterilmiştir (15,16). Ancak bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece yakınlarında zihin kuramını inceleyen çok az sayıda çalışma vardır (17). Bildiğimiz kadarıyla zihin kuramı ve yürütücü işlevler açısından bipolar hastalar ve birinci derece yakınlarının birlikte değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır.

Bu araştırmada bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece akrabalarının zihin kuramı işlevlerinin saptanması ve bu işlevlerin birbirleri ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması, zihin kuramı işlevlerinde yürütücü işlev bozukluğunun bir etkisinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR BOZUKLUK

Tarihçe

Duygudurum bozuklukları çok eski çağlardan beri bilinir. Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında ağır çöökkünlük ve mani dönemleri geçiren kişiler tanınabilmektedir. Melankoli deyimini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır (İ.Ö.V. yüzyıl) ve bunu ‘kara safra’ya bağlamıştır (7). Kapadokyalı Aretaeus (M.S. yaklaşık 150) melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu gözlemlemiş ve aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını söylemiştir (18). Baillarger ve Falret, 1851 yılında, Fransa’da birbirinden ayrı olarak, hemen hemen aynı zamanda, mani ve melankoli klinik tablolarını gösteren birdenbire başlayan hastalıkları, aynı hastalığın iki değişik görünümü olarak kabul etmişlerdir. Nöbet nöbet gelen bu hastalığa, Baillarger "folie à double forme", Falret "folie circulaire" adını vermiştir (19). 1895 yılında Kraepelin, manik-depresif hastalığı tanımlayarak, bu hastalık için üç önemli tanı ölçütü olarak; depresyon ya da öfori tarzında yoğun emosyonel durum, daha önceki sağlıklı işlevselliğe geri dönebilme özelliği, hastanın yaşamı boyunca tekrarlayan birçok atak yaşaması özelliklerini öne sürmüştür (20). 1980 yılında DSM III sınıflama sisteminin kullanıma girmesiyle “affektif bozukluklar” tanımı kabul edilmiş ve temel ayırım major depresyon ve bipolar bozukluk arasında yapılmıştır. DSM III-R (1987) sınıflandırmasında “duygu durumu bozuklukları” terimi tercih edilmiştir. 1994’te DSM-IV sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk yer almıştır. 2000 yılında kullanıma giren DSM-IV-TR sınıflandırmasında ek olarak genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygu durumu bozukluğu vardır (20).

Epidemiyoloji

Bipolar bozukluğun prevalansı %1-%3,4 arasında verilmektedir. Kadın-erkek oranı eşittir. Hastalık genellikle 20’li yaşlar ve öncesi (15-24 yaşlar gibi) erken yaşlarda başlar, %10 hastada ise 50 yaş üstünde başlamaktadır (5). Erken başlangıç daha büyük ailesel risk, daha yüksek komorbidite oranı, kötü prognoz ve lityuma kötü yanıt ile ilişkilidir (21). Bipolar bozukluğun yüksek sosyoekonomik düzeylerde

daha sık görüldüğü bildirilmiş; ırklar arasında bir fark bulunamamıştır (7). Bipolar I bozukluk kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür, bipolar II bozukluk ise kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık gözlenir (5,7). Hızlı döngülülük, depresif ve karma dönemler kadınlarda sık izlenirken, erkeklerde ise; hastalığın manik dönemle başlaması, alkol kötüye kullanımı ve davranış bozukluğu daha sık izlenmektedir (22,23).

Bipolar bozukluk tanılı hastaların ilk psikiyatriste başvuru sırasında %69'una tanı konamamaktadır. Belirtilerin başlangıcından tanı konana kadar ortalama yaklaşık 10 yıllık bir süre geçmektedir (1). Tanı zorluğunun temel sebepleri, hipomanik hatta manik dönemlerin hastalar tarafından anlatılmaması ve özellikle hipomaninin hoş giden bir durum olmasıdır. Bipolar bozukluğu olan hastaların %50'den fazlasında ilk hastalık dönemleri depresyon olarak yaşanır ve atipik depresyon bulguları olan hiperfaji, hipersomni ve retardasyon bipolar bozuklukta daha sık gözlemlenebilir (24). Ek tanılı durumların fazla olması da tanı koymayı güçleştiren önemli faktörlerden biridir (1).

Etiyoloji

Genetik Faktörler

İkiz, evlat edinme ve aile çalışmalarından elde edilen bilgiler BB'un genetik bileşenlerinin olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar sunmaktadır ve BB'un kalıtlabilirlik riskinin yaklaşık %80 olduğu bulunmuştur (25). BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında BB yaşam boyu riski %5-10 olarak saptanmıştır (6). Her iki ebeveyni de BB olan çocuklarda, bu bozukluğun ortaya çıkma olasılığı ise %75'tir (5). Genetik etmenlerin çevresel etmenlerden ya da doğuştan gelen ile sonradan oluşan durumların ayırt edilmesini sağlayan ikiz çalışmalarında, BB için eş hastalanma hızı monozigotlarda %60-70, dizigotlarda ise sadece % 20 olarak saptanmıştır (26). Biyolojik ebeveynleri hasta olan çocukların, sağlıklı ailelerin yanına verilmesi ile yapılan evlat edinme çalışmalarında, biyolojik ebeveynleri hasta olan çocukların biyolojik ebeveynleri sağlıklı olan çocuklara göre hastalığa yakalanma oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (27). Moleküler genetik araştırmalarda pek çok kromozomal bölge BB ile bağlantılı bulunmuş ancak bozukluğa yol açan tek bir gen henüz saptanamamıştır. Bunun nedeni olarak, BB'ta birden fazla genin çevre

faktörleriyle etkileşimi sonucunda rahatsızlığın ortaya çıktığı düşünülmekte ve bütün bu verilerin BB'un karmaşık bir genetiği olduğunu gösterdiği ifade edilmektedir (4).

Biyokimyasal Nedenler

Duygudurum bozuklukları ile ilgili çalışmalarda özellikle noradrenalin (NA), dopamin (DA) ve serotonin incelenmiştir. Nörotransmitter modelleri, NA ve DA düzenlenmesini sağlayan serotonin düzeylerinin mani ve depresyonda düşük; NA ve DA seviyelerinin ise depresyonda düşük, manide yüksek olarak seyrettiğini öne sürmektedir (28). Mani atağı sırasında noradrenalin metaboliti olan MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglikol)'nin plazmada artış göstermesi ve lityum sağaltımının bu hastalarda noradrenalin salınımını düşürmesi BB'un manik döneminde noradrenalin artışını düşündürmektedir (5,7). Yüksek dozda verilen L- triptofanın (serotonin öncülü) mani benzeri etki yapması BB etiolojisinde serotonerjik sistemin etkisini düşündürmüştür (5). Antidepresan ilaçların intrasynaptik serotonin (5-HT) düzeylerini artırması ve 5-HT düzeylerini artıran ilaçların maniye tetikleyebilmesi de serotonerjik dizgenin BB'taki rolüne ilişkin kanıtlar olarak kabul edilmektedir (29). Postmortem çalışmalar ve canlı hücre çalışmaları BB'ta döngüden bağımsız olarak serotonerjik bir yetmezlik olduğunu gösterirken, serotonin etkinliğindeki azalmanın özkıyım dahil şiddet davranışı ve dürtüsel davranış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (29-31). Kokain ve L-Dopa gibi dopaminerjik iletimi artıran maddelerin mani benzeri tablo oluşturması, dopaminerjik azalmaya yol açan antipsikotik ilaçların aynı zamanda antimanik etki göstermesi, manik dönemde dopamin metaboliti olan homovalinik asitin beyin omurilik sıvısında artış göstermesi dopaminin de BB etiolojisinde rol oynadığını göstermektedir (5). Bunların dışında GABA ve glutamatın da mani gelişiminde etkili olabileceği, bu iki transmitterin duygudurum kontrolünde etki gösterebileceği düşünülmektedir (5).

Ayrıca hastalığın nörobiyolojisini ve özellikle lityum gibi duygudurum dengeleyici ilaçların etki düzeneklerini anlamak için, nörotransmitterlerin ötesinde, sinir hücresi membranında yerleşmiş olan G proteinlerinden başlayarak, ikincil ileti sistemleri, hücre içi yollar ve sonunda çekirdek düzeyinde hücre sağ kalımını sağlayan ve ölümünü engelleyen proteinlerin transkripsiyonunda farklılaşma ve düzenlenmesine ilişkin süreçleri kavramak gerektiği öne sürülmektedir (2).

Nöroendokrin Etkenler

Plazma kortizol düzeyi ölçümü, kombine deksametazon/kortikotropin salgılatıcı hormon testi ve deksametazon supresyon testi ile yapılan araştırmalarda bipolar hastalarda hem manik, hem de depresif atak sırasında hipotalamo-pituiter-adrenal aks disregülasyonu gösterilmiştir (32-34). BB ile en fazla ilişkili bulunan tiroid fonksiyon bozukluğu subklinik hipotiroidizm olup, subklinik hipotiroidizmin kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu saptanmıştır (35).

Psikososyal Etkenler

Duygudurum bozuklukları için öne sürülen duyarlılaşma modeli, ilk dönemlerin genellikle bir çevresel stres sonrası ortaya çıkması, ancak daha sonraki dönemlere stresli yaşam olaylarının daha az eşlik etmesi gözlemine dayanmaktadır (36). Bu olaylar nöronlarda kalıcı değişikliklere neden olup kişiyi daha sonraki duygudurum bozukluğu dönemlerine yatkın hale getirmektedir (37).

Genetik yatkınlığı olan bireylerde BB daha erken yaşlarda başlarken, bu grupta yaşam olaylarının hastalık başlangıcıyla ilişkisinin az olduğu, buna karşın özellikle geç başlangıçlı bipolar olgularda ise yaşam olaylarının önemli rol oynadığı bildirilmiştir (38,39). Stresli yaşam olayları, sosyal destek ve duygu dışavurumu gibi çevresel faktörler BB seyrini etkilemekte, yapılan araştırmalar özellikle stresli yaşam olaylarının bipolar hastalarda duygudurum ataklarının başlama ve tekrarlama riskini arttırdığını göstermektedir (40). Olumsuz yaşam olayları bipolar depresif atakları tetiklerken hem olumsuz hem de olumlu olayların ikisinin de manik ya da hipomanik atak riskini artırdığı tespit edilmiştir (40,41).

Kindling Modeli

Bu modele göre, stresli yaşam olayları ile tetiklenen ilk manik ya da depresif atak sırasında oluşan bazı biyokimyasal etkiler yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açarak hastayı stresörlere karşı duyarlı kılmakta ve bu duyarlılaşma stresör olmadan da atakların oluşmasına olanak vermektedir. Hastalık seyrinde atakların giderek sıklaşıyor olması bu modelle açıklanabilmektedir (5,20).

Psikodinamik Yaklaşımlar

Psikodinamik kurama göre, manik dönemlerin altta yatan depresyona karşı bir savunma düzeneği olduğu düşünülmektedir (5,36). Abraham'a göre manik dönem, depresyona yol açan katı ve baskıcı üstbenliğe bir başkaldırıdır. Klein'a göre depresif

pozisyon, kişi için önemli olan bir sevgi nesnesinin kaybıyla ortaya çıkan agresyonun oluşturduğu yoğun anksiyete olup, sevgi nesnesi olan iyi nesnenin korunması ve yeniden inşası amacıyla manik savunma gelişmekte, ayrıca manik durumdaki omnipotans, yadsıma, idealizasyon, kurallara karşı gelme ve karşıdakini küçük görmeyle bireyin kaybedilen iyi nesneye ihtiyaç duymadan da yaşayabileceği kanıtlanmaya çalışılmaktadır (5).

Beyin Görüntüleme alışmaları

BB'ta manyetik rezonans (MR) görüntüleme çalışmalarında dorsolateral ve subgenual prefrontal korteks, medial temporal lob yapıları (amigdala ve hipokampus) ile talamus, bazal ganglion ve serebellumun en sık bölgesel değişikliğe uğrayan yapılar olduğu görülmüştür (42). Bipolar bozuklukta serebral ventrikül hacminde genişleme, amigdala hacminde artış, singulat korteksin hacminde ve glial hücrelerinde azalma, bazal ganglida hiperintens lezyon artışı, hipokampal alandaki hücre gruplarında atrofi ve yoğunluk azalması saptanmış (20,43,44), prefrontal gri cevher ile toplam kortikal gri cevher hacminde azalma olduğu ve bu azalmanın lityum tedavisi sonucunda ise hacim artışıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (45,46). Serebellar vermis, lateral ventrikül ve diğer prefrontal bölgelerdeki (rneğin sol inferior) anormalliklerin, tekrarlayan duygudurum ataklarında ortaya çıktığı ve hastalığın seyri ile ilişkili olduğu dşnlmektedir (47). Frontal lobdaki işlev bozukluğunun anterior limbik aė (amigdala, anterior striatum ve talamus) zerindeki modulasyonun azalmasına, bu durumun da duygudurum bozukluklarındaki semptomların oluşmasına yol açtığı ne sürülmüş (48), gri cevher hacim artışının ise hastalık süresinin uzun oluşu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (49). Nroğrntleme çalışmalarında bipolar bozuklukta ventral prefrontal korteks-amigdala nöral sistemindeki anomalilerin emosyonel disreglasyonda merkezi rol oynadığı belirtilmiş, bu yapıların ventral striatum, hipokampus ve serebellum ile bağlantılarının da ilişkili semptomlardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (50).

Eştanılar

BB tanılı hastaların %50-70'ine başka bir psikiyatrik bozukluk eşlik etmektedir (51,52). Bipolar I ve II tanılı 288 olguyla yapılan bir araştırmada, hastaların % 65'inin en az bir eksen I eştanısının olduğu, eştanı açısından Bipolar I ve II arasında

farklılık olmadığı belirlenirken, eksen I eştanısı erken başlangıç, zamanla şiddeti artan ataklar, hızlı döngülülük ve daha düşük mesleki işlevsellikle ilişkili bulunmuştur (53). Bunlara ek olarak bipolar bozuklukla başka bir ruhsal hastalığın birlikte bulunduğu durumlarda; hastalığın gidiş ve sonlanımının kötüleştiği, tedaviye yanıtın azaldığı, özkıyım riskinin arttığı, iyilik dönemlerinin kısaldı ve yineleme ve hastaneye yatış sıklığının arttığı ve işlevsel iyileşmenin geciktiği gösterilmiştir (54).

Eştanılar açısından eksen I bozuklukları içinde anksiyete bozukluğu (% 49-92; Ort. % 71) birinci sırayı alırken bunu madde kullanım bozukluğu (% 34-60; Ort. % 56) ve alkol kötüye kullanımı (% 30-69; Ort. % 49) takip etmektedir. Anksiyete bozukluklarının içinde en sık sosyal fobi (%47), travma sonrası stres bozukluğu (%39), panik bozukluk (%11), obsesif kompulsif bozukluk (%10) görülmekte iken kişilik bozukluklarına ise % 29-38 oranında rastlanılmaktadır (52).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda unipolar depresyon, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, anksiyete bozuklukları, bazı kişilik bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) gibi pek çok bozukluk dikkate alınmalıdır. Depresif olgularda çocukluk ya da ergenlikte geçirilmiş depresyon, birinci derece yakınarda BB olması, psikotik özellikler, ciddi melankoli, özkıyım eğilimi, antidepresanlara kötü yanıt, hipersomni veya hiperfaji gibi depresif semptomların varlığı ile atağın kısa sürmesi tanıda bipolar bozukluk olasılığını düşündürmelidir (55).

Klinik Gidiş ve Sonlanım:

Bipolar hastaların %90'ından fazlasının yaşamları boyunca yinelemeler yaşadığı bildirilmiştir (56). Dört yıllık izlemde yineleme oranları en az bir kez % 72, iki kez % 45, üç ya da daha fazla % 28 olarak verilmektedir (57). Genç yaşta başlayan bipolar bozuklukta duygudurum dönemlerinin araları daha uzun, orta ve geç yaşlarda ise duygudurum dönemlerinin araları daha kısadır (7). BB tanılı hastaların, bozukluğun başlangıcından itibaren hayatlarının %20'sini hastanede geçirdikleri, bipolar atakların % 50'sinin ortalama olarak 3 ay sürdüğü (2-7 ay), ataklar arası aralıkların bozukluk ilerledikçe kısalmaya başladığı ve yılda ortalama 0,4 atak

görüldüğü bildirilmiştir (58). BB tanılı hastaların doğal sebeplerle ve intihar sonucu ölüm oranları genel topluma kıyasla daha yüksektir. Yapılan bölgesel bir çalışmada BB'ta en sık ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalıklar, intihar ve kanser olarak belirlenmiştir (59). BB tanılı hastaların %51'inin yaşam boyu intihar girişimi olduğu (60), %15'inin intihar sonucu öldüğü (61) ve bu bozukluktaki intihar girişimlerinin %46,3'ünün depresif dönemde olduğu (62) gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada; kadın cinsiyet, başlangıçta depresif semptomların ve genel hastalık semptomlarının şiddetli olması, alkol ve madde kötüye kullanımı öyküsü, uzun hastalık süresi, erken başlangıç, mevcut benzodiazepin kullanımı ve tedavi uyumunun kötü olması intihar davranışı ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir (63).

Bipolar Bozuklukta Olumlu Gidiş Göstergeleri; mani dönemlerinin baskın olması, hasta ve ailesinin tedaviye uyum göstermesi, iyilik dönemlerinin uzun olması, aile, iş ve uğraşı koşullarının olumlu olması, ailede düşük duygu dışavurumu (7).

Bipolar Bozuklukta Olumsuz Gidiş Göstergeleri; erken başlangıç, ileri yaş, ara dönemde kalıntı mani ve depresyon belirtilerinin varlığı, eşlik eden başka psikiyatrik bozukluk bulunması, geçirilmiş mani dönemlerinin sayısının 10'dan fazla olması, ilk hastalık döneminin mani ya da karma dönem olması, karma dönemler, hızlı döngülülük, alkol ve ilaç/madde alışkanlıklarının bulunması, depresif dönemlerin uzun sürmesi, kişilik bozukluğu ek tanısı, ailede madde kullanım bozukluğu öyküsü, ailede duygu dışavurumunun yüksek olması (7).

ZİHİN KURAMI

Sosyal biliş, diğerlerinin inançlarını ve niyetlerini anlayarak onların davranışlarının anlamını çıkarabilme, kendisinin dışındaki insanların kendininkinden farklı bir zihne sahip olduklarını fark edebilme ve karmaşık sosyal çevreler ile etkileşime girebilme yeteneği olarak tanımlanabilir. Sosyal biliş, bir bilgi işlem sürecidir, doğuştan gelen, aşamalı olarak örgütlenmiş bir modülü temsil eder. Bu konudaki çalışmalar geniş bir alana yayılmıştır ve süreç çeşitli kuramlarla açıklanmaktadır. Bunlardan biri de zihin kuramıdır (64). Zihin kuramı (ZK), kişinin kendisi dışındakilerin kendininkinden farklı bir zihne sahip olduğunu fark edebilme, kendisinin veya ötekilerin niyet, inanç, istek ve bilgisi gibi durumlarını anlayabilme

ve zihinsel olarak bunları temsil edebilme yetisini ifade eder (65). Diğer kişilerin zihinsel süreçlerini anlayabilme ve bunu sosyal başarıyı arttırmak için kendi amacı doğrultusunda yönlendirebilme kapasitesi olarak tanımlanan zihin kuramı, büyük olasılıkla gittikçe karmaşıklaşan sosyal çevre ile baş edebilme ihtiyacına bağlı olarak ortaya çıkmıştır (64).

Zihin kuramı kavramı ilk olarak, Premack ve Woodruff adlı primatologlar tarafından şempanzelerin türdeşlerinin zihinsel durumlarını kavrama yetisine sahip olup olmadığını araştırdıkları çalışmada ortaya konulmuştur (66). ZK'nın klinik anlamda ilgi çekmeye başlaması, Baron-Cohen ve arkadaşlarının otistik çocuklarda ZK becerilerinde bozulma olduğunu göstermesi ile olmuştur (67). Daha sonraki çalışmalarda ise şizofreni (68), major depresyon (69), bipolar bozukluk (70), frontal lob lezyonları (71), antisosyal ve sınır kişilik bozuklukları (72,73) ve demans (74) gibi pek çok klinik grupta ZK incelenmiştir.

Zihin Kuramı Teorileri

Modüler Teori

Bu teori, insan beyninde zihinselleştirme yetisine özgü ayrı bir ZK modülü bulunduğunu, beyinde ZK'ya spesifik nöral mekanizmaların olduğunu ve ZK'nın gelişiminin bu bölgenin gelişimi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (75).

Simülasyon (Taklit) Teorisi

Bu teoriye göre, kişinin başkasının zihninde olup biteni anlaması, kişinin kendisini o durumda düşünebilmesi, bu durumu kendi içinde yaratarak, kendi zihinsel süreçleriyle incelemesi ile mümkündür. Ayna nöron kavramı bu teoriyi desteklemektedir (76).

Teori-Teori (Metareprezantasyonel) Modeli

Bu teori, ilk kez Perner (1991) tarafından ortaya konmuş olup, ZK'nın gelişmesinde bireysel deneyimin önemli rolü olduğunu varsaymakta, iki yaşından sonra kişinin kendi temsillerinden yola çıkarak başkalarına ilişkin ikincil temsiller oluşturmaya başladığını öne sürmektedir (75,77).

Zihin Kuramı Bileşenleri

Birinci derece zihin kuramı işlevi, başkalarının yanlış düşüncelerini saptama becerisini ifade eder ve çocuklukta ilk gelişen ZK bileşenidir (78). 3-4 yaşından itibaren çocuk kendisiyle bir başkasının zihinsel durumunun farklı olabileceğini ve farklı insanların aynı konu hakkında farklı düşüncelere sahip olabileceğini anlayabilmektedir (64,75).

İkinci derece zihin kuramı işlevi, “düşünce hakkındaki düşünce” olarak tanımlanır ve başkalarının zihinsel temsilleri hakkında fikir yürütebilme yetisini ifade eder, 6-7 yaşlarında gelişir (79).

Metafor ve ironi kavrama, konuşmanın literal anlamını bir tarafa koyarak, altta yatan gerçek mesajı anlama yetisini ifade eder (80). Metaforları anlamının birinci derece zihin kuramı, ironileri anlamının ise ikinci derece zihin kuramı becerilerini gerektirdiği ileri sürülmüştür (81). İmayı anlama (hinting), bir konuşma içinde dolaylı olarak ifade edilen gerçek niyeti fark etme ve karşıdaki kişinin “ima yolu ile” gerçekte ne söylemek istediğini anlayabilme becerisidir (82).

Pot kırmayı fark etme (faux pas), bir kişinin söylememesi gereken bir sözü, söylememesi gerektiğini bilmeden söylediğini kavrayabilme yetisidir. Bu beceri pot kıran kişinin bakış açısı ile bu pot sonucunda incinmiş veya kızmış olan kişinin zihinsel durumunu içeren iki zihinsel durum temsiline ihtiyaç duyduğu için daha karmaşık bir zihin kuramı kapasitesi gerektirir. Pot kırma sonucunda diğer kişinin ne hissedeceğini kavrayabilmeyi gerektirdiği için bu beceri empatiyi de içermektedir. 9-11 yaşlarında geliştiği öne sürülmektedir (83,84).

ZK kavramının sosyal-bilişsel ZK ve sosyal-algısal ZK olmak üzere iki farklı alt tipi tanımlanmıştır. Sosyal-bilişsel ZK, başkalarının davranışlarına bakarak altta yatan zihinsel durumunu çıkarsamak olarak tanımlanmakta ve yanlış inanç testleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Sosyal-algısal ZK ise, doğrudan gözlenebilen bilgiye (kişinin yüz ve beden ifadesi, ses tonu) dayanarak başkalarının zihinsel durumunu algılama yetisi olarak tanımlanmakta ve değerlendirilmesinde en sık Gözlerden Zihin Okuma Testi kullanılmaktadır. Diğer insanların zihinsel durumlarının anlaşılmasında her iki ZK yetisine de ihtiyaç duyulmaktadır (85). Shamay-Tsoory ve ark. ise, ZK yeteneklerini çıkarımın içeriğine dayanarak kognitif ve afektif olarak ayırmakta, diğerinin ne bildiği ile ilgili zihinsel temsillerin ZK'nın

kognitif yönünü oluşturmaktayken, birinin ne hissettiği ile ilgili zihinsel temsillerin ZK'nın afektif yönünü oluşturduğunu ileri sürmektedir (86).

Zihin Kuramı ile İlgili Beyin Bölgeleri

İlk olarak maymunlarla yapılan çalışmalarda, maymunun bir el hareketi yaptığı zaman ve aynı el hareketini yaparken gözlemlediği sırada beyinde aynı nöronların aktive olduğu gösterilmiştir (87). Maymunlarda ventral premotor kortekste yoğun olarak bulunan bu nöronlar “ayna nöronlar” olarak adlandırılmaktadır. İnsanlarda Broca alanına denk gelen bölgede yer alan ayna nöron sisteminin zihin kuramındaki taklit teorisinin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (88,89).

Zihinsel durumların temsiliindeki nörofizyolojiyi araştıran çalışmalarda, kişinin kendi zihinsel durumunu temsil etmesinde sağ inferior parietal lobun, başkalarının zihinsel durumlarını temsil etmede süperior temporal sulkusun, kendi ve başkalarının zihinsel durumunu temsil etmede ise amigdala, orbitofrontal korteks, ventral medial prefrontal korteks ve anterior singulat girusu içeren limbik-paralimbik bölgeler ve dorsal medial prefrontal korteks ile inferolateral frontal korteksi içeren prefrontal korteksin rol aldığı gösterilmiştir. Kendi ve başkasının zihinsel durumunu tahmin etmenin, öncelikle inferior parietal lob ve süperior temporal sulkusta algılanarak temsil oluşturulduğu, emosyonel girdi için limbik-paralimbik bölgelerden geçtiği ve kişi için anlamının değerlendirilerek yürütücü kararların verilmesi için prefrontal korteksin dorsal ve lateral bölgelerine yönlendirildiği öne sürülmektedir (90).

ZK becerisinin işlevsel nöroanatomik kökenlerini araştıran görüntüleme çalışmalarında, ZK testleri sırasında en çok aktifleşen bölgelerin medial prefrontal korteks, superior temporal sulkus, temporal kutup ve temporoparietal bileşke olduğu saptanmıştır (91-93). Medial prefrontal korteksin zihinselleştirme için daha özgül bir öneme sahip olduğu, diğer beyin bölgelerinin ise sosyal uyaranların analizinde görevli olduğu düşünülmektedir (94).

Yapılan bazı çalışmalarda, ventromedial prefrontal korteksin affektif ZK becerisi ile (95,96), orbitofrontal-medial temporal döngünün sosyal-algisal ZK ile (97) ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Malhi ve ark.nın yaptıkları bir fMRG çalışmasında, ötimik bipolar hastalarda ZK testleri sırasında sağlıklı kontrollere göre sol anterior singulat korteks, bilateral

kuneus ve prekuneusta azalmış aktivasyon saptanmıştır (98). Kim ve ark. tarafından yapılan diğer bir fMRG çalışmasında, ötimik bipolar hastalarda kontrollere kıyasla, duygu tanımada uzamış reaksiyon zamanı ve ayna nöron sisteminde azalmış aktivasyon bulunmuştur (99).

Bipolar Bozuklukta Zihin Kuramı

Bipolar bozukluğu olan hastalarda ZK ilk defa Doody ve ark. (1998) tarafından yapılan, şizofreni, affektif bozukluk, hafif öğrenme güçlüğü vakaları ve sağlıklı kontrollerin ZK performansları açısından karşılaştırıldığı çalışmada incelenmiş ve bu çalışmada ZK kusurlarının şizofreniye özgü olduğu sonucuna varılmıştır (100). Bipolar bozukluk ile ZK ilişkisini doğrudan araştıran ilk çalışma ise Kerr ve ark. (2003) tarafından yapılmıştır. Çalışmada depresif, manik ve ötimik evrelerdeki bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve manik ve depresif dönemdeki bipolar hastalarda ZK performansında bozukluk saptanırken, remisyonadaki bipolar hastalarda ZK becerileri normal bulunmuştur (70). Depresif, manik ve remisyonadaki bipolar hastaların kontrollerle karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, bipolar bozukluk hasta gruplarının kontrollere kıyasla tüm ZK testlerinde düşük performans sergiledikleri ancak hasta gruplarının ZK puanları açısından kendi aralarında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (101).

Lahera ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, psikotik semptom öyküsü olan ve olmayan ötimik bipolar hastaların ZK performansları benzer ve her iki grubunki sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük saptanmış ve zihin kuramı defisitinin psikozun göstergesi olmadığı, bu durumun bipolar hastalarda psikotik semptom öyküsü olmadan da bulunabileceği ifade edilmiştir (102).

Subsendromal belirtileri olan bipolar hastalar ve sağlıklı kontrollerin yer aldığı bir çalışmada, hasta grubu ikinci derece ZK testlerinde bozuk performans göstermiş ve azalmış ZK performansı uzun hastalık süresi ve artmış semptom şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (103). Yapılan diğer bir çalışmada, ötimik bipolar hastaların kontrollere kıyasla kognitif ZK alanında anlamlı olarak daha düşük performans gösterdiği, ancak duygusal ZK alanında önemli bir fark göstermediği bulunmuş, (hipo)manik atakların sayısı ile duygusal ZK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (104).

Olley ve ark.nın yaptığı çalışmada, ZK sosyal ve mesleki işlevsellikle ilişkili bulunmamıştır (105). Lahera ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, yüksek ve düşük işlevselliği olan ötimik bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve her iki bipolar grubun sağlıklı kontrollere göre, düşük işlevselliği olan grubun da yüksek işlevselliği olan gruba göre ZK testlerinde düşük performans gösterdiği saptanmış, bipolar hastaların işlevsellik kaybında ZK bozukluklarının önemli rol oynayabileceği öne sürülmüştür (106).

BB I, BB II ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre ZK ve korku yüz ifadesini tanıma daha düşük performans saptanmış, nörobilişsel yetiler ve ilaç kullanımı kontrol edildiğinde ise ZK ve korku yüz ifadesini tanıma performansı kişinin hasta mı sağlıklı mı olduğunu tahmine izin vermemiş ve yüzden duygu tanıma ve ZK testlerindeki bozuklukların, dikkat, yürütücü işlevler ve ilaç kullanımından kısmen etkilendiği ifade edilmiştir (15).

BİLİŞSEL İŞLEVLER

Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler

BB'ta görülen bilişsel bozulmaların hastalık dönemlerine özgü ve manik, depresif belirtilere ikincil olduğu düşünülmektedirken yapılan çalışmalarda BB'un remisyon döneminde de bilişsel bozukluğun sürdüğü, remisyon dönemindeki hastalarda dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerle ilgili alanlarda kalıcı bilişsel bozuklukların olduğu gösterilmiştir (107,108).

Yürütücü işlevler; karar verme ve planlama, başlatma, yürütme, esneklik gibi üst düzey düşünmeye katkıda bulunan bilişsel işlemlerin geniş bir tarifiedir (109). Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi; kurulumu değiştirebilme, ketleme (inhibisyon), çalışma belleği, akıcılık, planlama gibi farklı ölçüm alanlarında yapılabilmektedir (110). Yürütücü işlevlerde prefrontal korteks, bazal ganglionlar ve serebellumun rol oynadığı ve bu devrelerde özellikle dopamin olmak üzere nörotransmitterlerin modülasyonu sağladığı belirtilmektedir (111).

Dikkat; bireyin çevresindeki ilgili uyarınları tanımasını, diğer uyarınları dışarıda bırakarak ilgili uyarana odaklanmasını (seçici dikkat), zaman içinde uyarın üzerindeki odaklanmanın sürdürülmesini (sürdürülen dikkat) ve eş zamanlı iki

uyaran arasında odaklanmanın paylaşımını (bölünmüş dikkat) sağlayan ve daha ileri düzey işlemler için uyarının transferine izin veren işlemler takımını ifade etmektedir (112).

Bellek; öğrenilmiş olan bilgilerin saklanmasını sağlayan bir bilişsel süreç olarak tanımlanmaktadır. Bellek, zamansal boyuta (çok kısa süreli, kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli), kaydedilen içeriğe, modaliteye (görsel, sözel), kliniğe ve bilgiyi edinmenin bilinçlilik düzeyine göre sınıflandırılmaktadır (113).

Yapılan bir çalışmada ötimik bipolar hastaların bilişsel işlevleri dikkat, sözel bellek, dil, psikomotor hız, yürütücü işlevler, yüzde emosyonların tanınması olmak üzere altı kategoride değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, hastaların % 40'ının bilişsel bozukluklardan bir veya ikisini, % 22'sinin üç ila beşini gösterdiği, hastaların % 38'inin ise standardize normlarla kıyaslandığında bilişsel bozulma göstermediği, ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında sözel bellek işlevlerinde daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır (114). Nörobilişsel bozuklukların bipolar hastalarda hastalığın seyri ve ciddiyeti yönünde belirleyici olduğu belirtilmekte ve ağır bilişsel yıkım bipolar hasta için kötü prognoz işareti sayılmaktadır (115).

BB'ta bilişsel işlevlerin toplam hastalık süresi, geçirilmiş atak sayısı, hastaneye yatış sayısı, psikotik belirti varlığı ve intihar girişimi sayısından olumsuz yönde etkilendiği belirtilmiştir (108,116). Yapılan çalışmalarda sözel bellek, psikomotor hız, çalışan bellek, dikkat alanlarında gözlenen düşük performans hastalık süresinin uzunluğu ile ilişkili bulunmuş, benzer şekilde psikomotor hız, sözel bellek, yürütücü işlevler (Yİ) ve dikkatin sürdürülmesi alanlarındaki bozuklukların manik atak sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (107,117,118). Tekrarlayan hastane yatışı olan bipolar hastalarda Yİ, IQ ve bellek alanlarında düşük performans gözlenmiştir (119). Çalışmalarda psikotik öyküsü olan bipolar hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki bozulmanın daha fazla olduğu, bu olgularda sözel bellek ve Yİ bozukluğunun daha belirgin olduğu belirtilmiştir (117,118,120). Eşik altı depresif belirtileri olan ve/veya hızlı döngülü seyir gösteren ötimik hastalarda bilişsel bozukluğun daha ağır seyrettiği de bildirilmiştir (115). Ötimik BB I tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, antipsikotik ilaç kullanmayan hastaların bilişsel performans açısından sağlıklı kontrollerden anlamlı farklılık göstermediği, antipsikotik alan hastaların ise sözel akıcılık, sözel öğrenme, tanıma belleği ve

planlama yeteneği ile ilgili yürütücü işlevlerde düşük performans gösterdiği bulunmuştur (121). BB I ve BB II'nin her ikisinde de bilişsel işlevlerde bozulma grlmektedir. Yapılan bir çalışmada, her iki gruptaki ötimik hastalarda çalışan bellek ve dikkat alanlarında anlamlı bozulma olduğu ve BB II'deki sözel bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozulmanın BB I'e göre daha hafif olduğu saptanmışken (122) diğer bir çalışmada ise BB I ve BB II hastaları arasında bilişsel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (123).

Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler ve Görüntüleme

BB'un nöroanatomisi ve nropsikolojisi üzerine bir derlemede, BB'daki bilişsel bozulmaların, yürütücü işlevler, dikkat, bilgi işlem hızı, öğrenme, bellek ve duygulanım regülasyonu için kritik bölgeler olan frontal lob ve bazal gangliadaki beyaz cevher lezyonları (hiperintensite) ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (124). Yapılan bir çalışmada, BB' ta anterior singulat korteks hacminde azalma ile yürütücü işlev bozukluğu arasında ilişki saptanmıştır (125). Stroop testi uygulanırken çekilen bir fMRG çalışmasında, bipolar hastaların sağlıklılara göre Stroop testinde bozulmalar gösterdiği, sağlıklı olgularda temporal korteks, orta frontal girus, putamende ve serebellum orta hattında artan aktivasyon görülürken, bipolar olgularda ise medial oksipital kortekste daha geniş aktivasyon olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında bu bölgelerdeki aktivasyon açısından fark saptanmazken, ilaç kullanan hastaların anterior singulat ve dorsolateral prefrontal kortekste daha geniş aktivasyon gösterdiği bulunmuştur (126). Stroop testi uygulanırken çekilen başka bir fMRG çalışmasında, eleve, depresif ve ötimik bipolar hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve bipolar hastalarda test sırasında dorsal anterior singulat ve prefrontal kortekste sinyal artışı saptanmıştır. Ötimik gruba göre eleve grupta sağ ventral prefrontal kortekste net olmayan sinyal artışı, depresif grupta ise sol ventral prefrontal kortekste abartılı sinyal artışı tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla hastalarda sol ventral prefrontal korteksin rostral bölgesinde duygudurumdan bağımsız net olmayan aktivasyon gözlenmiştir (127).

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yakınlarında Bilişsel İşlevler

Yapılan ikiz çalışmalarında bilişsel bozukluğun genlerle ilişkili olduğunun saptanması ile bilişsel bozukluğun bipolar bozuklukta bir genetik risk belirleyicisi (endofenotip) olabileceği sonucuna varılmıştır (128,129).

Endofenotip olarak önerilebilecek bulgu ve özelliklerin Gottesman ve Gould tarafından öne sürülen birkaç ölçütü karşılaması gerekmektedir (130). Endofenotiplerin hastalıkla ilişkili olması, kalıtılabilir olması, hastalığın bulunduğu ailelerde yaygın olarak görülmesi gerekmekte ve bunlara ek olarak klinik durumdan bağımsız olması, yani klinik olarak düzelmiş olan hastalarda da saptanması ve hastaların sağlıklı akrabalarında genel topluma göre daha sık görülmesi gerekmektedir. Hangi bireylerin BB geliştirebileceklerinin tahmin edilmesini sağlayabilmeleri, erken tanı ve müdahale imkanı sağlayabilmeleri, alt tiplerin oluşturulabilmesi amacıyla kullanılabilmesi ve genetik bağlantı araştırmalarını kolaylaştırıp hızlanmasını sağlayabilmeleri nedeniyle endofenotiplerin tespit edilmesi önem taşımaktadır (131).

Bora ve ark.nın yayınladığı bir meta-analizde, yanıt inhibisyonu, set değiştirme, yürütücü işlevler, sözel bellek ve sürdürülebilir dikkat bozukluklarının hem hastalarda hem de yakınlarında gözlemlendiği ve ventral prefrontal disfonksiyon göstergesi olan yanıt inhibisyonundaki bozulmanın BB'un en önde gelen endofenotipi olduğu ifade edilmiştir (10). Psikotik semptomları olan BB I hastaları, hastaların etkilenmemiş birinci derece yakınları ve kontrol grubunda yanıt inhibisyonu, çalışan bellek ve bilişsel set değişimi gibi yürütücü işlevlerin incelendiği bir çalışmada, bipolar hastalar ve onların etkilenmemiş yakınlarında kontrollere göre yanıt inhibisyonu alanında kötü performans gözlemlendiği ancak gruplar arasında çalışan bellek ve bilişsel set değişimi açısından fark bulunmadığı belirtilmiş, yanıt inhibisyonundaki bozulmanın psikotik BB için umut verici bir aday endofenotip olduğu ifade edilmiştir (132). BB I hastaların etkilenmemiş kardeşleri ve kontrol grubunda dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada, sözel öğrenme, bellek ve planlama bozukluklarının BB için potansiyel endofenotip olabileceği öne sürülmüştür (11). Bora ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, bipolar hastaların birinci derece yakınlarında kontrollere göre sözel çalışan bellek ve yürütücü işlevlerde anlamlı bozulmalar gösterilmiş, ancak sözel bellek ve psikomotor

performans açısından fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada yürütücü işlevlerin bir komponenti olan bilişsel esneklik, ailede psikotik bulgulu duygudurum dönemi öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (133). Frantom ve ark. bipolar hastalar ve etkilenmemiş birinci derece yakınlarının kontrollere göre görsel uzamsal yetenekler, yürütücü işlevler, görsel bellek, öğrenme ve motor hız alanlarında bozulmalar gösterdiğini, etkilenmemiş yakınların performansının kontrol ve bipolar hasta grubunun arasında olduğunu saptamıştır (134). Literatürde BB II hastaların yakınları ile yapılmış BB I hastaların yakınları ile yapılandırılan daha az sayıda araştırma mevcuttur ve BB II hastaların yakınlarında BB I hastaların yakınları ile karşılaştırıldığında benzer nitelikte, ancak daha hafif şiddette bilişsel bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (13,135). Bu durum BB II hastaların kendilerinde de BB I'e göre daha hafif şiddette bilişsel bozulmalar bulunması ile benzerlik göstermektedir (122,136).

Zihin Kuramı ve Yürütücü İşlevler İlişkisi

Zihin kuramı ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, gözlerden zihin okuma testi, tuhaf hikayeler testi ve pot kırmayı fark etme testlerini içeren ZK testleri ve yürütücü işlevlerle ilgili testler uygulanmış, yürütücü işlev yordayıcılarının ZK testlerinde farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Hiçbir yürütücü işlev alanının gözlerden zihin okuma testinde önemli bir değişikliğe sebep olmadığı, sadece IQ skorlarının bu testteki performansın yordayıcısı olduğu ifade edilmiştir. Gözlerden zihin okuma testi ZK performansları içinde duygu tanıma konsepti için özelleşmiş bir alan olup, bu testin çalışmada kullanılan diğer iki ZK testinden farklı alanları ölçtüğü ve önemli bir Yİ mekanizması içermediği belirtilmiş, ZK testlerinin her birinin farklı bilişsel mekanizmaları kullandığı öne sürülmüştür (137).

Yazın incelendiğinde bipolar hastalarda ZK ve Yİ ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Lahera ve ark.nın psikotik semptom öyküsü olan ve olmayan ötimik bipolar hastalarla yaptığı çalışmada, her iki hasta grubunda ZK performansları ve sürdürülebilir dikkat, yürütücü işlevlerde bozulmalar olduğu saptanmış, bu genel bilişsel defisitlerin ZK becerilerindeki farklılıkları kısmen açıkladığı bildirilmiştir (102). Ötimik bipolar hastalarla yapılan başka bir çalışmada, bipolar hastaların zor ZK testlerinde bozukluk gösterebildikleri ve

yürütücü disfonksiyon ve diğer bazı bilişsel bozuklukların bu durumdan kısmen sorumlu olabileceği bildirilmiştir (16). Olley ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sözel ZK yeteneğinin nöropsikolojik testlerde başarı seviyesi ile orta derecede ilişkili olduğu ve ZK testini daha uzun sürede bitirenlerin yürütücü işlev testlerinde daha fazla hata yapma eğiliminde olduğu ifade edilmiştir. ZK ve Yİ arasındaki bu ilişki, her iki fonksiyonun da yüksek seviyede problem çözme yeteneği gerektirdiğinden ZK becerilerinin lateral prefrontal korteks fonksiyonlarından tamamen bağımsız olmayabileceğini düşündürmüştür (105). Depresif, manik ve remisyonadaki bipolar hastalar ile yapılan çalışmada ise, yürütücü işlevlerdeki zayıf performansın ZK becerilerindeki farklılıkları tam olarak açıklamadığı ve bu durumun bipolar bozuklukta ZK bozukluklarının ayrı bir özellik olabileceğini düşündürdüğü ifade edilmiştir (101).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniklerinde ayaktan tedavi edilen, DSM-IV'e göre bipolar I bozukluk tanısı olan 34 hastanın 4'ü yapılan WAIS-R testinden 70'in altında puan aldığı için çalışma dışı bırakıldığından geriye kalan 30 hasta, bipolar bozukluk tanısı olan hastaların birinci derece yakınlarından çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 30 hasta yakını ve çalışma grupları ile yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden benzeştirilmiş 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunularak, 05.03.2013 tarih ve 2013/4 sayılı yazısı ile onay almıştır. Katılımcılarda gönüllülük esas alınarak bu kişiler çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra, yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri

Hasta grubu için: 18-60 yaşları arasında olmak, DSM-IV tanı ölçütlerine göre bipolar I bozukluk tanısı almış olmak, en az 8 haftadır ötimik olmak ($HDDÖ \leq 8$, $YMDÖ \leq 6$), en az ilkokul mezunu olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Hasta yakını grubu için: 18-60 yaşları arasında olmak, deneğin birinci derece bir yakınında bipolar bozukluk bulunması, en az ilkokul mezunu olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Kontrol grubu için: Çalışma grubuna benzer yaş, cinsiyet ve eğitim süresine sahip olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Hasta grubu için: Yapılan WAIS-R testinden 70'in altında puan almak, son bir yıl içinde alkol-madde kullanım öyküsünün olması, merkezi sinir sistemini etkileyebilecek herhangi bir fiziksel hastalık ya da travma öyküsü olması, son 6 ay içinde elektro konvulsif tedavi (EKT) almış olmak, ileri derecede görme bozukluğu veya işitme kaybının olması.

Hasta yakını grubu için: Yapılan WAIS-R testinden 70'in altında puan almak, son bir yıl içinde alkol-madde kullanım öyküsünün olması, merkezi sinir

sistemini etkileyebilecek herhangi bir fiziksel hastalık ya da travma öyküsü olması, son 6 ay içerisinde bir psikiyatrik hastalık ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek ilaç kullanma öyküsü olması, ileri derecede görme bozukluğu veya işitme kaybının olması.

Kontrol grubu için: Yapılan WAIS-R testinden 70'in altında puan almak, son bir yıl içinde alkol-madde kullanım öyküsünün olması, merkezi sinir sistemini etkileyebilecek herhangi bir fiziksel hastalık ya da travma öyküsü olması, son 6 ay içerisinde bir psikiyatrik hastalık ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek ilaç kullanma öyküsü olması, birinci derece yakınlarında psikotik ya da afektif hastalık öyküsü olması, ileri derecede görme bozukluğu veya işitme kaybının olması

YÖNTEM

Tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formu doldurulmuş, yine tüm katılımcılara DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ile Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulanarak en az 2 aydır remisyonda olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Katılımcılara zeka düzeyini değerlendirmek için Wechsler Erişkinler İçin Zeka Testi (WAIS-R) uygulanmış ve testten 70'in altında puan alanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmadaki kişilere yürütücü işlevleri ve dikkati değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi, İz Sürme Testi A ve B (Trail Making Test), Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test), zihin kuramı yeteneklerini değerlendirmek için Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading the Mind in the Eyes Test), İmayı Anlama Testi (Hinting Task), Pot Kırmayı Farketme Testi (Faux pas) uygulanmıştır. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

GEREÇLER

Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Vakaların sosyodemografik ve hastalıklarının klinik özelliklerine ilişkin bilgilerin kaydedilmesi için tarafımızca hazırlanmış formlar kullanılmıştır.

DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

Kişilerin DSM-IV'e göre Eksen-I psikiyatrik bozukluk tanısını araştırmak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. First ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin (138) Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (139).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyonun şiddetini ölçmek ve belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan bu ölçek, depresyon ölçekleri içinde en yaygın olarak kullanılandır ve görüşmeci tarafından doldurulmaktadır. Toplam 17 maddenin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik ve genital belirtiler, kilo kaybı ve içgörüyü ilişkili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Tüm maddelerin puanları toplanarak toplam puan elde edilmektedir (140). Akdemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (141).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek görüşmeci tarafından doldurulmaktadır. Toplam 11 maddeden oluşmakta ve bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipinde hesaplanmaktadır. Young ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin (142) Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (143).

Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği-Revize Form (WAIS-R)

Wechsler tarafından 1981 yılında geliştirilen ve yetişkinlerin zeka düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan bir testtir. Genel bilgi, sayı dizisi, aritmetik, yargılama, benzerlikler, sözcük dağarcığı, resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre bulma alt ölçeklerinden oluşmaktadır (144). WAIS-R araştırmaya katılan deneklerin toplam IQ düzeylerinin belirlenmesi ve IQ puanı 70'in altında olan deneklerin çalışmadan çıkarılması amacıyla kullanılmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

WKET, ilk kez 1948 yılında Grant ve Berg tarafından zihinsel esneklik, soyut düşünme, hedefe yönelik hareketi planlama ve çevresel değişimlere göre yanıtı değiştirebilme gibi yürütücü işlevleri değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiş, Milner tarafından değiştirilmiş, 1981’de ise Heaton tarafından teste son şekli verilmiştir (145,146). Testin ülkemizde standardizasyon çalışması Karakaş tarafından yapılmıştır (147). Testin uygulamasında dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi kullanılır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Denekten destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesi istenir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır, denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her yanıttan sonra deneğe yanıtının doğru veya yanlış olduğu söylenir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Altı kategorinin tümü tamamlandığında ya da her iki destedeki kartların tümü kullanıldığında test sonlandırılır. WKET değerlendirmesinde; toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi hesaplanır (148).

Stroop Testi

İlk olarak 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilen Stroop testi, bozucu bir etki altında iken kişinin alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymaktadır (149). Bu testin yanıt inhibisyonu yanısıra dikkat sürecini de ölçtüğü kabul edilmektedir (150). 1999 yılında Karakaş ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (151). Stroop etkisi kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmekte ve Stroop bozucu etkisi olarak bilinen olay, inhibisyon yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (152). Bu çalışmada Stroop testi Dodrill formu kullanılmıştır. Testin uygulamasında beyaz üzerine ifade ettiği renkten farklı renklerde basılmış olan bir kart kullanılmaktadır.

Deneğin ilk aşamada kartın üzerindeki kelimeleri okuması, ikinci aşamada ise kelimelerin basımında kullanılan renkleri söylemesi istenir, ölçüm için kritik olan ikinci aşamadır. Testin değerlendirmesinde deneğin her iki aşamayı bitirmesi için geçen süreler, bu sürelerin farkı ve doğru ve yanlış sayıları hesaplanır (151).

İz Sürme Testi (İST) A ve B (Trail Making Test)

Reitan tarafından 1958’de geliştirilen bu test (153), görsel arama, tarama, işlem hızı, zihinsel esneklik ve yürütücü işlevlerle ilgili bilgi vermektedir (154). Testin A bölümünde, katılımcıdan düzensiz olarak yerleştirilmiş ve 1’den 25’e kadar numaralandırılmış 25 daire içeren bir sayfadaki bu daireleri tek sürekli bir çizgiyle birleştirmesi istenir. B bölümünde ise, aynı sayfa üzerinde daireler içersine 1’den 13’e kadar olan sayılar ve A’dan İ’ye kadar olan harfler karışık olarak yerleştirilerek, katılımcıdan sayıdan başlanarak bir sayı bir harf olacak şekilde daireleri birleştirmesi istenir. Her bölüm için elde edilen süreler hesaplanmakta ve B bölümü süresinden A bölümünün süresinin çıkarılmasıyla (B-A) çalışma belleği hakkında bilgi alınmaktadır (154,155).

Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)

WAIS-R’in bir alt ölçeği olan ve ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanan bu test en sık kullanılan global dikkat ölçeğidir. Bu testin WAIS-R’in BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışması yapılmıştır (147). Dikkatin yanı sıra kısa süreli bellek değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır. Düz sayı sayımı, kişinin kendisine söylenen karmaşık sayıları aynı sırada doğru olarak kaç sayıya kadar aklında tutup tekrar edebildiğine dayanır ki bu basit dikkati değerlendirmeye yarar. Ters sayı sayımı ise, kişinin kendisine söylenen karmaşık sayıları, sonuncudan başlayarak geriye doğru sırasını bozmadan söylemesine dayanır ki bu da zihinsel iz sürme gerektirdiğinden karmaşık dikkati değerlendirmeye yarar. Normal olarak, bir insanda düz ve ters sayı uzamı arasındaki fark 1’dir. Eğer ters sayı sayımı daha fazla azalmışsa, dikkat kontrolüyle ilgili bir sorun olduğu düşünülebilir (156).

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading the Mind in the Eyes Test)

Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu test, kişilerin sadece göz kısmını içeren 36 adet fotoğraftan oluşmaktadır. Denekten verilen 4 seçenekten resimdeki kişinin zihinsel durumunu en iyi tarif eden seçeneği belirlemesi istenir. Seçenekler kompleks emosyonlar veya niyetler üzerinden kurgulandığından test, emosyon tanıma değil zihin kuramı yeteneğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (157). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 4 madde iç tutarlılığı düşük bulunduğu için orijinal araştırma ekibinin de onayı ile testten çıkarıldığından Türkçe form 32 maddeden oluşmaktadır (14).

İmayı Anlama Testi (Hinting Task)

Corcoran ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu test, dolaylı olarak söylenmiş sözel ifadelerin altında yatan gerçek niyetleri anlayabilme becerisini test eder. Testin orijinal versiyonunda 2 kişi arasında iletişimi anlatan ve birinin diğerine bir imada bulunması ile sonlanan 10 kısa öykü bulunmaktadır. Katılımcıya kişinin gerçekte ne söylemek istediği sorulmakta ve eğer katılımcı ilk ima sorusuna doğru cevap vermezse daha açık bir ima içeren soruya geçilmektedir. Birinci ima için doğru cevap verilirse 2 puan, daha açık ima içeren soruya doğru cevap verilirse 1 puan, her iki ima sorusuna da doğru cevap verilmezse 0 puan verilir (82). Bu çalışmada, Yücel ve Sakarya'nın (17,158) çalışmalarında olduğu gibi İma testinin 2 öyküsü kullanılmıştır.

Pot Kırmayı Farketme (PKF) Testi (Faux pas)

Bu test, bir kişinin söylememesi gereken bir sözü, söylememesi gerektiğini bilmeden söylediğini kavrayabilme yetisini değerlendirmektedir. Pot kırma sonucunda diğer kişinin ne hissedeceğini kavrayabilmeyi gerektirdiği için bu beceri empatiyi de içermektedir. Baron-Cohen tarafından oluşturulan testin orijinalinde on öykü olup iki karakter arasında geçen bir diyalogun içerisinde karakterlerden birinin kırdığı potun denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı sorularla test edilmektedir (83). Bu çalışmada, Yücel ve Sakarya'nın (17,158) çalışmalarında olduğu gibi PKF testinin 2 öyküsü kullanılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum - maksimum değer) ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verilmiştir. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Varyans Analizi ve İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel değişkenler Ki-kare testi ile incelenmiştir. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 18-60 yaşları arasında DSM-IV'e göre bipolar I bozukluk tanısı olan 30 hasta, bipolar bozukluk tanısı olan hastaların birinci derece yakınlarından çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 30 hasta yakını ve çalışma grupları ile yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden benzeştirilmiş 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmaya katılan bipolar hastalardan 15'inin birinci derece yakını çalışmaya alınmışken diğer hasta ve hasta yakınları arasında akrabalık ilişkisi bulunmamaktaydı.

Bipolar hastaların yaş ortalaması 36.27 ± 11.72 (19-57), hasta yakınlarının 36.23 ± 12.44 (18-58), sağlıklı kontrollerin ise 36.13 ± 11.87 (19-58) olarak bulunmuştur. Bipolar hastaların %53.3'ü kadın, %46.7'si erkek, hasta yakınlarının %60'ı kadın, %40'ı erkek, sağlıklı kontrollerin %56.7'si kadın, %43.3'ü erkektir. Bipolar hastaların eğitim süresi ortalaması 11.13 ± 3.97 (5-17) yıl, hasta yakınlarının 10.93 ± 4.24 (5-18) yıl, sağlıklı kontrollerin ise 11.60 ± 4.39 (5-18) yıldır. Bipolar hastaların %43.3'ü bekar, %46.7'si evli, %10'u boşanmış ve dul, hasta yakınlarının %30'u bekar, %60'ı evli, %10'u boşanmış ve dul, sağlıklı kontrollerin %33.3'ü bekar, %66.7'si evlidir. Bipolar hastalar, birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Bipolar hastaların %10'u işsiz, %20'si işçi, %16.7'si memur, %3.3'ü emekli, %26.6'sı ev hanımı, %16.7'si öğrenci, %6.7'si serbest meslek sahibi, hasta yakınlarının %36.7'si işçi, %10'u memur, %10'u emekli, %23.3'ü ev hanımı, %13.3'ü öğrenci, %6.7'si serbest meslek sahibi, sağlıklı kontrollerin %3.3'ü işsiz, %36.7'si işçi, %23.3'ü memur, %10'u emekli, %3.3'ü ev hanımı, %20'si öğrenci, %3.3'ü serbest meslek sahibidir (Tablo 1).

Tablo 1: Grupların sosyodemografik özellikleri

Sosyo demografik Özellikler	Bipolar hasta		Hasta yakını		Kontrol		p
	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	
Yaş	36.27±11.72	(19-57)	36.23±12.44	(18-58)	36.13±11.87	(19-58)	0.99*
Eğitim süresi (yıl)	11.13±3.97	(5-17)	10.93±4.24	(5-18)	11.60±4.39	(5-18)	0.76**
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kadın	16	53.3	18	60	17	56.7	0.87***
Erkek	14	46.7	12	40	13	43.3	
Medeni durum							
Bekar	13	43.3	9	30	10	33.3	0.14***
Evli	14	46.7	18	60	20	66.7	
Boşanmış ve dul	3	10	3	10	-	-	
Meslek							
İşsiz	3	10.0	-	-	1	3.3	
İşçi	6	20.0	11	36.7	11	36.7	
Memur	5	16.7	3	10.0	7	23.3	
Emekli	1	3.3	3	10.0	3	10.0	
Ev hanımı	8	26.6	7	23.3	1	3.3	
Öğrenci	5	16.7	4	13.3	6	20.0	
Serbest meslek	2	6.7	2	6.7	1	3.3	

* One-Way ANOVA

** Kruskal-Wallis

*** X² (Pearson)

Bipolar hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 26.87±9.77 (11-44), hastalık süresi 9.40±6.82 (1-33) yıl, manik/hipomanik atak sayısı 4.87±8.14 (1-44), depresif atak sayısı 1.93±2.16 (0-10), toplam atak sayısı 6.80±9.77 (1-54), hastaneye yatış sayısı 3.23±7.90 (0-44), son atak üzerinden geçen süre 25.47±19.98 (3-80) ay olarak bulunmuştur. Ortalama HDDÖ ve YMDÖ puanları sırasıyla; 0.27±0.45 (0-1) ve 0.37±0.89 (0-4)'dur (Tablo 2).

Hasta yakınlarının ortalama HDDÖ ve YMDÖ puanları sırasıyla; 0.40 ± 1.07 (0-5) ve 0.03 ± 0.18 (0-1), kontrollerin ise 0.33 ± 0.95 (0-5) ve 0'dır.

Bipolar hastaların %13.3'ünün hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altında iken, %86.7'sinin 18 yaş üstünde olduğu, %63.3'ünde psikotik bulgu öyküsü olduğu, %20'sinde intihar girişimi öyküsü olduğu belirlenmiştir. Bipolar hastaların %50'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmazken, %50'sinin ailesinde ise psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Hastaların ailelerinde görülen psikiyatrik hastalıkların bipolar bozukluk (%30) ve depresyon (%20) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Bipolar hastaların klinik özellikleri

	Bipolar hastalar (n:30)	
	Ort $\pm$ SS	(Min-Max)
Hastalık başlangıç yaşı	26.87 $\pm$ 9.77	(11-44)
Hastalık süresi (yıl)	9.40 $\pm$ 6.82	(1-33)
Manik/hipomanik atak sayısı	4.87 $\pm$ 8.14	(1-44)
Depresif atak sayısı	1.93 $\pm$ 2.16	(0-10)
Toplam atak sayısı	6.80 $\pm$ 9.77	(1-54)
Hastaneye yatış sayısı	3.23 $\pm$ 7.90	(0-44)
Son atak üzerinden geçen süre (ay)	25.47 $\pm$ 19.98	(3-80)
HDDÖ puanı	0.27 $\pm$ 0.45	(0-1)
YMDÖ puanı	0.37 $\pm$ 0.89	(0-4)
	n	%
Hastalık başlangıç yaşı		
18 yaş altı	4	13.3
18 yaş üstü	26	86.7
Psikotik bulgu	19	63.3
İntihar girişimi	6	20
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü		
Yok	15	50
Bipolar bozukluk	9	30
Depresyon	6	20

Bipolar hastaların %3.3'ünün sadece lityum, %10'unun sadece valproik asit, %3.3'ünün 2 duygodurum düzenleyici, %73.4'ünün bir duygodurum düzenleyici ve antipsikotik, %10'unun iki duygodurum düzenleyici ve antipsikotik kullanmakta olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Bipolar hastaların kullandıkları ilaçlar

İlaç kullanımı	Bipolar hastalar (n:30)	
	n	%
Sadece Lityum	1	3.3
Sadece Valproik asit	3	10
2 duygodurum düzenleyici	1	3.3
1 dd düzenleyici+Antipsikotik	22	73.4
2 dd düzenleyici+Antipsikotik	3	10

Hasta yakınlarının hastalar ile olan akrabalık türü incelendiğinde; 8'inin hastanın anne ya da babası (%26.6), 11'inin hastanın kardeşi (%36.7) ve 11'inin hastanın çocuğu (%36.7) olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında WAIS-R toplam IQ puanı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.06$).

Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde, bipolar hastaların ortalama puanları 20.13 ± 4.84 (6-29), hasta yakınlarının 20.90 ± 5.32 (11-28), sağlıklı kontrollerin 21.90 ± 5.89 (11-32) olarak bulunmuştur. İmayı Anlama Testi'nde, bipolar hastaların ortalama puanları 3.43 ± 0.93 (1-4), hasta yakınlarının 3.70 ± 0.75 (1-4), sağlıklı kontrollerin 3.70 ± 0.75 (1-4) olarak bulunmuştur. Pot Kırmayı Farketme Testi'nde bipolar hastaların ortalama puanları 9.33 ± 3.60 (1-12), hasta yakınlarının 10.40 ± 2.35 (2-12), sağlıklı kontrollerin 10.83 ± 2.37 (2-12) olarak bulunmuştur. Bipolar hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı kontrol grupları arasında Gözlerden Zihin Okuma Testi, İmayı Anlama Testi ve Pot Kırmayı Farketme Testi ortalama puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Yukarıda belirtilen üç testin puanları toplanarak ZK toplam puanı elde edilmiştir. Bipolar hastaların toplam ZK puanı ortalaması 32.90 ± 7.57 (10-42), hasta yakınlarının 35.00 ± 6.61 (16-43), sağlıklı kontrollerin 36.43 ± 7.46 (17-48) olarak

bulunmuştur. Gruplar arasında toplam ZK puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Grupların zihin kuramı test puanları

Zihin Kuramı Testleri	Bipolar hasta		Hasta yakını		Kontrol		p*
	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	
Gözlerden Zihin Okuma Testi	20.13±4.84	(6-29)	20.90±5.32	(11-28)	21.90±5.89	(11-32)	0.27
İmayı Anlama Testi	3.43±0.93	(1-4)	3.70±0.75	(1-4)	3.70±0.75	(1-4)	0.22
Pot Kırmayı Farketme Testi	9.33±3.60	(1-12)	10.40±2.35	(2-12)	10.83±2.37	(2-12)	0.12
Toplam ZK Puanı	32.90±7.57	(10-42)	35.00±6.61	(16-43)	36.43±7.46	(17-48)	0.12

*Kruskal-Wallis

Gruplara göre yürütücü işlev ve dikkat test puanları tablo 5’te gösterilmiştir. Bipolar hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı kontrol grupları arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) tüm alt parametre puanları , Stroop testi yanlış sayısı, düzeltme ve süre farkı, İST-B ve B-A, Sayı Dizileri Testi düz sayı puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gruplar arasında İST-A ve Sayı Dizileri Testi ters sayı puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 5). Bu farklılığın nereden kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bipolar hasta grubu kontrol grubuna göre, hem İST-A’da (p=0.002), hem de Sayı Dizileri Testi ters sayı’da (p=0.004) daha kötü performans göstermiştir. Hasta yakınları ile kontrol grubu arasında ve bipolar hastalar ile hasta yakınları arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 5: Grupların yürütücü işlev ve dikkat test puanları

	Bipolar hasta		Hasta yakını		Kontrol		p
	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	
Wisconsin Kart							
Eşleme Testi							
Tamamlanan kategori sayısı	3.27±2.22	(0-6)	3.83±2.23	(0-6)	4.00±2.00	(0-6)	0.35*
Perseveratif tepki sayısı	33.63±31.51	(1-112)	27.63±33.13	(0-124)	24.77±25.73	(0-112)	0.36*
Perseveratif hata sayısı	27.57±23.18	(1-84)	22.87±25.55	(0-94)	21.23±20.46	(0-80)	0.35*
Perseveratif hata yüzdesi	21.73±17.92	(1-66)	18.17±19.81	(0-74)	16.87±15.53	(0-62)	0.34*
Kavramsal düzey tepki sayısı	48.30±21.93	(6-82)	49.50±23.97	(0-85)	53.60±19.44	(0-79)	0.50*
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	42.17±22.89	(5-83)	47.00±26.81	(0-86)	52.60±25.13	(0-86)	0.27**
Kurulumu sürdürme başarısızlığı	1.03±1.29	(0-5)	1.03±1.49	(0-6)	1.10±1.34	(0-4)	0.85*
Stroop Testi							
Yanlış sayısı	1.60±5.24	(0-27)	0.60±1.10	(0-4)	0.60±1.07	(0-4)	0.96*
Düzeltilme	1.87±3.19	(0-13)	3.07±4.88	(0-22)	1.97±2.45	(0-13)	0.34*
Süre farkı	63.87±57.84	(14-323)	48.53±19.25	(19-93)	42.30±17.40	(17-74)	0.19*
İz Sürme Testi (İST)							
İST-A	58.57±29.57	(17-161)	47.50±24.71	(19-120)	43.17±15.60	(20-100)	0.009*
İST-B	146.70±69.83	(50-370)	145.13±105.43	(47-540)	114.00±57.54	(47-274)	0.13*
B-A	88.13±65.17	(16-320)	97.63±96.20	(5-496)	70.83±47.94	(16-200)	0.49*
Sayı Dizileri Testi							
Düz sayı	5.03±1.71	(3-10)	5.47±1.83	(3-10)	5.77±2.51	(2-14)	0.50*
Ters sayı	4.37±1.65	(2-8)	4.67±1.78	(2-8)	5.77±2.04	(2-12)	0.012*

*Kruskal-Wallis

**One-Way ANOVA

Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde, psikotik bulgu öyküsü olan bipolar hastaların ortalama puanları 19.58 ± 5.79 (6-29), psikotik bulgu öyküsü olmayanların 21.09 ± 2.46 (18-26) olarak bulunmuştur. İmayı Anlama Testi'nde, psikotik bulgu öyküsü olanların ortalama puanları 3.47 ± 0.90 (1-4), psikotik bulgu öyküsü olmayanların 3.36 ± 1.02 (1-4) olarak bulunmuştur. Pot Kırmayı Farketme Testi'nde psikotik bulgu öyküsü olanların ortalama puanları 8.89 ± 3.72 (1-12), olmayanların ise 10.09 ± 3.41 (1-12) olarak bulunmuştur. Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan bipolar hastalar arasında Gözlerden Zihin Okuma Testi, İmayı Anlama Testi ve Pot Kırmayı Farketme Testi ortalama puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Bipolar hasta grubunda psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan grubun zihin kuramı test puanları

Zihin Kuramı Testleri	Psikotik Bulgu Var (n=19)		Psikotik Bulgu Yok (n=11)		p
	Ort $\pm$ SS	(Min-Max)	Ort $\pm$ SS	(Min-Max)	
Gözlerden Zihin Okuma Testi	19.58 ± 5.79	(6-29)	21.09 ± 2.46	(18-26)	0.33*
İmayı Anlama Testi	3.47 ± 0.90	(1-4)	3.36 ± 1.02	(1-4)	0.83**
Pot Kırmayı Farketme Testi	8.89 ± 3.72	(1-12)	10.09 ± 3.41	(1-12)	0.47**

* T testi

**Mann-Whitney U testi

Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan bipolar hastaların yürütücü işlev ve dikkat test puanları tablo 7'de gösterilmiştir. Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan bipolar hastalar arasında sadece İz Sürme Testi B-A açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, diğer yürütücü işlev ve dikkat testlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Psikotik bulgu öyküsü olan bipolar hastalar, psikotik bulgu öyküsü olmayanlara göre İz Sürme Testi B-A'da daha kötü performans göstermiştir ($p=0.037$).

Tablo 7: Bipolar hasta grubunda psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan grubun yürütücü işlev ve dikkat test puanları

	Psikotik Bulgu Var (n=19)		Psikotik Bulgu Yok (n=11)		p
	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	
Wisconsin Kart					
Eşleme Testi					
Tamamlanan kategori sayısı	3.37±2.33	(0-6)	3.09±2.11	(0-6)	0.76*
Perseveratif tepki sayısı	28.32±26.57	(1-110)	42.82±38.24	(1-112)	0.35*
Perseveratif hata sayısı	24.05±19.96	(1-84)	33.64±27.87	(1-80)	0.44*
Perseveratif hata yüzdesi	19.00±15.47	(1-66)	26.45±21.48	(1-62)	0.44*
Kavramsal düzey tepki sayısı	48.95±22.69	(6-82)	47.18±21.59	(12-82)	0.83**
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	42.47±22.67	(5-79)	41.64±24.39	(9-83)	0.92**
Kurulumu sürdürme başarısızlığı	1.16±1.38	(0-5)	0.82±1.16	(0-3)	0.44*
Stroop Testi					
Yanlış sayısı	2.21±6.50	(0-27)	0.55±1.29	(0-4)	0.61*
Düzeltilme	1.26±2.35	(0-10)	2.91±4.20	(0-13)	0.18*
Süre farkı	68.74±70.70	(14-323)	55.45±24.08	(28-100)	0.86*
İz Sürme Testi (İST)					
İST-A	52.27±16.17	(20-82)	62.21±35.00	(17-161)	0.80*
İST-B	172.55±98.30	(50-370)	131.74±42.93	(73-206)	0.21**
B-A	120.27±91.13	(29-320)	69.53±35.10	(16-140)	0.037**
Sayı Dizileri Testi					
Düz sayı	4.68±1.49	(3-8)	5.64±1.96	(3-10)	0.20*
Ters sayı	4.42±1.83	(2-8)	4.27±1.34	(2-6)	0.83*

* Mann-Whitney U testi

** T testi

Bipolar hastaların klinik özellikleri ile zihin kuramı test sonuçları arasındaki korelasyonlar tablo 8’de gösterilmiştir. Bipolar hastalarda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve manik/hipomanik atak sayısı arttıkça Gözlerden Zihin Okuma Testi performansının kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar izlenmiştir ($r = -0.366$, $p = 0.047$, $r = -0.583$, $p = 0.001$, $r = -0.390$, $p = 0.033$)

Bipolar hastaların klinik özellikleri ile yürütücü işlev ve dikkat test sonuçları arasındaki korelasyonlar tablo 9’da gösterilmiştir. Hastalık başlangıç yaşı ile Stroop Testi süre farkı, İST-A ve B arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Hastalık süresi ile WKET perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi alt testleri ve İST-A arasında anlamlı pozitif korelasyonlar izlenirken, hastalık süresi ile WKET kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi alt testleri ve Sayı Dizileri Testi düz sayı arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Manik/ hipomanik atak sayısı ile WKET perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi alt testleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar izlenirken, manik/ hipomanik atak sayısı ile WKET tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi alt testleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar gözlenmiştir. Toplam atak sayısı ile WKET perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi alt testleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının yürütücü işlev ve dikkat testleri ile zihin kuramı test sonuçları arasındaki korelasyonlar tablo 10’da gösterilmiştir. Bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının hepsinde Gözlerden Zihin Okuma Testi ile yürütücü işlev ve dikkat testlerinin birçoğu arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca hasta yakını ve kontrol gruplarında Gözlerden Zihin Okuma Testi’ndeki kadar olmasa da İmayı Anlama ve PKF testleri ile yürütücü işlev ve dikkat testleri arasında da anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür.

Tablo 8: Bipolar hastaların klinik özellikleri ile zihin kuramı test sonuçları arasındaki korelasyonlar

		Gözlerden Zihin Okuma Testi	İmayı Anlama Testi	Pot Kırmayı Farketme Testi
Hastalık başlangıç yaşı	r	-,366	,304	,358
	P	,047	,102	,052
Hastalık süresi	r	-,583	-,111	-,354
	P	,001	,560	,055
Manik/hipomanik atak sayısı	r	-,390	-,327	-,355
	P	,033	,078	,054
Depresif atak sayısı	r	-,163	-,223	,011
	P	,390	,236	,955
Toplam atak sayısı	r	-,293	-,340	-,278
	P	,116	,066	,137
Hastaneye yatış sayısı	r	-,285	-,138	-,161
	P	,127	,468	,395

Spearman korelasyon analizi

Tablo 9: Bipolar hastaların klinik özellikleri ile yürütücü işlev ve dikkat test sonuçları arasındaki korelasyonlar

		Hastalık başlangıç yaşı	Hastalık süresi	Manik/hipomanik atak sayısı	Depresif atak sayısı	Toplam atak sayısı	Hastaneye yatış sayısı
Wisconsin Kart Eşleme Testi							
Tamamlanan kategori sayısı	r	-,319	-,361	-,476	,159	-,337	-,214
	P	,085	,050	,008	,402	,068	,256
Perseveratif tepki sayısı	r	,202	,585	,460	,033	,394	-,006
	P	,285	,001	,011	,864	,031	,975
Perseveratif hata sayısı	r	,202	,593	,463	,016	,384	,043
	P	,285	,001	,010	,935	,036	,820
Perseveratif hata yüzdesi	r	,204	,593	,462	,018	,385	,046
	P	,280	,001	,010	,926	,036	,809
Kavramsal düzey tepki sayısı	r	-,191	-,369	-,388	,040	-,297	-,277
	P	,311	,045	,034	,834	,111	,138
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	r	-,271	-,430	-,443	,087	-,314	-,180
	P	,148	,018	,014	,648	,091	,341
Kurulumu sürdürme başarısızlığı	r	,179	-,093	-,067	-,130	-,121	-,048
	P	,344	,625	,727	,493	,525	,800
Stroop Testi							
Yanlış sayısı	r	-,118	,022	-,110	,256	,027	,218
	P	,536	,908	,562	,172	,887	,248
Düzeltilme	r	-,127	,055	-,043	,257	,095	-,009
	P	,502	,772	,823	,171	,618	,963
Süre farkı	r	,418	,240	,083	,135	,076	,035
	P	,022	,202	,665	,475	,691	,855
İz Sürme Testi (İST)							
İST-A	r	,471	,464	,214	,175	,179	,251
	P	,009	,010	,256	,356	,343	,182
İST-B	r	,378	,313	,360	,152	,320	,317
	P	,040	,092	,050	,423	,085	,088
B-A	r	,087	-,004	,236	,021	,197	,162
	P	,647	,985	,209	,911	,297	,394
Sayı Dizileri Testi							
Düz sayı	r	-,333	-,547	-,358	,083	-,230	-,280
	P	,072	,002	,052	,663	,221	,135
Ters sayı	r	-,031	-,308	-,176	-,177	-,149	,016
	P	,869	,098	,352	,351	,430	,933

Spearman korelasyon analizi

Tablo 10: Bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının yürütücü işlev ve dikkat testleri ile zihin kuramı test sonuçları arasındaki korelasyonlar

	Zihin Kuramı Testleri	Bipolar hasta r	Hasta yakını r	Kontrol r
Wisconsin Kart Eşleme Testi				
Tamamlanan kategori sayısı	GZOT	,464**	,403*	
Perseveratif tepki sayısı	GZOT		-,460*	
Perseveratif hata sayısı	GZOT İmayı Anlama Testi	-,370*	-,452*	-,369*
Perseveratif hata yüzdesi	GZOT İmayı Anlama Testi	-,376*	-,460*	-,369*
Kavramsal düzey tepki sayısı	GZOT	,384*	,391*	
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	GZOT	,452*	,496**	
Kurulumu sürdürme başarısızlığı	Pot Kırmayı Farketme Testi			-,438*
Stroop Testi				
Yanlış sayısı	GZOT İmayı Anlama Testi		-,367*	-,548** -,609**
Düzeltilme	İmayı Anlama Testi			-,511**
Süre farkı	GZOT İmayı Anlama Testi Pot Kırmayı Farketme Testi	-,370*	-,528** -,382*	-,499** -,481**
İz Sürme Testi (İST)				
İST-A	GZOT	-,519**	-,582**	
İST-B	GZOT İmayı Anlama Testi	-,459*	-,546**	-,640** -,386*
B-A	GZOT İmayı Anlama Testi		-,459*	-,642** -,395*
Sayı Dizileri Testi				
Düz sayı	GZOT İmayı Anlama Testi	,492**	,446*	,512** ,384*
Ters sayı	GZOT İmayı Anlama Testi Pot Kırmayı Farketme Testi		,552** ,400*	,652** ,525**

r: Spearman korelasyon katsayısı, *: p<0.05, **: p<0.01
GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

TARTIŞMA

Çalışmamızda bipolar hastalar ve birinci derece yakınlarının zihin kuramı işlevlerinin saptanması ve bu işlevlerin birbirleri ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması, zihin kuramı işlevlerinde yürütücü işlev bozukluğunun bir etkisinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmalarda cinsiyetin bipolar bozukluk prevalansı üzerine etkisi olmadığı belirtilmektedir (159). Ülkemizde Akkaya ve ark. tarafından yapılan bipolar hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin araştırıldığı çalışmaya Türkiye'nin 7 coğrafi bölgesinden 584 hasta alınmış, hastaların % 51.3'ünün erkek, % 48.7'sinin kadın olduğu belirlenmiştir (160). Bizim çalışmamızda da bipolar hastaların %53.3'ünün kadın, %46.7'sinin erkek olduğu, cinsiyet oranlarının benzer olduğu bulunmuştur.

Bipolar hastalarda işsizlik, sosyal, bilişsel, mesleki ve ev yaşamıyla ilgili sıkıntıların yüksek oranda gözlendiği, ayrıca maddi durumunun kötü olması, tek başına yaşama ve bekar olma oranının depresyon hastaları ve kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (161). Akkaya ve ark.nın çalışmasında, bipolar hastaların önemli bir kısmının (%68.4) işsiz veya çalışmıyor, %44'ünün bekar olduğu tespit edilmiştir (160). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde bipolar hastaların %43.3'ünün bekar olduğu bulunmuştur. Ancak bipolar hastaların daha düşük oranda (%10) işsiz olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni çalışmamızın örneklem sayısının az olması olabilir.

Bipolar bozuklukta hastalık başlangıcının 15-25 yaşları arasında zirve yaptığı, 15 yaş altı ile 45 yaş üstünde başlangıcın %5'ten daha az olduğu (162), genel olarak başlangıç yaşının 25-45 yaşları arasında olduğu (163) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bipolar hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 26.87 ± 9.77 olarak bulunmuş ve diğer çalışmalarla uyumlu olduğu belirlenmiştir.

De Dios ve ark.nın çalışmasında bipolar hastaların yaşam boyu geçirdiği ortalama duygudurum atağı sayısının 11.97 olduğu saptanmıştır (164). Çalışmamızda ise bipolar hastaların toplam atak sayısı 6.80 ± 9.77 olarak bulunmuştur. De Dios'un çalışmasına göre çalışmamızdaki hastaların atak sayısının daha az olmasının nedeni örneklemimizdeki hastaların hastalık sürelerinin daha kısa ve yaş ortalamalarının daha küçük olması olabilir.

Bipolar hastalar ile yapılan bir çalışmada, hastaların %68'inde en az bir duygudurum atağı sırasında psikotik bulgu öyküsü olduğu tespit edilmiştir (165). Başka bir çalışmada BB tanısı olan erkek hastaların %55.4'ünde, kadın hastaların %57.8'inde psikotik bulgu öyküsü olduğu bulunmuş, psikotik bulgu öyküsü açısından cinsiyet farkı olmadığı belirtilmiştir (166). Çalışmamızda bipolar hastaların %63.3'ünde psikotik bulgu öyküsü olduğu saptanmıştır. Bu oranın araştırmalarda belirtilenle benzer olduğu görülmektedir.

BB tanılı hastaların %25-50'sinin en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu belirtilmiştir (167). Çalışmamızda ise bipolar hastaların %20'sinde intihar girişimi öyküsü olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda intihar girişimi oranının daha düşük saptanmasının nedeni örneklemimizin küçüklüğü ile ilişkili olabileceği gibi, ülkemizin sosyokültürel yapısı ve dini inanışlarından da kaynaklanıyor olabilir.

Gözlerden Zihin Okuma Testi, doğrudan gözlenebilen bilgiye dayanarak başkalarının zihinsel durumunu algılama yetisini değerlendiren ve olguların sosyal temsilleri eşleştirebilmesi ve zihinsel durumun içeriği ile ilgili karar verebilmesini gerektiren bir testtir (16). Sabbagh, ZK becerilerinin zihinsel durum çözümlemesi (mental state decoding) ve zihinsel durum muhakemesi (mental state reasoning) olmak üzere iki bileşene ayrılabilceğini ifade etmiştir (97). Gözlerden Zihin Okuma Testi, zihinsel durumların tespiti için görsel temsillerin kullanıldığı zihinsel durum çözümlemesi komponentini ölçmektedir (168). Bora ve ark.nın ötimik bipolar hastalar ile yaptığı çalışmada, ötimik hastaların kontrollere kıyasla Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiği tespit edilmiştir (16). 102 BB, 208 şizofreni ve 132 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada, bipolar hastalar ve kontroller arasında zihinsel durum çözümlemesini değerlendiren Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde anlamlı farklılık saptanmış ve bipolar hastalardaki bu bozulmanın şizofreni hastalarında görülenle benzer düzeyde olduğu belirtilmiştir (169). Caletti ve ark.nın çalışmasında ise, Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde şizofreni hastalarının bipolar hasta ve sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdiği, bipolar hastaların ise sağlıklı kontrollerle benzer performans gösterdiği saptanmıştır (170). Martino ve ark.nın ötimik BB I ve II hastaları ile yaptığı çalışmada, her iki hasta grubunun Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde sağlıklı kontrollerden farklılık göstermediği bulunmuştur (15). Barrera ve ark. ZK'nın

emosyonel komponentini değerlendiren Gözlerden Zihin Okuma Testi açısından bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmemiştir (171). Bizim alışmamızda da benzer şekilde Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bora ve ark.nın (16) alışmasındaki bipolar hastaların ortalama hastalık suresi 15 yıl, Donohoe ve ark.nın (169) alışmasında 20 yıl iken, bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama hastalık suresi ise 9 yıldır. Çalışmamızdaki hastaların daha kısa hastalık suresine sahip olması, hastalığın yıkıcı etkilerine daha az maruz kalmaları nedeniyle bu alanın sağlam kalmasına sebep olmuş olabilir. Bora ve ark.nın (16) alışmasında bizim çalışmamızdakine yaklaşık sayıda (n=43) timik BB I hastaları alınmıştır. Donohoe ve ark. (169) ise tüm bipolar hastalarla çalışmış ve 102 bipolar hastayı çalışmaya almıştır. Donohoe ve ark.nın (169) rneklemenin heterojen ve daha büyük olması çalışmalarımızın sonuçları arasındaki farkın diğer bir nedeni olabilir.

Bora ve ark.nın çalışmasında, ötimik bipolar hastaların kontrollerle karşılaştırıldığında İmayı Anlama Testi'nde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır (16). Donohoe ve ark. BB hastalarının İmayı Anlama Testi'nde şizofreni ve kontrol grubunun arasında bir performans gösterdiğini ancak her iki gruptan anlamlı farklılık göstermediğini belirtmiştir (169). Marjoram ve ark.nın şizofreni hastaları, psikotik affektif bozukluk hastaları (BB ve major depresif bozukluk) ve sağlıklı kontroller ile yaptığı çalışmada, ZK'nı değerlendirmek için İmayı Anlama Testi kullanılmış ve şizofreni grubu, affektif bozukluk ve kontrollere göre İmayı Anlama Testi'nde anlamlı olarak daha kötü performans gösterirken, affektif bozukluk ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (172). Bizim alışmamızda da benzer şekilde İmayı Anlama Testi'nde bipolar hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark belirlenmemiştir. İmayı Anlama Testi'nin orijinal versiyonunda 10 öykü bulunmakta olup alışmamızda Yücel ve Sakarya'nın (17,158) alışmalarında olduğu gibi İma testinin 2 öyküsü kullanılmıştır. Bora ve ark.nın (16) alışmasında ise bizim çalışmamızdakine yaklaşık sayıda ötimik bipolar hastalar alınmış ancak İma testinin 4 öyküsü kullanılmıştır. Testin sınırlı bir bölümünü kullanmış olmamız ve çalışmamızdaki hastaların daha kısa hastalık

süresine sahip olması Bora ve ark.nın aksine çalışmamızda bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmamasına neden olmuş olabilir.

Martino ve ark.nın ötimik BB I ve II hastaları ile yaptığı çalışmada, her iki hasta grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Pot Kırmayı Farketme Testi'nde bozulma gösterdiği tespit edilmiştir (15). Shamay-Tsoory ve ark.nın çalışmasında, bipolar hastaların sağlıklı kontrollere göre kognitif PKF Testi'nde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiği bulunmuş, ancak iki grup arasında affektif PKF Testi skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (173). Lahera ve ark.nın yüksek ve düşük işlevselliği olan ötimik bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller ile yaptığı çalışmada, düşük işlevselliği olan grubun yüksek işlevselliği olan gruba göre PKF Testi ve Yüzden Duygu Tanıma Testi'nin her ikisinde anlamlı bozulma gösterirken, her iki bipolar grubun sağlıklı kontrollere göre Yüzden Duygu Tanıma'da anlamlı bozulma gösterdiği belirlenmiştir (106). Konstantakopoulos ve ark.nın çalışmasında, remisyonda şizofreni hastaları, ötimik bipolar hastalar ve sağlıklı kontrollerin ZK performansını değerlendirmek için PKF Testi kullanılmış ve hem BB hem şizofreni hastalarının ZK performansı açısından kontrollerden farklılık göstermediği saptanmıştır (174). Caletti ve ark. yaptıkları çalışmada, PKF Testi'nde şizofreni hastalarının bipolar hasta ve sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdiğini, bipolar hastaların ise sağlıklı kontrollerle benzer performans gösterdiğini tespit etmiştir (170). Barrera ve ark.nın çalışmasında, bipolar hastaların PKF Testi'ndeki performansı normalin altında saptanmış ancak bipolar hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (171). Bizim çalışmamızda da PKF Testi'nde bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Testin orijinalinde iki karakter arasında geçen bir diyalogun içerisinde karakterlerden birinin kırdığı potun denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığının sorularla test edildiği 10 öykü olup, çalışmamızda Yücel ve Sakarya'nın (17,158) çalışmalarında olduğu gibi PKF testinin 2 öyküsü kullanılmıştır. Martino ve ark.nın (15) çalışmasındaki ötimik BB I hastalarının sayısı bizim çalışmamızdakine yaklaşıktır (n=45) ancak onların çalışmasında pot kırmanın olduğu 10 hikaye ile pot kırmanın olmadığı 10 kontrol hikayesi kullanılmıştır. Testin sınırlı bir bölümünün kullanılmış olması nedeniyle çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Ülkemizde şizofreni ve psikotik özellikli BB hastalarının birinci derece yakınlarında ZK bozukluklarının araştırıldığı bir çalışmada, bipolar hasta yakını grubunun %22.7'sini hastanın anne ya da babası, %59.1'ini kardeşi ve %18.2'sini erişkin yaştaki çocukları oluşturmuştur. Çalışmada bipolar hasta yakınlarının hem PKF Testi hem de İmayı Anlama Testi'nde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans sergilediği tespit edilmiştir (17). Yine ülkemizde yapılan BB hastalarının çocuklarında ZK'nın incelendiği bir çalışmada ise, bipolar hastaların çocukları ile kontrol grubu arasında Gözlerden Zihin Okuma ve İmayı Anlama Testi açısından anlamlı fark belirlenmemiştir (175). Bizim çalışmamızda da bipolar hastaların birinci derece yakınları ile sağlıklı kontroller arasında Gözlerden Zihin Okuma, İmayı Anlama ve PKF Testi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yücel'in (17) çalışması ile bizim çalışmamızın sonuçları arasındaki farkın nedeni, bu çalışmada sadece psikoz öyküsü bulunan bipolar hastaların birinci derece yakınlarına yer verilmiş olması ancak bizim çalışmamızda psikoz öyküsü olmayan hastaların da bulunması olabilir.

Çalışmamız, manik ve depresif dönemdeki bipolar hastalarda ZK performansında bozukluk saptarken remisyondaki bipolar hastalarda ZK becerilerini normal bulan Kerr ve ark.nın çalışması ile uyumludur (70). Ayrıca bulgularımız ZK'nın BB için sürekli bir belirteç olmadığı (174), duruma bağlı bir özellik olduğunu (176) ileri süren çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızda ZK performansları açısından bipolar hasta, hasta yakını ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasına rağmen, toplam ZK puanlarının kötüden iyiye doğru bipolar hasta (32.90 ± 7.57), hasta yakını (35.00 ± 6.61) ve kontrol grubu (36.43 ± 7.46) sırasını izlemiş olması dikkat çekicidir. ZK'nın BB için sürekli bir belirteç ve endofenotip adayı olup olmadığının belirlenmesi için bu alanda yapılacak olan daha büyük ve tabakalı olarak seçilmiş örnekleme sahip yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

BB hastalarında Gözlerden Zihin Okuma Testi ile yapılmış çalışmalarda, psikotik semptom öyküsü ile Gözlerden Zihin Okuma Testi arasında ilişki saptanmamış, psikotik semptomların Gözlerden Zihin Okuma Testi performansına anlamlı etkisi olmadığı belirtilmiştir (15,16,171). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak psikotik bulgu öyküsünün Gözlerden Zihin Okuma Testi

performansında anlamlı fark oluşturmadağı saptanmıştır. Literatürde psikotik semptom öyküsünün İmayı Anlama Testi performansını etkilemediğini belirten çalışmalar olduğı gibi (16), sanrı ve varsanı gibi psikotik semptomların ZK ile ilişkisini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (172). Çalışmamızda Bora ve ark.nın (16) çalışmasında olduğı gibi psikotik bulgu öyküsünün İmayı Anlama Testi performansına anlamlı etkisi olmadığı ortaya konmuştur. Psikotik semptom öyküsü ile PKF Testi arasındaki ilişki açısından çalışmamız, Martino ve ark. (15) ile Barrera ve ark.nın (171) çalışmalarına benzer şekilde psikotik semptom öyküsünün PKF Testi performansını etkilemediğini tespit etmiştir.

Bazı çalışmalarda hastalık başlangıç yaşı (16,169,171), hastalık süresi (15,16,169), manik, hipomanik ve depresif atak sayısı (15,16,171), hastaneye yatış sayısı (15,171) ile Gözlerden Zihin Okuma Testi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda ise bipolar hastalarda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve manik/hipomanik atak sayısı arttıkça Gözlerden Zihin Okuma Testi performansının kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar izlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda Martino ve ark. (15) ile Barrera ve ark.nın (171) çalışmalarında olduğı gibi hastaneye yatış sayısı ile Gözlerden Zihin Okuma Testi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın bulguları aynı ZK testlerini kullanmamış olmakla birlikte hastalık süresi ile ZK performansı arasında anlamlı negatif ilişki saptayan McKinnon ve ark. (103) ve manik ya da hipomanik atak sayısı ile emosyonel ZK arasında negatif korelasyon saptayan Montag ve ark.nın (104) çalışmaları ile uyumludur. Çalışmamıza göre yıllar içinde hastalık yükü arttıkça Gözlerden Zihin Okuma Testi performansı bozulabileceğinden, çalışmamızdaki Gözlerden Zihin Okuma Testi performansında bozulma olmayan bipolar hastalarda süreçte test tekrarlandığında bu defa test performansı kontrollerden daha kötü olarak saptanabilir. Bu nedenle aralıklarla testin tekrarlanarak yıllar içinde test performansında değişim olup olmadığının uzun süreli izlem araştırmalarıyla belirlenmesi önemli görünmektedir. Ayrıca daha büyük örneklem ile yapılacak yeni çalışmalar klinik özellikler ile Gözlerden Zihin Okuma Testi arasındaki ilişkiyi netleştirmemize yardımcı olacaktır. Çalışmalarda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, manik, hipomanik ve depresif atak sayısı ile İmayı Anlama Testi arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir (16,169). Benzer şekilde hastalık başlangıç yaşı, hastalık

süresi, manik, hipomanik ve depresif atak sayısı, hastaneye yatış sayısı ile PKF Testi arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır (15,171). Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak klinik özellikler ile İmayı Anlama ve PKF Testi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Gözlerden Zihin Okuma Testi ZK'nın emosyonel komponentini değerlendiren bir test olup, çalışmamızın bulgularına bakılarak ZK'nın emosyonel komponentinin klinikten daha fazla etkilendiği, bilişsel komponentinin ise klinikten bu derece etkilenmediği görülmektedir, bu nedenle bipolar hastalarda ilk olarak emosyonel komponentin bozulabileceği düşünülebilir.

WKET, soyutlama ve değişen çevresel koşullara yanıt olarak bilişsel stratejileri değiştirme becerisini araştırmakta, böylece stratejik planlama, organizasyon ve bilişsel setleri değiştirmek için çevreden gelen geri bildirimleri kullanabilme yeteneğini de içeren yürütücü işlevleri değerlendirmektedir (177). Çalışmamızda bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında bilişsel esnekliği gösteren WKET perseveratif hata ölçümleri de dahil olmak üzere hiçbir WKET alt parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Martinez-Aran ve ark. ötimik bipolar hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmasında, gruplar arasında WKET perseveratif hata sayısı açısından anlamlı fark saptarken, WKET tamamlanan kategori sayısında ise anlamlı bozulma tespit etmemiştir (118). Benzer şekilde başka bir çalışmada da, bipolar hastalar ve kontroller arasında WKET perseveratif hata sayısı bakımından anlamlı fark bulunmuş, WKET tamamlanan kategori sayısında ise bu durum gözlenmemiştir (178). Kolur ve ark.nın 5 yıldan az hastalık süresi olan ve ikiden fazla affektif epizod geçirmemiş olan ötimik bipolar hastalar ile yaptığı çalışmada, bipolar hastaların WKET perseveratif hata sayısı ve WKET tamamlanan kategori sayısı açısından kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır (179). Frangou ve ark. ise remisyonadaki BB I hastaları ile kontroller arasında WKET perseveratif hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve ilk kategorideki deneme sayısı alt parametrelerinde anlamlı fark saptamamıştır (180). Bora ve ark. bipolar hastaların birinci derece yakınları ile kontrolleri karşılaştırdığı çalışmasında, hasta yakınlarının WKET tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif tepki sayısı açısından sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdiğini tespit etmiştir (133). Kulkarni ve ark. ise BB I hastalarının etkilenmemiş kardeşleri ile kontroller arasında WKET testi alt parametrelerinden perseveratif hata yüzdesi ve

tamamlanan kategori sayısında anlamlı fark saptamamıştır (11). Szöke ve ark. BB hastaları, birinci derece yakınları ve sağlıklı bireyleri karşılaştırdığında, bu üç grup arasında WKET performansları bakımından anlamlı fark belirlememiş ancak WKET perseveratif hata sayısı açısından bipolar ailelerde ailesel benzerlik olduğunu bulmuştur (8). Remisyonda BB I hastaları, onların erişkin yaştaki etkilenmemiş çocukları ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada WKET performansında üç grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında BB hastalarının etkilenmemiş çocukları WKET'de daha fazla kategori tamamlamış ve daha az perseveratif hata yapmış iken, bipolar hastalar ise daha fazla perseveratif hata yapmıştır. Bipolar hastalarda WKET performansı düşük iken çocuklarında yüksek oluşu, dorsal prefrontal korteks işlev bozukluğunun bir endofenotipik belirteç olmaktan çok klinikle ilişkili bir durum olabileceği şeklinde açıklanmıştır (181).

Yürütücü işlevleri ölçen testlerden biri olan Stroop Testi, seçici dikkati ve frontal loblarla ilgili bir yeti olan bozucu etkiye karşı koyabilmeyi değerlendiren bir testtir. İlişkili beyin bölgelerinin sol prefrontal lob ve orbitofrontal korteks olduğu belirtilmektedir (182). Çalışmamızda Stroop testi yanlış sayısı, düzeltme ve süre farkı açısından bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kolur ve ark.nın yaptığı çalışmada, ötimik bipolar hastaların Stroop testinde renk okuma süresi, kelime okuma süresi, interferans süresi açısından kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır (179). Frangou ve ark.nın çalışmasında Stroop testinde toplam doğru sayısı açısından remisyondaki BB I hastalarının kontrollere göre daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir (180). Benzer şekilde Strakowski ve ark. da bipolar hastaların kontrollere göre Stroop performansında yanlış yanıtlarının daha fazla, doğru yanıt yüzdesinin ise daha düşük olduğunu bulmuştur (126). Martinez-Aran ve ark.nın çalışmasında ise ötimik bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında Stroop interferans skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır (118). Ötimik bipolar hastalarla yapılan bir başka çalışmada da Stroop test performansı açısından hastalar ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (107). Bipolar hastaların birinci derece yakınları ile kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta yakınlarının Stroop interferans skoru açısından sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdiği belirlenmiştir (133). BB I

hastaları, onların birinci derece yakınları ve kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, Stroop kelime ve renk alt parametrelerinde fark gözlenmesine rağmen genel olarak değerlendirildiğinde dikkat ve psikomotor alanda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (134). Kulkarni ve ark.nın BB I hastalarının etkilenmemiş kardeşleri ile yaptığı çalışmada Stroop kelime kartı okuma süresi, renk kartı okuma süresi ve interferans skorları kontrollerle benzer bulunmuştur (11).

Belirttiğimiz çalışmalarda hem bipolar hastalar hem de birinci derece yakınlarında WKET ve Stroop test performanslarında farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bu farklılığın nedenlerinden biri yürütücü işlevlerin hepsinde değil bir bölümünde bozulmaların olabileceğidir. Bir diğer neden ise çalışmalardaki örneklemelerin hem sayı ve yapı hem de hastalık yükü açısından birbirinden farklılık gösteriyor olması olabilir.

İz Sürme Testi A bölümü dikkat ve psikomotor hızı ölçmekte olup B bölümü ise yürütücü işlevleri değerlendirmektedir (11). İki bölüm arasındaki farkı ifade eden B-A ise yürütücü işlevlerin daha spesifik bir ölçümü olarak kabul edilmektedir (8). Martinez-Aran ve ark. ile Kolur ve ark.nın ötimik bipolar hastalar ile kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarda, gruplar arasında İST A ve B açısından anlamlı fark saptanmıştır (118,179). Ötimik bipolar hastalar ile yapılan başka bir çalışmada ise, bipolar hastalarda İST-A performansında bozulma gözlenirken İST-B açısından hastalar ile kontroller arasında fark belirlenmemiştir (183). Diğer bir çalışmada benzer şekilde ötimik bipolar hastalar İST-A'da kontrollere göre daha kötü performans göstermiş, İST-B açısından ise aralarında fark bulunmamıştır (108). Torrent ve ark.nın ötimik BB I, BB II ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmada da, her iki hasta grubunun İST-A performansı kontrollere göre daha kötü bulunmuş, İST-B açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (122). Çalışmamızda da bipolar hastaların kontrol grubuna göre İST-A'da daha kötü performans gösterdiği, İST-B ve B-A'da gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Bipolar hastalarda kontrollere göre dikkat ve psikomotor hızda azalma olduğu görülmektedir.

Bipolar hastaların birinci derece yakınları ile yapılan bir çalışmada, hasta yakınlarının İST B-A açısından sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdiği belirlenmiştir (133). Szöke ve ark. bipolar hastalar, birinci derece yakınları

ve sağlıklı bireyleri karşılaştırdığında, hem bipolar hastaların hem de yakınlarının İST-B performansında kontrollerden farklılık gösterdiğini, İST-A ve B-A açısından bipolar hastalar ile kontroller arasında fark olduğunu, bipolar hastaların ailelerinde İST-A ve İST-B açısından ailesel benzerlik olduğunu bulmuştur (8). Kulkarni ve ark. ise BB I hastalarının etkilenmemiş kardeşleri ile kontroller arasında İST-A, İST-B ve B-A sürelerinde anlamlı fark saptamamıştır (11). Bipolar hastaların etkilenmemiş birinci derece yakınları ile kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da İST-A ve İST-B açısından gruplar arası fark bulunmamıştır (13). Antila ve ark.nın çalışmasında ailede sadece BB I öyküsü olan bipolar hasta yakınlarının İST-B’de kontrollere göre daha fazla hata yaptıkları ancak İST-A, İST-B, B-A süreleri açısından benzer oldukları belirlenmiştir (184). Yine başka bir çalışmada İST-A, İST-B, B-A açısından bipolar hastalar, onların etkilenmemiş birinci derece yakınları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (185). Bizim çalışmamızda da İST-B ve B-A açısından bipolar hastalar, hasta yakınları ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmamış, İST-A açısından gruplar arasında bulunan farkın sadece bipolar hastalar ile kontroller arasında görüldüğü belirlenmiştir. Bipolar hasta yakınlarında yapılacak olan daha büyük ve homojen örneklemli çalışmaların bu konuda daha aydınlatıcı bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz.

Ötimik BB I, BB II ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki hasta grubunun Sayı Dizileri Testi’nde hem düz sayı hem ters sayı alt testleri kontrollere göre daha kötü bulunmuştur (122). Bipolar ve şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada, ötimik bipolar hastalar Sayı Dizileri Testi ters sayı açısından kontrollerden daha kötü, şizofreni hastalarından ise daha iyi performans göstermiştir (186). Martinez-Aran ve ark. ile Thompson ve ark.nın çalışmalarında ötimik bipolar hastalar ile kontroller arasında Sayı Dizileri Testi ters sayı açısından anlamlı fark saptanmış, düz sayı açısından ise fark gözlenmemiştir (108,118,183). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da bipolar hastaların kontrollere göre Sayı Dizileri Testi ters sayı açısından daha kötü performans gösterdiği, düz sayıda ise gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Bipolar hastalarda kontrollere göre özellikle sözel çalışan bellek alanında bozulma olduğu görülmektedir.

Ferrier ve ark. ile Bora ve ark.nın çalışmalarında bipolar hastaların birinci derece yakınlarında kontrollerle karşılaştırıldığında Sayı Dizileri Testi ters sayı performansında anlamlı bozulma saptanmış, düz sayı açısından ise fark belirlenmemiştir (13,133). BB I hastaları, onların birinci derece yakınları ve kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, gruplar arasında Sayı Dizileri Testi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (134). Antila ve ark.nın çalışmasında da bipolar hastaların birinci derece yakınları ile kontroller arasında Sayı Dizileri Testi düz sayı ve ters sayı alt testleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (184). Bizim çalışmamızda Sayı Dizileri Testi düz sayı açısından bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamış, ters sayı açısından gruplar arasında bulunan farkın sadece bipolar hastalar ile kontroller arasında görüldüğü belirlenmiştir. Sözel çalışan bellek kusurunun BB için endofenotip olup olmadığının belirlenebilmesi için bipolar hasta yakınları ile yapılacak daha büyük ve homojen örneklemli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Remisyonadaki bipolar hastalarda psikotik bulgu öyküsünün nöropsikolojik ölçümlere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, psikotik ve psikotik olmayan hastalar arasında sadece WKET tamamlanan kategori sayısı açısından anlamlı fark saptanmış, psikotik hastaların WKET tamamlanan kategori sayısında psikotik olmayanlara göre daha kötü performans sergilediği gözlenmiştir. WKET perseveratif tepki, Stroop interferans, İST-A ve İST-B açısından ise psikotik ve psikotik olmayan bipolar hastalar arasında fark belirlenmemiştir (117). Bipolar hastalar ile yapılan başka bir çalışmada, psikotik bulgusu olan hastaların WKET tamamlanan kategori sayısı, perseveratif olmayan hata ve Stroop interferans performansının psikotik bulgusu olmayanlara göre daha kötü olduğu tespit edilmiştir (187). Selva ve ark.nın çalışmasında, psikotik semptom öyküsü olan bipolar hastaların olmayanlara göre Stroop testinde daha fazla zorlandığı ancak mevcut psikopatolojinin etkisi kontrol edildiğinde bu farkın ortadan kalktığı görülmüştür. WKET, İz Sürme Testi ve Sayı Dizileri Testi açısından ise psikotik semptom öyküsü olan ve olmayanlar arasında fark bulunmamıştır. Çalışmada BB'ta psikotik semptom öyküsünün daha fazla bilişsel yıkımla ilişkili olmayabileceği öne sürülmüştür (188). Benzer şekilde Krabbendam ve ark.nın çalışmasında da psikotik semptom öyküsü olan ve olmayan bipolar hastalar arasında bilişsel performans açısından fark saptanmamıştır (189).

Çalışmamızda psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan bipolar hastalar arasında sadece İz Sürme Testi B-A açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, diğer yürütücü işlev ve dikkat testlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Psikotik bulgu öyküsü olan hastalar olmayanlara göre İz Sürme Testi B-A'da daha kötü performans göstermiştir. Çalışmamızda psikotik bulgu öyküsü olan hastalarda yürütücü işlevlerin sadece sınırlı bir alanında daha fazla bozulma olduğu gözlenmiş, yürütücü işlev alanlarının birçoğuyla ise psikoz öyküsünün ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Ancak örneklemin küçük olması nedeniyle kesin yargıya varmanın güç olduğu ve daha büyük örneklemlili çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Martinez-Aran ve ark. bipolar hastalarda hastalık süresi ile WKET perseveratif hata alt parametresi ve İST-A performansı arasında ilişki olduğunu bulmuştur (108). Bipolar hastalar ile yapılan başka bir çalışmada, daha uzun hastalık süresine sahip hastaların işlem hızının daha yavaş olduğu, dikkatinde daha fazla azalma olduğu ve yürütücü işlevlerde daha fazla bozulma gösterdiği belirlenmiştir (122). Zubietta ve ark. bipolar hastalarda manik ve depresif atak sayısı, mani nedeni hastaneye yatış sayısı ile WKET performansı arasında negatif korelasyon tespit etmiştir (116). Diğer bir çalışmada İST-A hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili bulunurken, İST-B hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (118). Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak hastalık süresi, manik/hipomanik atak sayısı, toplam atak sayısı ve hastalık başlangıç yaşı ile yürütücü işlevler arasında, ayrıca hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ile psikomotor hız ve dikkat arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgu bipolar hastalarda hastalık yükü arttıkça bilişsel işlevlerin kötüleştiğini göstermektedir. Nörobilişsel bozuklukların bipolar hastalarda hastalığın seyri ve ciddiyeti yönünde belirleyici olduğu ve ağır bilişsel yıkımın bipolar hasta için kötü prognoz işareti sayıldığı belirtilmektedir (3). Bu nedenle uzun süreli izlem araştırmalarıyla yıllar içinde test performansında değişim olup olmadığının belirlenmesi ve bilişsel yıkımı yavaşlatmaya yönelik gerekli önlemlerin belirlenip tedavilerin uygulanması önemli görünmektedir.

Giderek artan sayıda çalışma edinilmiş nörolojik patolojisi olan hastalarda zihin kuramı ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu konuda yayınlanan bir gözden geçirme yazısında, çalışmaların %64'ünde ZK ve Yİ'nin birlikte bozulma gösterdiği, %16'sında Yİ'de bozulma olduğu ancak ZK'nın sağlam

kaldığı, %13'ünde Yİ'in sağlam kaldığı ZK'nda bozulma olduğu, %7'sinde ise hem ZK hem Yİ'in sağlam olduğu belirtilmiştir. Yürütücü işlevlerin erişim, inhibisyon, kurulum değiştirme alanlarının %70-76, yenileme alanının %61 oranında ZK testlerinin tümüyle uyumluluk gösterdiği belirlenmiştir. PKF Testi ve ikinci düzey yanlış inanç testleri ile yürütücü işlev alanlarının tümü arasında çok yüksek uyumluluk (>%80), Gözlerden Zihin Okuma Testi ile yüksek uyumluluk (%71) gözlenirken, birinci düzey yanlış inanç testleri ile daha düşük seviyede uyumluluk (%54) saptanmıştır (190). Ragsdale ve ark. Gözler Testi performansının, empati ya da sosyal becerilerden ziyade dikkat ve davranışsal inhibisyon gibi yürütücü işlev ölçümleri ile ilişkili olduğunu, ayrıca Gözler Testi'nin, ZK'nın affektif komponentinden çok üst düzey bilişsel komponentini ölçtüğünü ve yüz ifadelerinin anlaşılmasında yürütücü işlevlerin kullanımını yansıttığını ileri sürmüştür (191). Psikotik semptom öyküsü olan ve olmayan ötimik bipolar hastalarla yapılan bir çalışmada, her iki hasta grubunda ZK performansları ve sürdürülebilir dikkat, yürütücü işlevlerde bozulmalar olduğu saptanmış, bu genel bilişsel defisitlerin ZK becerilerindeki farklılıkları kısmen açıkladığı belirtilmiştir (102). Ötimik bipolar hastalar ile yapılan başka bir çalışmada Gözlerden Zihin Okuma Testi ile İST-A, İST-B, Stroop interferans skorları, İmayı Anlama Testi ile İST-A, İST-B, WKET kategori ve perseverasyon skorları arasında korelasyon olduğu, özellikle WKET perseverasyon skorunun İmayı Anlama Testi'nin yordayıcısı olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ötimik bipolar hastalarda saptanan ZK defisitinin primer olabileceği gibi, bilişsel bozukluğa sekonder de gelişiyor olabileceği öne sürülmüştür (16). Martino ve ark.nın çalışmasında bipolar hastalarda PKF performansı, dikkati ölçen İST-A ile ilişkili bulunmuştur (15). Çalışmamızda bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının hepsinde Gözlerden Zihin Okuma Testi ile yürütücü işlev ve dikkat testlerinin birçoğu arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca hasta yakını ve kontrol gruplarında Gözlerden Zihin Okuma Testi'ndeki kadar olmasa da İmayı Anlama ve PKF testleri ile yürütücü işlev ve dikkat testleri arasında da korelasyonlar olduğu görülmüştür. Bulgularımız ZK ile özellikle yürütücü işlevler olmak üzere bilişsel işlevler arasında ilişki olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda katılımcı sayısının az olması en önemli kısıtlılıklardan biridir. Çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olan kişileri bulma güçlüğü ve yapılan klinik

görüşme ile uygulanan nörobilişsel testlerin uzun sürmesi nedeniyle daha yüksek denek sayısına ulaşamamıştır. Kullanılan ZK testlerinden bazılarının (PKF Testi, İmayı Anlama Testi) sınırlı bir bölümünün kullanılmış olması ve Türkçe formlarının geçerlik-güvenilirliklerinin bulunmaması çalışmamızın bir başka önemli kısıtlılığıdır. Ancak bu testlerin Türkçe formları daha önce Yücel ve Sakarya'nın (17,158) çalışmalarında kullanılmıştır. Çalışma gruplarımızdan olan bipolar hastaların ilaç kullanıyor olması nöropsikolojik testleri ve zihin kuramı testlerini etkileme olasılığı açısından bir sınırlılık olarak değerlendirilebilir. Çalışmamıza remisyondaki bipolar hastalar alınmış ve etik nedenlerden dolayı hastaların ilaçları kesilmemiştir. Bilişsel bozulmanın ilaç kullanımına değil de hastalığa bağlı olduğunu belirlemenin en iyi yolu ilaçsız hastaları çalışmaya almaktır, ancak ilaçsız ötimik hastaları bulmak oldukça zordur. Çalışmamızda katılımcıların çalışmayı yarıda bırakma ihtimaline karşı görüşme ve testler aynı gün yapılmış ve katılımcıların performansının düşüp test sonuçlarını etkilememesi açısından uygulama süresinin daha fazla uzamaması için nöropsikolojik değerlendirme sınırlandırılmaya çalışılmıştır. Bu nedenle belleği de ayrıntılı olarak değerlendiren daha kapsamlı bir nöropsikolojik batarya uygulanamamış, daha çok yürütücü işlevler ve dikkat üzerinde durulmuştur. Çalışmamızın kesitsel olması da sınırlılıklarından bir başkasıdır, uzunlamasına izlem çalışmaları zihin kuramı ve bilişsel fonksiyonların seyri hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Literatürde bipolar hastaların birinci derece yakınlarında zihin kuramını inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla zihin kuramı ve yürütücü işlevler açısından bipolar hastalar ve birinci derece yakınlarının birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Çalışmamızda ZK'nın farklı bileşenlerinin değerlendirilmesi açısından birden fazla ZK testi kullanılmış olması, ayrıca ZK'nın yürütücü işlevler ile olan ilişkisinin de araştırılmış olması çalışmamızın güçlü yanlarından. Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden benzeştirilmiş olması da karşılaştırmalarda bu faktörlere bağlı muhtemel sapmaların önüne geçilmesini sağlamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen bulgularda, bipolar hastalarda kontrollere göre özellikle dikkat ve psikomotor hızda azalma ve sözel çalışan bellek alanında bozulma olduğu görülmektedir. ZK'nın emosyonel komponentinin bilişsel komponentine

kıyasla klinikten daha fazla etkilendiği, bu nedenle bipolar hastalarda ilk olarak emosyonel komponentin bozulabileceği düşünölebilir. Ayrıca klinik özellikler ile bilişsel işlevler arasında hastalık yükü arttıkça bilişsel işlevlerin kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Çalışmamızda yürütücü işlevler ve dikkat ile zihin kuramının ilişkili olduğu belirlenmiş olup çalışmamızdaki hastalarda bilişsel işlevlerin zihin kuramı performanslarında olduğu gibi büyük oranda korunduğu görölmektedir. Çalışmamızdaki hasta grubunun poliklinikten izlemi olan ve düzenli tedavi alan hastalardan oluşuyor olması ve bu hastaların zihin kuramı ve bilişsel işlevlerinin büyük oranda sağlam bulunması, bipolar hastalarda uygulanan düzenli ve uygun tedavinin bu alanları koruyor olabileceğini düşöndürmektedir.

Zihin kuramının BB için sürekli bir belirteç ve endofenotip adayı olup olmadığının belirlenmesi için bu alanda yapılacak olan daha büyük örneklemliler, nörokognitif izlemi içeren, nörogörüntölemenin de eklendiği daha ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünölmektedir.

SONUÇLAR

- 1- Bipolar hastalar, birinci derece yakınları ve sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet ve eğitim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 2- Bipolar hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 26.87 ± 9.77 (11-44), hastalık süresi 9.40 ± 6.82 (1-33) yıl, manik/hipomanik atak sayısı 4.87 ± 8.14 (1-44), depresif atak sayısı 1.93 ± 2.16 (0-10), toplam atak sayısı 6.80 ± 9.77 (1-54), hastaneye yatış sayısı 3.23 ± 7.90 (0-44), son atak üzerinden geçen süre 25.47 ± 19.98 (3-80) ay olarak bulunmuştur.
- 3- Bipolar hastaların %13.3'ünün hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altında iken, %86.7'sinin 18 yaş üstünde olduğu, %63.3'ünde psikotik bulgu öyküsü olduğu, %20'sinde intihar girişimi öyküsü olduğu belirlenmiştir.
- 4- Bipolar hastaların %50'sinin ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmazken, %50'sinin ailesinde ise psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu belirlenmiştir. Hastaların ailelerinde görülen psikiyatrik hastalıkların bipolar bozukluk (%30) ve depresyon (%20) olduğu tespit edilmiştir.
- 5- Gruplar arasında WAIS-R toplam IQ puanı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 6- Bipolar hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı kontroller arasında Gözlerden Zihin Okuma Testi, İmayı Anlama Testi ve Pot Kırmayı Farketme Testi ortalama puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 7- Toplam ZK puanları açısından bipolar hasta, hasta yakını ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasına rağmen, toplam ZK puanları kötüden iyiye doğru bipolar hasta (32.90 ± 7.57), hasta yakını (35.00 ± 6.61) ve kontrol grubu (36.43 ± 7.46) sırasını izlemektedir.
- 8- Gruplar arasında İz Sürme Testi (İST)-A ve Sayı Dizileri Testi ters sayı dışında diğer yürütücü işlev ve dikkat testlerinde fark bulunmamıştır.
- 9- Bipolar hastalar kontrol grubuna göre, hem İST-A'da, hem de Sayı Dizileri Testi ters sayı'da daha kötü performans göstermiştir.
- 10- Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan bipolar hastalar arasında Gözlerden Zihin Okuma, İmayı Anlama ve Pot Kırmayı Farketme testleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

- 11- Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan bipolar hastalar arasında sadece İz Sürme Testi B-A açısından anlamlı fark bulunmuş, diğer yürütücü işlev ve dikkat testlerinde fark saptanmamıştır. Psikotik bulgu öyküsü olan bipolar hastalar, olmayanlara göre İz Sürme Testi B-A'da daha kötü performans göstermiştir.
- 12- Bipolar hastalarda klinik özellikler ile Gözlerden Zihin Okuma Testi arasında hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve manik/hipomanik atak sayısı arttıkça Gözlerden Zihin Okuma Testi performansının kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar izlenmiştir.
- 13- Bipolar hastalarda hastalık süresi, manik/hipomanik atak sayısı, toplam atak sayısı ve hastalık başlangıç yaşı ile yürütücü işlevler arasında, ayrıca hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ile psikomotor hız ve dikkat arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.
- 14- Bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının hepsinde Gözlerden Zihin Okuma Testi ile yürütücü işlev ve dikkat testlerinin birçoğu arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca hasta yakını ve kontrol gruplarında Gözlerden Zihin Okuma Testi'ndeki kadar olmasa da İmayı Anlama ve PKF testleri ile yürütücü işlev ve dikkat testleri arasında da korelasyonlar olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Eroğlu M.Z, Ozpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2010;2(2):206-236.
2. Özerdem A, İki Uçlu Bozukluğun Etiyopatogenezinde Çağdaş Anlayışımız: Klinikten Moleküler Düzeye Sistematik Bir Yaklaşım, Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2007;3(29):11-18.
3. Demirel A, Demirel ÖF, Kadak MT, Duran A. Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry 2012;4(3):381-395.
4. Arısoy Ö, Oral ET. Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme Türk Psikiyatri Dergisi 2009;20(3):282-293.
5. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Ankara: Golden Medya 2008:205-246.
6. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. J Med Genet 1999;36:585-594.
7. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Nobel Kitabevi 2008:337-427.
8. Szöke A, Schürhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Méary A, Etain B, Bellivier F, Leboyer M. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients Psychiatry Res 2006;144(2-3):131-8.
9. 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):771-85.

10. 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.
11. Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12(6):647-56.
12. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(8):1426-38.
13. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2004;3:19-22.
14. Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011;22(3):177-86.
15. Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research* 2011;189:379–84.
16. Bora E, Vahip S, Gönül AS, Akdeniz F, Alkan M, Ögüt M, Eryavuz A. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(2):110-6.
17. Yücel MO. Şizofreni ve Bipolar Bozukluk Hastalarının Birinci Derece Yakınlarında Zihin Kuramı Bozuklukları (Tıpta Uzmanlık Tezi) Ankara: Ankara Üniversitesi; 2008.

18. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;67:3-19.
19. Köknel Ö. Duygu Durum Bozukluklarının Tarihçesi. *Duygudurum Dizisi* 2000;1:5-11.
20. Işık E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Editör: Işık E. *Bipolar Bozukluklar*. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası 2003:467-509.
21. Bellivier F, Goldmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, McKeon P, Mynett- Johnson L, Henry C, Leboyer M. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003;160:999-1001.
22. Işık E. Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: Golden Print Matbaası 2008:155-171.
23. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005;7(2):119-25.
24. Altıntaş K., Oral T., Vahip S. İki Uçlu Depresyon ve Tedavisi. *Düşünen Adam* 2005;18(1):48-54.
25. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:162–168.
26. Mitchell P, Mackinnon A, Waters B. The genetics of bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 1993;27:560-80.
27. Karaoğuz MY, Menevşe A. Bipolar Hastalığa Genetik Bakış. *Duygudurum Dizisi* 2003;7:335-338.

28. Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2006;2:199- 235.
29. Goodwin FK, Jamison KR. Neurobiology. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depressions. Goodwin FK, Jamison KR (Ed.). Oxford University Press. ABD: New York; 2007:463-608.
30. Eker Ç, Gönül AS. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunun Nörobiyolojisi. Temel Psikofarmakoloji. Yüksel N (Ed.). 1.Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2010:333-53.
31. Sofuoğlu S, Gönül AS. Bipolar bozukluğun nörobiyolojisi. *Duygudurum Dizisi* 2001;6:288-300.
32. Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 1999;33(5):363-70.
33. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004;184:496-502.
34. Valiengo LL, Soeiro-de-Souza MG, Marques AH, Moreno DH, Juruena MF, Andreazza AC, et al. Plasma cortisol in first episode drug-naive mania: differential levels in euphoric versus irritable mood. *J Affect Disord* 2012;138(1-2):149-52.
35. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I , Vieta E. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary thyroid axis. *Actas Espanolas de Psiquiatria*. 2010;38(4):223–8.
36. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basın Yayın 2007:265-278.

37. Kaplan&Sadock's Klinik Psikiyatri El Kitabı Çeviri Editörü; Bozkurt A. 4. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:145-169.
38. Post RM. Transduction of psychosocial stres into the neurobiology of recurrent affective disorder. Am J Psychiatry 1993;149(8):999-1010.
39. Johnson L. Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. J Affect Disord. 2000;(2):139–48.
40. Alloy LB, Abramson LY, Urošević S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM. The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive and developmental risk factors. Clin Psychol Rev 2005;25(8):1043–75.
41. Johnson SL, Sandrow D, Meyer B, Winters R, Miller I, Solomon D, et al. Increases in manic symptoms after life events involving goal attainment. J Abnorm Psychol 2000;109(4):721–7.
42. Monkul S. Özerdem A. Bipolar bozuklukta yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları. Türk Psikiyatri Derg 2003;14(3):225-32.
43. Sadock BJ, Sadock VA. Klinik psikiyatri, Kaplan Sadock. Ankara: Güneş kitabevi 2005:173-211
44. Harrison PJ. Neuropathological studies of bipolar disorder. Acta Neuropsychiatrica 2000;12:96-98.
45. 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.
46. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ et al. Increased gray matter volume lithium-treated bipolar disorder patients. Neurosci Lett 2002; 329:243-245.

47. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005;10:105-116.
48. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2002;4(2):80-8.
49. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67(11):1097-105.
50. Womer FY, Kalmar JH, Wang F, Blumberg HP. A ventral prefrontal-amygdala neural system in bipolar disorder: a view from neuroimaging research. *Acta Neuropsychiatr* 2009;21(6):228-38.
51. Rush AJ: Toward an understanding of bipolar disorder and its origin, *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):4-8.
52. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67(1):1-8.
53. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):420-6.
54. Özpoyraz N, Karakuş G Bipolar Bozuklukta Ek Tanılar. *Psikiyatride Güncel* 2011;1(2):122-139.
55. Goldberg JF, BowdenCL, Baldassano C, Claudia Baldassano, Harrington NR. Recognition and treatment strategies for bipolar disorder across the life cycle *Prim Psychiatry* 2010;17:2(3):1.

56. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56(1):5–13.
57. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. İkinci baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2001.
58. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:445-457.
59. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(9):844-50.
60. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä ET. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(11):1456-62.
61. Haddad P, Dursun S. Pharmacological management of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105(6):401-3.
62. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002;63(2):120-5.
63. Bellivier F, Yon L, Luquiens A, Azorin JM, Bertsch J, Gerard S, et al. Suicidal attempts in bipolar disorder: results from an observational study (EMBLEM) . *Bipolar Disord* 2011;13(4):377- 86.
64. Özbaran B, Köse SG, Erermiş S. Yaygın gelişimsel bozukluklarda sosyal biliş. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19:322-331.
65. Sayın A, Candansayar S. Şizofrenide zihin kuramı. *Yeni Symposium* 2008;46:74-80.

66. Premack D Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? Behavioral and Brain Sciences 1978;4:515–526.
67. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have theory of mind? Cognition 1985;21:37–46.
68. Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, van Os J. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. Acta Psychiatr Scand 2003;108(2):110–117.
69. Yamada K, Kanba S. Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. J Affect Disord 2006;95:125-127.
70. Kerr N, Dunbar RI, Bentall RP. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. J Affect Disord 2003;73(3):253–9.
71. Bird CM, Castelli F, Malik O, Frith U, Husain M. The impact of extensive medial frontal lobe damage on ‘Theory of Mind’ and cognition. Brain 2004;127(4):914–928.
72. Dolan M, Fullam R. Theory of mind and mentalizing ability in antisocial personality disorders with and without psychopathy. Psychol Med 2004;34(6):1093–10102.
73. Fertuck EA, Jekal A, Song I, Wyman B, Morris MC, Wilson ST, Brodsky BS, Stanley B. Enhanced 'Reading the Mind in the Eyes' in borderline personality disorder compared to healthy controls. Psychol Med 2009;39(12):1979-88.
74. Cuerva AG, Sabe L, Kuzis G, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE Theory of mind and pragmatic abilities in dementia. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2001;14(3):153-8.

75. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind-evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(4):437-55.
76. Gallase V, Keysers C, Rizzolatti G ve ark. (2004) A unifying view of social cognition. *Trends Cog Sci*, 8: 396-403.
77. Brüne M. Theory of Mind'' in *Schizophrenia: A Review of the Literature*. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31(1):21–42.
78. Wellman, H. M., Woolley, J. D. From simple desires to ordinary beliefs: the early development of everyday psychology. *Cognition*, 1990;35(3):245–75.
79. Perner, J., Wimmer, H., 1985. ‘John thinks that Mary thinks..’. Attribution of second-order beliefs by 5-10 year old children. *J. Exp. Child Psychol.* 39, 437–471.
80. Ackerman, B., Young children’s understanding of a false utterance. *Dev. Psychol* 1981;31:472–480.
81. Langdon R, Davies M, Coltheart M. Understanding minds and understanding communicated meanings in schizophrenia. *Mind & Language* 2002;17:61-104.
82. Corcoran, R, Mercer, G., & Frith, C. D. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 1995;17(1):5–13.
83. Baron-Cohen, S., O’Riordan, M., Stone, V., Jones, R., Plaisted, K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J. Autism Dev. Disord.* 1999; 29:407–418.
84. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cognit Neurosci* 1998;10:640-656.

85. Tager-Flusberg H, and Sullivan K. A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition* 2000;76(1):59-89.
86. Shamay-Tsoory SG, Shur S, Barcai-Goodman ve ark. Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:11-23.
87. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L Premotor cortex and recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996;3:131-141.
88. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G Action recognition in the premotor cortex. *Brian* 1996;119:593-609.
89. Gallese, V., Goldman, A. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *TICS* 1998;2:493–501.
90. Abu-Akel A. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;43(1):29– 40.
91. Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 2000;38(1):11-21.
92. Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, et al. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 2006;29(1):90-8.
93. Castelli F, Happé F, Frith U, Frith C. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage* 2000;(3):314-25.
94. Frith U, Frith CD Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2003;358:459-73.

95. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher D, Aharon-Peretz J. Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol* 2005;18(1):55-67.
96. Shamay-Tsoory, S. G., Tibi-Elhanany, Y., Aharon-Peretz, J. The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Social neuroscience* 2006;1(3-4),149–66.
97. Sabbagh MA. Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: implications for autism. *Brain Cogn* 2004;55(1):209-19.
98. Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., Coulston, C. M. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar disorders* 2008;10(8):943–956.
99. Kim, E., Jung, Y.-C. C., Ku, J., Kim, J.-J. J., Lee, H., Kim, S. I. S. Y. Y., Cho, H.-S. S. Reduced activation in the mirror neuron system during a virtual social cognition task in euthymic bipolar disorder *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;13;33(8):1409-16.
100. Doody, G., Götz, M., Johnstone, E., Frith, C., & Owens, D. Theory of mind and psychoses. *Psychological medicine* 1998;28(2):397–405.
101. Wolf F, Brüne M, Assion HJ. Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12(6):657-66.
102. Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, et al. Theory of mind deficit in bipolar disorder: Is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res*. 2008;161(3):309-17.
103. McKinnon MC, Cusi AM, Macqueen GM. Impaired theory of mind performance in patients with recurrent bipolar disorder: Moderating effect of cognitive load. *Psychiatry Res*. 2010;177(1-2):261- 2.

- 104.** Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, et al. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2010;123(1- 3):264-9.
- 105.** Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(5):43–52.
- 106.** Lahera G, Ruiz-Murugarren S, Iglesias P, Ruiz-Bennasar C, Herrería E, Montes JM, et al. Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(2):135-41.
- 107.** Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case control study of neurocognitive function in euthymic bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002;180:320-6.
- 108.** Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):262–70.
- 109.** Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27(1):19–36.
- 110.** Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37(1):51-87.
- 111.** Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997;36(7):381-93.
- 112.** Sergeant J. A theory of attention: an information processing perspective. In: Lyon GR, Krasnegor NA, eds. *Attention, Memory and Executive Functions.* Baltimore: Brookes 1996:57-69.

- 113.** Baddeley AD. The Psychology of Memory, In: Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA, eds. The Handbook of Memory Disorders, 2th Ed. Published by John Wiley and Sons Ltd 2002:3-17.
- 114.** Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;109:149-156.
- 115.** Demirel A, Demirel ÖF, Kadak MT, Duran A. Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry* 2012;4(3):381-395.
- 116.** Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;102(1):9-20.
- 117.** Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007;9(5):468-77.
- 118.** Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):224-32.
- 119.** Levy B, Medina AM, Manove E, Weiss RD. The characteristics of a discrete mood episode, neuro-cognitive impairment and re-hospitalization in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011;45(8):1048–54.
- 120.** 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):910-6.
- 121.** Jamrozinski K, Gruber O, Kemmer C, Falkai P, Scherk H. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(5):365–74.

122. Torrent C, Martinez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254-59.
123. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Emanuel Severus W, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord* 2008;10(8):877-87.
124. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001;3(3):106–50.
125. Zimmerman ME, DelBello MP, Getz GE, Shear PK, Strakowski SM. Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8(3):281-8.
126. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry* 2005;162(9):1697–705.
127. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state-and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):601-9.
128. 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.
129. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 2006; 36:1119-1129, Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.

- 130.** Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.
- 131.** Atagün Mİ, Balaban ÖD, Altınbaş K, Yeşilyurt S, Tan D. İki uçlu bozuklukta bilişsel işlev bozukluklarının klinik belirleyicileri ve bilişsel ara fenotipler, *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010;23:265-274.
- 132.** Schulze KK, Walshe M, Stahl D, Hall MH, Kravariti E, Morris R, et al. Executive functioning in familial bipolar I disorder patients and their unaffected relatives. *Bipolar Disord* 2011;13(2):208-16.
- 133.** Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008;161(3):318-24.
- 134.** Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10(3):387-99.
- 135.** Sobczak S, Honig A, Nicolson NA, Riedel WJ. Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in firstdegree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:834-842.
- 136.** Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008;10:245-255.
- 137.** Ahmed FS, Stephen Miller L. Executive function mechanisms of theory of mind. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(5):667-78.

138. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington: American psychiatric pres, inc 1997:1-87.
139. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999;12:233-236.
140. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967;6:278-296.
141. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4: 251-259.
142. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scala for mania: reliability, validity, and sensitivity. Br J Psychiatry 1978;133:429-435.
143. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye' de geçerlik ve güvenirliliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2001;13:107-114.
144. Wechsler, D. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: Psychological Corporation.
145. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. J General Psychology 1948;39:15-22.
146. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida: Psychological 62-230.
147. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. İstanbul: Ufuk Matbaası, 1996:43-70.

148. Karakaş S. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Dizayn ofset 2004:14-19.
149. Stroop JR. The basis of ligons theory. American J of Psychology 1935;47:499-504.
150. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: bellek ve dikkatin ölçülmesi. Şizofreni Dizisi 1999;4:132-152.
151. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. Klinik Psikiyatri 1999; 2: 75-88.
152. MacLeod CM. Half a century of research on the stroop effect: An integrative review. Psychological Bulletin 1991;109:162-203.
153. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Perceptual and Motor Skills 1958;8:271-276.
154. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education, Archives of Clinical Neuropsychology 2004;19:203-214.
155. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K, İz Sürme Testi'nin Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi üzerindeki standardizasyon çalışması. Türk Geriatri Dergisi 2007;10(2),73-82.
156. Wechsler D. The Wechsler Memory Scale - Revised (Psychological corporation). New York: Harcourt, Brace, Jovanovich. 1987. Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1995.
157. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The 'reading the mind in the eyes' test revised version: A study with normal adults and adults

with Asperger's Syndrome or high functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001;42:241-251.

158. Sakarya A. Remisyonunda Şizofreni ve Bipolar Bozukluk Hastalarında Zihn Kuramı Bozukluklarının İçgörü ve Diğer Bilişsel İşlevlerle İlişkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi) Ankara: Ankara Üniversitesi; 2012.
159. Ketter TA. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun; 71(6):e14. doi: 10.4088/JCP.8125tx11c. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573324>. 05.05.2014 tarihinde ulaşılmıştır.
160. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, Kurt E. Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması Klinik Psikofarmakoloji Bulteni, Cilt: 22, Sayı: 1, 2012:31-42.
161. Shippee ND, Shah ND, Williams MD, Moriarty JP, Frye MA, Ziegenfuss JY. Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample. *Health Qual Life Outcomes*. 2011, 13;9:90.
162. Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry*. 2012; 11(1): 40–6.
163. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustün TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):359-64.
164. De Dios C, Ezquiaga E, Agud JL, Vieta E, Soler B, García-López A. Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *J Affect Disord*. 2012 20;143(1-3):160-5.

165. Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry*. 2003;44(4):263-9.
166. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011;133(3):443-9.
167. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl 9):47-51.
168. Gibson CM, Penn DL, Prinstein MJ, Perkins DO, Belger A. Social skill and social cognition in adolescents at genetic risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 2010;122:179-84.
169. Donohoe G, Duignan A, Hargreaves A, Morris DW, Rose E, Robertson D, Cummings E, Moore S, Gill M, Corvin A. Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disord*. 2012 Nov;14(7):743-8.
170. Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M, Zugno E, Serati M, et al. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:661.
171. Barrera A, Vázquez G, Tannenhau L, Lolich M, Herbst L. Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6(2):67-74.
172. Marjoram D, Gardner C, Burns J, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cogn Neuropsychiatry*. 2005 ;10(5):347-59.

173. Shamay-Tsoory S, Harari H, Szepsenwol O, Levkovitz Y. Neuropsychological Evidence of Impaired Cognitive Empathy in Euthymic Bipolar Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(1):59-67.
174. Konstantakopoulos G, Ioannidi N, Patrikelis P, Soumani A, Oulis P, Sakkas D, et al. Neurocognitive function in clinically stable patients with schizophrenia or bipolar disorder and normal controls. *Psychiatrike*. 2011;22(3):195-206.
175. Çardak G.T. Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Çocuklarında Yürütücü İşlevler ve Zihin Kuramı (Tıpta Uzmanlık Tezi) Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2012.
176. Simon M, Varga E, Hajnal A, Schnell Z, Tényi T, Fekete S, Herold R. Theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar I disorder. Theoretical background and guidelines for neuroimaging research. *Psychiatr Hung*. 2011;26(3):178-87.
177. Marazziti D, Catena Dell'osso M, Conversano C, Consoli G, Vivarelli L, Mungai F ve ark. Executive function abnormalities in pathological gamblers. *Clin Pract and Epidemiol Ment Health*. 2008;4:7. doi: 10.1186/1745-0179-4-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371193/> 26.04.2014 tarihinde ulaşılmıştır.
178. Varga M, Magnusson A, Flekkøy K, Rønneberg U, Opjordsmoen S. Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *J Affect Disord*. 2006;91(1):1-9.
179. Kolur US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:453-8

- 180.** Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005;58(11):859-64.
- 181.** Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumari V. Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2005;58:838–39.
- 182.** Karakaş S, Eski R, Nörokognitif testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları, Dizayn Ofset Ankara 2004.
- 183.** Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186:32-40.
- 184.** Antila M, Partonen T, Kieseppä T, Suvisaari J, Eerola M, Lönnqvist J, et al. Cognitive functioning of bipolar I patients and relatives from families with or without schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2009; 116: 70-79.
- 185.** Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 121: 207-217.
- 186.** Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009; 169: 220-228.
- 187.** Levy B, Weiss RD. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *J Clin Psychiatry*. 2010 ;71(2):201- 6.

- 188.** Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res.* 2007;41(3-4):265-72.
- 189.** Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(4):274-80.
- 190.** Aboulafia-Brakha T, Christe B, Martory MD, Annoni JM. Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol.* 2011;5(Pt 1):39-55.
- 191.** Ragsdale G, Foley RA. A Maternal Influence on Reading the Mind in the Eyes Mediated by Executive Function: Differential Parental Influences on Full and Half-Siblings. *PLoS One.* 2011;6(8):e23236. doi: 10.1371/journal.pone.0023236. Epub 2011 Aug 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850264>. 05.05.2014 tarihinde ulaşılmıştır.

EKLER

BİPOLAR HASTA SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Eğitim düzeyi: 1. İlkokul 2. Ortaokul 3. Lise 4. Yüksekokul

Eğitim süresi (yıl):

Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Boşanmış 4. Dul

Meslek: 1. İşsiz 2. İşçi 3. Memur 4. Emekli 5. Ev hanımı 6. Öğrenci 7. Serbest meslek

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi (yıl):

Manik/hipomanik atak sayısı:

Depresif atak sayısı:

Toplam atak sayısı:

Hastaneye yatış sayısı:

Son atak üzerinden geçen süre (ay):

Psikotik bulgu öyküsü:

İntihar girişimi öyküsü:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

Şuan kullandığı ilaçlar:

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0= Yok.
1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşıyor.
2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0= Yok.
1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.
4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0= Yok.
1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.
4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0= Sorun yok.
1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.
4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyon olma yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.
4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
1= Subjektif gerilim ve irritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4= Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

(Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.)

- 0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

- 0= Yok.
1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0= Yok.
1= Ekstremitelerde, sırta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HİPOKONDRIASİS

- 0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanrısız düzeyde değildir, ikna edilebilir.
4= Hipokondriak düşünceler sanrısız düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirilmesi yapın).

- A. Anamneze göre değerlendirirken:
0= Kilo kaybı yok.
1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personeline yapılan).
Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.
0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1= Hastalığının farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1-Yükselmiş Duygudurum

0. Yok

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

2- Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3-Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4-Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5-İrritabilite

0. Yok

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

6-Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

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

7-Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

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

8-Düşünce içeriği

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

9-Yıkıcı-Saldırgan davranış

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

10-Dış görünüm

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

11-İçgörü

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

İmayı Anlama Testi

Birinci hikaye

- Ayşe duş almak için banyoya gider. Annesi az önce banyo yapmıştır. Ayşe banyonun kirli olduğunu fark eder. Annesine seslenir: “temizlik malzemelerini bulamadın mı?”

1. Ayşe böyle derken aslında ne kastediyor / demek istiyor?

(denek cevap veremez veya yanlış cevap verirse)

- Ayşe sözüne devam eder: “bazen çok tembel oluyorsun, Anne”

2. Ayşe annesinin ne yapmasını istiyor?

İkinci hikaye

-Mehmet annesi ile markete gider. Gofret, ukulataların olduğu rafların önüne geldiklerinde Mehmet “Ufff, bu gofretler de çok güzel görünüyor” der

1. Mehmet böyle derken esasında ne kastediyor / demek istiyor?

(denek cevap veremez veya yanlış cevap verirse)

- Mehmet sözüne devam eder: “Anne, karnım a”

2. Mehmet annesinin ne yapmasını istiyor?

Pot Kırmayı Fark etme Testi

Birinci Hikaye

Ayten, yeni evlenmiştir. Grmcesine, kendisine gelen düğün hediyelerini göstermektedir. Hediyelerden birini de görümcesi getirmiştir, ama Ayten, grmcesinin getirdiği hediyein hangisi olduğunu bilmez. Grmcesinin hediyesine sıra geldiğinde der ki: “Birinin bana böyle abuk sabuk bir düğün hediyesi almış olduğuna inanabiliyor musun?”

1. Ayten grmcesine neyi gösterdi? (Kontrol)
2. Bu hikayede biri söylenmemesi gereken bir şey söyledi mi? (faux pas)
3. Sylenmemesi gereken bir şey söyleyen kimdi? (faux pas)
4. Bunu neden sylememeliydi? (faux pas)
5. Bunu nasıl oldu da söyledi? (faux pas)
6. Bunu işiten görümcesi ne hissetmiş olabilir? (faux pas)

İkinci Hikaye

Ayşe kuzeni Ali için elmalı rek yapar. Akşam geldiğinde Ayşe Ali’ye “Sana rek yaptım” der, Ali “bayılırım reğe, tabi elmalı olanlar hariç” diye yanıt verir.

7. Ayşe ne pişirmişti? (Kontrol)
8. Bu hikayede biri söylememesi gereken bir şey söyledi mi? (faux pas)
9. Sylenmemesi gereken bir şey söyleyen kimdi? (faux pas)
10. Bunu neden sylememeliydi? (faux pas)
11. Bunu nasıl oldu da söyledi? (faux pas)
12. Bunu işiten Ayşe ne hissetmiş olabilir? (faux pas)