



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE
MANİK ATAĞ VE REMİSYON DÖNEMLERİNİN BİLİŞSEL
İŞLEV VE SOSYAL BİLİŞ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Dr. Celal YEŞİLKAYA



T.C.

SAğLIK B LİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN

RUH SAğLIğI VE S N R HASTALIKLARI

SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAğLIğI

EğİTİM KLİNİğİ

**B POLAR BOZUKLUğU OLAN ÇOCUK VE
ERGENLERDE MANİK ATAK VE REMİSYON
DÖNEMLERİNİN B LİşSEL İşLEV VE SOSYAL
B Lİş AÇISINDAN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Celal YEş LKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gül KARA ET N

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

 stanbul, 2023

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları çalışma ortamıyla eğitimime katkıda bulunan Hastane Yönetimi ve Başhekim Prof. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde çocuk ve ergen ruh sağlığı, etik, deontoloji ve hayata dair engin bilgilerini bizlerle paylaşan, üzerimdeki emeğini her zaman hissettiğim, anlayışı ve nezaketi ile zor günlerimde her zaman desteğini hissettiğim, öğretmenim, tez danışmanım ve klinik şefim Prof. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Eğitimim boyunca teorik ve pratik anlamda, engin bilgi ve tecrübeleri ile bir çocuk ve ergen psikiyatristi olarak yetişmeme katkıda bulunan, Doç. Dr. Caner MUTLU, Başasistan Uzm. Dr. Binay KAYAN OCAKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TEKDEN, Dr. Öğr. Üyesi Abas HAŞİMOĞLU, Uzm. Dr. Adem GÜNEŞ, Uzm. Dr. Alper ALNAK, Uzm. Dr. Büşra DURAN, Uzm. Dr. Eda ORĞUN, Uz. Dr. Esra BULANIK KOÇ, Uzm. Dr. Hilal DOKTUR, Uzm. Dr. Nurdan ÜNALDI ve diğer tüm uzmanlarımıza,

Rotasyonlarım sırasında kendileriyle çalışma, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şerefine nail olduğum Prof. Dr. Murat ERKIRAN, Prof. Dr. Ejder A. YILDIRIM ve Doç. Dr. İhsan KAFADAR'a,

Tezimin her aşamasında vizyon, deneyim ve katkılarıyla desteklerini her an yanımda hissettiğim Doç. Dr. Serkan Turan, Uzm. Dr. Çağatay ERMİŞ ve Uzm. Dr. Mustafa TUNÇTÜRK ve Uz. Dr. Oğuz Bilal KARAKUŞ'a,

Sevgili eşkıdemlerim, 10'lu kıdemin değerli üyeleri Dr. Merve CAN KALEOĞLU, Dr. Ayça ATAY BEDEL, Dr. Ayşe Sena YÜKSEL, Dr. Denizhan TANYOLAÇ, Dr. Ayşe Beste GÜZEL TUNCER, Dr. Derya AĞAR, Dr. Omca GÜNEY ve Dr. Merve CESUR GELMİŞ'e ve güzel anılar için diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Poliklinik ve servis şartlarında birlikte çalıştığım tüm hemşirelerimiz, psikologlarımız, sekreterlerimiz ve personelimize,

Yıllarca bana iyi ve adil bir insan olmayı, çalışkanlığı öğreten anneme ve babama, hayattaki en şanslı kardeş olduğumu her zaman hissettiren ablama, hayattaki en şanslı abi olduğumu hissettiren Ela'ya, ev arkadaşım patili dostum Rita'ya, bana insanları ayırmamayı, misafirperverliği ve güler yüzlülüğü aşılayan Antakya'ya,

Yol arkadaşım, sevginin ve desteğin en güzel halini bana sürekli hissettiren sevgili Dr. Sezen ALARSLAN'a,

Asistanlığım sürecinde kaybettiğim sevgili babam, Yusuf, Yasemin, dayım ve depremde hayatını kaybeden diğer canların anılarına saygı ve minnetlerimle.

Dr. Celal YEŞİLKAYA

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
KISALTMALAR	xii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bipolar Bozukluk	5
2.1.1. Tarihçe.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.1.3. Etiyoloji	10
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	11
2.1.5. Klinik Seyir	13
2.2. Yürütücü İşlevler ve Nörobilişsel İncelemeler	16
2.2.1. Dikkat	16
2.2.2. Bellek	16
2.2.3. Yürütücü işlevler	17
2.2.4. İşlem Hızı	17
2.2.5. Sosyal Biliş	18
2.2.6. Bipolar Bozuklukta Nörobiliş ve Sosyal Biliş	19
2.3. Hipotezler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Araştırmanın Türü	22
3.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	22

3.3. Araştırma Örneklemi	22
3.4. Örneklem seçimi	22
3.4.1. Bipolar Bozukluk Olgularının Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	22
3.4.2. Sağlıklı Kontrol Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.4.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	23
3.4.3.1 Bipolar Bozukluk Olgularının Dışlanma Kriterleri.....	23
3.4.3.2 Sağlıklı Kontrol Grubunun Dışlanma Kriterleri.....	24
3.5. Veri Toplama Araçları	24
3.5.1. Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu	24
3.5.2. Sosyodemografik Veri Formu	24
3.5.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği	24
3.5.4. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu.....	25
3.5.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	25
3.5.6. Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği.....	25
3.5.7. Premorbid Uyum Ölçeği	26
3.5.8. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli.....	26
3.5.9. Nörobilişsel Testler ve Sosyal Bilişin Ölçülmesi	27
3.5.9.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi	28
3.5.9.2. Sayı Dizisi Testi	28
3.5.9.3. Sayı Sembolleri Testi	29
3.5.9.4. Kontrollü Sözcük Çağrışım Testi	29
3.5.9.5. Kategorik Akıcılık Testi	29
3.5.9.6. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması	30
3.5.9.7. Görsel Kopyalama Testi	30

3.5.9.8. Stroop Testi	30
3.5.9.9. İz Sürme Testi	31
3.5.9.10. Gözlerden Zihin Okuma Testi – Çocuk Formu.....	31
3.5.9.11. Gaf Testi	31
3.5.9.12. Premorbid İşlevsellik ve Kristalize Zeka	32
3.5.9.13. Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	32
3.5.9.14. Sürekli Performans Testi.....	33
3.6. Verilerin İstatiksel Analizi	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Örneklemenin Değerlendirilmesi	35
4.1.1. Sosyal ve Demografik Değişkenler	35
4.1.2. Olgu Gruplarında Birinci ve İkinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü.....	37
4.2. Olgu Gruplarının Psikiyatrik Değerlendirilmesi	38
4.2.1.Olgu Gruplarının Psikiyatrik Tedavi ve Eş Tanılarının Değerlendirilmesi	38
4.2.2. Olgu Gruplarında Travma Öyküsünün Değerlendirilmesi.....	39
4.2.3. Olgu Gruplarının ÇDDÖ, YMDÖ ve KGI-Ş Ölçeklerinin Değerlendirilmesi...40	
4.3. Nörobilişsel İşlev ve Sosyal Bilişin Değerlendirilmesi	40
4.3.1. Nörobilişsel Testlerin Faktör Analizi	40
4.3.2. Örneklemenin Nörobilişsel Test Sonuçları	41
4.3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Etki Boyutu	44
4.3.4. Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Nörobilişsel Test Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi.....	46
4.3.5. Remisyon Olgularının Remisyon Süresi ile Nörobilişsel Testlerinin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	49
4.3.6. Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	51

5. TARTIŞMA	55
5.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	56
5.2. Olgu ve Kontrol Gruplarının Psikiyatrik Soygeçmişleri Açısından Değerlendirilmesi.....	57
5.3. Olgu Gruplarının Psikiyatrik Tedavi ve Eş Tanıları Açısından Değerlendirilmesi.....	58
5.4. Olgu Gruplarının Travma Öyküleri Açısından Değerlendirilmesi.....	59
5.5. Olgu Gruplarının Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	59
5.6. Örneklemin Nörobilişsel Test Sonuçlarının ve Hipotezlerin Değerlendirilmesi...	60
6. KISITLILIKLAR VE ZORLUKLAR	66
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68
KAYNAKÇA	69
ÖZGEÇMİŞ	88

ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE MANİK ATAĞ VE REMİSYON DÖNEMLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEV VE SOSYAL BİLİŞ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Celal YEŞİLKAYA

AMAÇ: Çalışmamızın amacı Bipolar Bozukluk tanılı çocuk ve ergenlerin nörobilişsel işlevlerini ve sosyal bilişlerini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmamıza bipolar bozukluk tanılı 95 olgu ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Araştırmacı tarafından hazırlanan olgu rapor formu aracılığıyla ailelerden ve çocuklardan sosyodemografik bilgiler edinilmiştir. Olgu ve sağlıklı kontrollere Klinik Global İzlenim Ölçeği, Çocuklarda Genel Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Çocuklarda Depresyon Değerlendirme Ölçeği ve Premorbid Uyum Ölçeği uygulanmıştır. Nörobilişsel özellikler ve sosyal biliş; Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Sayı Dizisi Testi, Sayı Sembol Testi, Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi, Kategorik Akıcılık Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması, Görsel Kopyalama Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Sürekli Performans Testi, Gözlerden Zihin Okuma Testi, Gaf Testi ile; Premorbid İşlevsellik ve Kristalize Zeka WISC-R ve WAIS-R Genel Bilgi alt testleri aracılığı ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: 125 çocuk ve ergen (95 olgu ile 30 sağlıklı kontrol) çalışmaya dahil edilmiştir. 55 olgu manik atak döneminde, 40 olgu yalnızca remisyon döneminde değerlendirilmiş olup, atak döneminde değerlendirilen olgulardan 31 tanesi remisyon döneminde yeniden değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluğu olan olguların atak ve remisyon dönemlerindeki tekrarlayan ölçümlerinde sosyal biliş değerlendirilen Gözlerden Zihin Okuma Testi ($p=0.028$) ile Gaf Testi'nde ($p=0.014$); yürütücü işlevleri değerlendiren İz Sürme Testi'nin tüm alt puanlarında (İST-A $p=0.001$, İST-B $p=0.011$, İST B-A $p=0.030$), Stroop Testi'nin Kelime Rengi Söyleme alt testinde

($p<0.001$), Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'nin Doğru ($p=0.028$) ve Yanlış Cevap Sayısı ($p=0.008$) alt puanlarında; dikkati değerlendirmeyi amaçlayan Sürekli Performans Testi'nin ise Hedef Doğruluğu ($p=0.002$) ile Omisyon Hatası ($p=0.003$) alt puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir. Birbirinden bağımsız manik atak, remisyon ve sağlıklı kontrol grupları arası ölçümlerde ise bipolar bozukluk tanılı olgular sağlıklı kontrollere kıyasla nörobilişin tüm alt alanlarında bozulma göstermişlerdir. Manik atak olguları sağlıklı kontrollere göre Sözel Öğrenme ve Bellek, Sosyal Biliş- Zihin Kuramı, Yürütücü İşlevler, Görsel Öğrenme ve Belleğe dair tüm testler, İşlem Belleği ile ilişkili Sayı Sembolleri-Geri Testi ve ACT testi ile global biliş faktöründe geniş etki boyutunda bozulma göstermişlerdir ($d: 1.07-2.16$). Manik atak olguları remisyonundaki olgularla karşılaştırıldığında yürütücü işlevler ile dikkat alanlarında ve global biliş faktöründe orta etki boyutunda bozulma göstermiştir ($d: 0.51-0.78$).

SONUÇ: Bipolar bozukluk olgularının takipleri sırasındaki tekrarlı nörobilişsel ölçümlerinde, olguların manik atak dönemlerinde remisyon dönemine göre sosyal bilişte anlamlı düzeyde bozulma gözlenmiştir. Yürütücü işlevlerin manik atakta remisyon dönemine göre bozulma gösterdiği saptanmıştır. BB olgularında işlem belleğinde bozulma gözlenmiş, fakat bu bozulma manik atak sırasında daha yüksek bir boyutta gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Nörobiliş, Sosyal Biliş, Manik Atak, Remisyon

ABSTRACT

COMPARISON OF MANIA AND REMISSION PERIODS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BIPOLAR DISORDER IN TERMS OF COGNITIVE FUNCTION AND SOCIAL COGNITION

Dr. Celal YEŞİLKAYA

PURPOSE: Our study aims to evaluate neurocognitive function and social cognition in children and adolescents with bipolar disorder.

METHOD: Our research included 95 patients diagnosed with bipolar disorder and 30 healthy controls. Sociodemographic information was taken from children and their parents who were included in the study, using a sociodemographic data form prepared by the researcher. Clinical Global Impression Scale, Child General Assessment Scale, Young Mania Rating Scale, Child Depression Rating Scale and Premorbid Adjustment Scale were applied to patients and healthy controls. Neurocognitive and Social cognitive properties were evaluated with Rey Auditory Verbal Learning Test, Digit Span Test, Digit Symbol Test, Controlled Word Association Test, Category Fluency Test, Auditory Consonant Trigrams, Visual Copy Test, Stroop Test, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test, Continuous Performance Task, Reading Mind Eyes Test, Faux Test; premorbid functioning and crystallized intelligence were evaluated with Information subtests of the WISC-R and WAIS-R.

RESULTS: 125 children and adolescents (95 cases and 30 healthy controls) were included in the study. 55 cases were evaluated during the manic episode, 40 cases were evaluated only during the remission period, and 31 of the cases evaluated during the mania period were re-evaluated during the remission period. A statistically significant difference was observed in the repeated measurements of bipolar disorder patients during mania and remission periods in the Reading Mind in the Eyes Test ($p=0.028$) and Faux Test ($p=0.014$), which evaluate social cognition; in all sub-scores of the Trail Making Test, which evaluates executive functions (TMT-A $p=0.001$, TMT-B $p=0.011$, TMT B-A $p=0.030$), in the Word Colour subtest of the Stroop Test ($p<0.001$), In the Number of Correct Responses ($p=0.028$) and Incorrect Responses ($p=0.008$) subscores of the Wisconsin Card Sorting Test; target accuracy ($p=0.002$) and

omission error ($p = 0.003$) sub-scores of the Continuous Performance Test, which aims to evaluate attention. In independent measurements between manic episode, remission and healthy control groups, bipolar disorder cases showed impairment in all subdomains of neurocognition compared to healthy controls. Compared to healthy controls, manic episode cases showed impairment with a large effect size in Verbal Learning and Memory, Social Cognition- Theory of Mind, Executive Functions, all tests of Visual Learning and Memory, Digit Span Test- Backwards subtest and ACT test which are related to Working Memory, and global cognition factor ($d: 1.07-2.16$). Compared to cases in remission, manic episode cases showed moderate effect size impairment in executive functions, attention and global cognition factor ($d: 0.51-0.78$).

CONCLUSION: In repeated neurocognitive measurements during the follow-up of bipolar disorder cases, a significant impairment in social cognition was observed during the manic episodes compared to the remission period. It has been determined that executive functions are impaired in manic episodes compared to the remission period. Impairment in working memory was observed in BD cases, but this impairment was not observed to a higher extent during manic episodes.

Keywords: Bipolar Disorder, Neurocognition, Social Cognition, Manic Episode, Remission

KISALTMALAR

APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
AKB	: Alkol Kullanım Bozukluğu
BDNF	: Beyinde Üretilmiş Sinir Hücresi Büyüme Faktörü
CGAS	: Çocuklarda Genel Değerlendirme Ölçeği
CPT	: Sürekli Performans Testi
ÇB	: Çalışma Belleği
ÇDDÖ	: Çocuklarda Depresyon Derecelendirme Ölçeği
ÇDŞG-ŞY	: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSM-I	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 1. Edisyon
DSM-II	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 2. Edisyon
DSM-III	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 3. Edisyon
DSM-III-R	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 3 Revize Edisyon
DSM-IV	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 4. Edisyon
DSM-IV-TR	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 4. Revize Edisyon
DSM-5	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. Edisyon
DSM-5-TR	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. Revize Edisyon
ICD-8	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-8
ICD-9	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-9
ICD-10	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10
İÜSHS	: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması
İST-A	: İz Sürme Testi -A Formu

İST-B	: İz Sürme Testi- B Formu
KGİ	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MKB	: Madde Kullanım Bozukluğu
PAS	: Premorbid Uyum Ölçeği
RG	: Remisyon Grubu
RMET	: Gözlerden Zihin Okuma Testi
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
ST	: Stroop Testi
SST	: Sayı Sembolleri Testi
WAIS	: Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi
WISC-R	: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
Yİ	: Yürütücü İşlevler
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
ZK	: Zihin Kuramı

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 2: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Birinci ve İkinci Derece Akrabalarındaki Psikiyatrik Tanı Özellikleri

Tablo 3: Olgu Gruplarının Psikiyatrik Tedavi

Tablo 4: Olgu Gruplarında Psikiyatrik Eş Tanılar

Tablo 5: Olgu Gruplarının Travma Öyküleri

Tablo 6: Olgu Gruplarının ÇDDÖ, YMDÖ, CGAS ve KGI-Ş Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 7: Nörobilişsel Testlerin Global Biliş Üzerindeki Faktör Yükleri

Tablo 8: Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Sözel Öğrenme ve Bellek ile İşlem Belleği Açısından Karşılaştırılması

Tablo 9: Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılık Açısından Karşılaştırılması

Tablo 10: Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevler Açısından Karşılaştırılması

Tablo 11: Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Dikkat, Görsel Öğrenme ile Bellek ve Global Biliş Faktörü Açısından Karşılaştırılması

Tablo 12: Olgu ve Kontrol Gruplarının Sözel Öğrenme ve Bellek ile İşlem Belleği Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Tablo 13: Olgu ve Kontrol Gruplarının Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılık Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Tablo 14: Olgu ve Kontrol Gruplarının Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevler Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Tablo 15: Olgu ve Kontrol Gruplarının Dikkat, Görsel Öğrenme ve Bellek ile Global Biliş Faktörü Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Tablo 16: Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Sözel Öğrenme, Bellek ve İşlem Belleğine Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Tablo 17: Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılığa Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Tablo 18: Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevlere Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Tablo 19: Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Dikkat ve Görsel Öğrenme ile Belleğe Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Tablo 20: Sözel Öğrenme, Bellek ve İşlem Belleğine Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Tablo 21: Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılığa Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Tablo 22: Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevlere Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Tablo 23: Dikkat ile Görsel Öğrenme ve Belleğe Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Tablo 24: Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Sözel Öğrenme, Bellek ve İşlem Belleğine Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tablo 25: Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılığa Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tablo 26: Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevlere Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tablo 27: Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Dikkat, Görsel Öğrenme ve Belleğe Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Şekil 1: Örneklem Şeması

EKLER

EK -1 TUEK ONAY FORMU

EK- 2 ETİK KURUL ONAY BİLGİ FORMU

EK -3 BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

EK- 4 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

EK-5 KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

EK-6 ÇOCUKLARDA DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇDDÖ)

EK-7 YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BB) kronik, tekrarlayıcı, işlevselliğe olumsuz etkileri olan, duygudurumda ve enerjide dalgalanmalar ile tanımlı ve bu dalgalanmaların sonucunda duygulanım, düşünce ve psikomotor aktivitede bozulmalarla seyreden bir bozukluktur (1,2). Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5'te (Diagnostic and Statistical of Mental Disorders 5th version, DSM-5) Bipolar ve İlişkili Bozukluklar; BB-I, BB-II, Siklotimik Bozukluk, Madde/İlaç ile Tetiklenen Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Tıbbi Nedene Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk ve Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. DSM-5 manik dönemi; yükselmiş ya da irritabl duygudurumun, amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte artışın eşlik ettiği, benlik saygısında artış, uyku süresinde azalma, konuşma miktarının artması, fikir uçuşmaları, amaca yönelik eylemlerde artma, dikkatin kolay dağılabilir olması, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılma belirtilerinden en az 3'ünün, eğer duygudurum irritabl ise 4'ünün olması ile karakterize olan en az 1 hafta süren dönem olarak tanımlar. Duygudurumdaki bu bozulma belirgin sosyal ya da iş/okul alanlarında işlevsellikte düşmeye yol açmalı, kendine ya da başkalarına zarar vermekten kaçınma amaçlı yatarak tedavi ihtiyacı doğurmalıdır, psikotik özellik içerebilir. Depresif dönem ise; depresif duygudurum ya da anhedoni veya ilgi kaybı belirtilerinden biri ile beraber, psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, enerji azalması, suçluluk düşünceleri, odaklanamama, iştah değişiklikleri ve tekrarlayıcı intihar düşünceleri belirtilerinden en az 5'inin olması ile karakterize olan ve en az 2 hafta süren dönemdir. Hipomani atağı 4 gün süreyle mani kriterlerinin karşılanması, kişinin asemptomatik döneminden ayrılan özellikler göstermesi, duygudurum değişikliği ve işlevsellikte düşüşün çevredekiler tarafından gözlenebilir olması fakat belirgin işlevsellik düşüşünün olmayışı, hastane yatışına gereklilik olmaması ile karakterizedir. Psikotik özellik mevcut ise atak manik atak olarak adlandırılır (3).

BB sosyoekonomik düzey, ırk gibi etkenlerden bağımsız olarak toplumun %1'inden fazlasını etkilemektedir (4). Uluslararası büyük örneklemli bir çalışmada Bipolar ve İlişkili Bozuklukların tamamının hayat boyu prevalansı %2,4; BB-I'in %0,6; BB-II ise %0,4 olarak belirtilmiştir (5). BB-I kadın ve erkek cinsiyetlerinde eşit

olarak görülürken, BB-II kadınlarda daha sık görülmektedir (6,7). BB ortalama başlangıç yaşı literatürde 20-30 yaş arası değişmekle beraber, Kroon ve ark.nın yapmış olduğu geniş örneklemli bir meta-analizde bozukluğun başlangıç yaşının 15-24 yaşlar arası ile 45-54 yaşlar arası olmak üzere iki kez pik yaptığı belirtilmiştir (8). BB tanısı almış erişkin popülasyonunun %60'ında 20 yaş öncesi duygudurum bozukluğu ilişkili belirtiler görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (6).

BB'nin işlevsellik üzerine belirgin ve yüksek düzeyde bir etkisi olduğu, hatta bazı çalışmalara göre hayat kalitesini diğer tüm tıbbi ve psikiyatrik bozukluklardan daha fazla bozduğu düşünülmektedir (9). Prepubertal ve erken pubertal dönemlerdeki klinik tablo tartışma konusu olmakla beraber geç ergenlikteki tablo biraz daha erişkindekine benzemektedir (10). Bu yaşta başlayan tablolarda ergenliktekilere kıyasla daha fazla aile öyküsü olabileceği düşünülmektedir. Prepubertal dönemde mani belirtileri sıklıkla Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) belirtileri ile karışabilir, ek olarak bu iki tablo sıklıkla birbirine eşlik edebilmektedir. Yüksek riskli ailelerde BB başlangıcı en sık ergenlik dönemindeki depresyon ile olmaktadır (11). Hastalığın ilk prezente olduğu atak indeks atak olarak adlandırılmaktadır ve prognostik öneme sahiptir. Türkiye'de geniş örneklemle yapılmış olan ergen BB çalışmasında indeks depresif atağın daha çok kız cinsiyette görüldüğü, bu vakalarda karma özellik gösteren atak görölme sıklığının arttığı, hızlı döngülülüğün indeks manik atağı olanlara kıyasla daha sık görüldüğü; ayrıca antidepresan tedavi almış kız hastaların ilk depresif ve ilk manik atakları arasındaki sürenin belirgin kısaldığı gözlemlenmiştir (12).

Nörobilişsel testler, bilişsel fonksiyonları ölçmeye yarayan, performansa dayalı objektif ölçüm araçlarıdır (13). Psikotik bozukluklar, BB ve Majör Depresif Bozukluk (MDB) başta olmak üzere birçok farklı psikiyatrik bozukluğun aydınlatılmasında nörobilişsel testlerden yararlanılmaktadır (14-18). DSM-5 Şizofreni ve diğer psikotik spektrum bozuklukları için tanımladığı 9 ana semptom kümesine nörobilişsel profillerindeki bozulmayı da dahil etmiştir.

Literatürde BB tanısı almış hastalarda, nörobilişsel işlevlerin bozulduğuna dair geniş çaplı incelemeler ve meta-analizler bulunmaktadır (14-16). 2018'de yayınlanmış bir meta-analizde BB tanılı erişkin hastalarda, sözel bellek, işleme

hızı, işleyen bellek, sosyal biliş ve yürütücü işlev hızı alanlarında düşük etki boyutunda, fakat anlamlı düzeyde bozukluk olduğu saptanmıştır (14). Bunun dışında; psikotik özellikler gösteren ve BB-I tanılı olguların nörobilişsel açıdan daha çok bozulmaya sahip olduğu saptanmıştır (14). Başka bir meta-analizde de BB-II'nin, sözel akıcılık ve görsel bellek dışındaki tüm alanlarda BB-I ile benzer oranlarda nörobilişsel bozulmaya sahip olduğu ortaya konmuştur (16). Bu meta-analiz aynı zamanda BB-II tanılı olgularda nörobilişsel bozulmanın remisyon dönemlerinde de devam ettiği sonucuna ulaşmıştır (16). 2015 tarihli, Bora ve Pantelis tarafından yapılan bir başka meta-analizde de ilk atak psikoz olgularının, ilk atak BB olgularına göre daha ağır düzeyde nörobilişsel bozukluk gösterdiği saptanmıştır (15). Ayrıca, bu çalışmada ilk atak BB tanılı olguların küçük-orta etki boyutunda nörobilişsel bozulmaya sahip olduğu ortaya konmuştur (15). Farklı psikiyatrik bozuklukların, nörobilişsel açıdan sağlıklı kontrollerden ayrıştığı ve kendi aralarında da farklılık gösterdiği geçmiş literatürde ortaya konmuştur (15,16). Ayrıca, BB kategorisi içerisinde de heterojenite olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur (19). Bora ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında, BB tanılı erişkin hasta hastaların ve sağlıklı kontrollerin yürütücü işlevlerini latent sınıf analizi ("latent class analysis") kullanarak sınıflandırmışlardır (20). Yaptıkları sınıf analizinde, nörobilişsel özellikler yönünden "iyi performans gösteren" sınıf, "ciddi bozulma gösteren" sınıf, "düşük performans ile korunmuş yanıt inhibisyonu olan" sınıf ve "düşük performans ve korunmuş mantık yürütme" olan sınıf şeklinde dört sınıf saptamışlardır (20). Hermens ve ark., 2011 yılında küme analizi yaptıkları çalışmalarında farklı tanılara sahip depresif yakınmaları olan ergen ve genç erişkinlerin üç küme oluşturduğunu saptamışlardır (21). Katılımcılar, "bellekte zayıflığı olanlar", "bilişsel esneklikte bozulması olanlar" ve "tüm alanlardaki eksikliğin yanı sıra dikkat ve bellekte bozulma olanlar" şeklinde üç küme oluşturmuşlardır (21).

BB'li çocuk ve ergenler çeşitli bilişsel alanlarda bozulmalar gösterirler. En tutarlı sonuçlar sözel hafızadaki bozulma için bulunmuştur. Çocuk ve ergenlerdeki nörobilişsel bozulma seyri erişkin BB ile kıyaslandığında benzer bulunmuştur (17). Çocukluk ve ergenlikte duygudurum bozukluklarını inceleyen birçok araştırma, BB ve MDB tanısına sahip olgulardaki nörobilişsel etkilenmeyi ortaya koymuştur (21,22). Elias ve ark. 2016 yılında yaptıkları meta-analizlerinde BB tanılı gençlerde global

bilişte (etki boyutu: 0.78), dikkatte (etki boyutu: 0.41-0.48), sözel bellek ve öğrenmede (etki boyutu: 0.89-0.90), işlem belleğinde (etki boyutu: 0.79-0.99) ve görsel bellekte (etki boyutu: 0.78) sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde bozulma saptamışlardır (22).

Nörobilişsel işlevlerin gerek atak gerek remisyon döneminde hastaların günlük hayattaki işlevselliklerine paralel oldukları gösterilmiştir. Çocuk ve ergen örnekleminde, bipolar ve ilişkili bozukluklardaki nörobilişsel fonksiyonları karşılaştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır ve remisyon dönemini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca Bipolar ve ilişkili bozukluklar için remisyon dönemini (iyileşme durumu) atak dönemiyle karşılaştıran çalışmalar hem sayıca azdır, hem de küçük örneklemlidir. Bu yönüyle çalışmamızın atak dönemi ile iyileşme dönemini karşılaştırarak, literatüre katkı sunmasını planlamaktayız. Ayrıca önceki çalışmaların örneklemlerinin küçük, dahil etme kriterlerinin heterojen ve değerlendirilen bilişsel alanların sınırlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma bu anlamda çocukluk ve ergenlik döneminde duygudurum bozukluklarında nörobilişsel bozuklukların aydınlatılmasına katkı sunacaktır.

Bu çalışmada BB-I ve BB-II’de atak ve remisyon süreçlerindeki nörobilişsel becerilerin karşılıklı karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tarihçe

Melankoli ifadesi ilk olarak 5. Yüzyılda Hipokrat tarafından kullanılmıştır (23). Siyah anlamındaki “melas” ve safra anlamındaki “chole” kelimelerinden türetilmiştir ((24). “Mania” terimi ise antik Yunan dilinde “çılgınlık, delilik”, bununla ilişkili olan “mainesthai” fiili ise delirmek, öfkelenmek anlamlarına gelmektedir. Filozof Kapadokyalı Aretaeus ise grandiyöz, öfkeli ve şiddet yanlısı bireylerden bahsetmiş, mani ile melankolinin beyin işlevlerinde bir bozulmadan meydana gelen ortak bir etiyolojiden doğduğunu; maninin, melankolinin kötüleşmesiyle olduğunu belirtmiştir (24,25). Galen önce maniye sarı safranın aşırı artmasına bağlamış, sonrasında sarı safranın yanması sonucu oluşan ve doğağ olmayan bir kara safra formunun artmasını sorumlu tutmuştur (25).

19. yüzyıla kadar psikiyatristler melankoli ve maninin ilişkili olduğunu kabul etmekle birlikte, bunların birbirinden ayrı hastalıklar mı olduğu yoksa maninin melankolinin daha akut bir aşaması mı olduğu konusunda ayrışmışlardır. Esquirol 1838’de “folie contunie” (süregiden delilik), “folie remittente” (yatışan delilik) ve “folie intermittente” (aralıklı delilik) tanımlamalarını yapmıştır. Griesinger birkaç yıl sonra hastalığın dönüşümlü olarak sıklıkla birbirinin yerini alan iki formdan olduğunu belirtmiştir (26). Daha sonrasında Fransız psikiyatristler Falret ve Baillarger sırasıyla folie circulaire (döngüsel delilik) ve folie à double forme (iki durumlu delilik) isimlendirmelerini yapmışlardır. Falret’in tanımlamasında mani, depresyon ve hastalıksız aralardan bahsedilmektedir. Baillarger ise birbiriyle dönüşümlü mani ve melankoliden bahsetmiş, hastalıksız aralığın gerekli olmadığını belirtmiştir (24).

1863’te Kahlbaum; mental bozuklukları zihindeki rahatsızlığın devamlılığına göre “vecordia” (sınırlı rahatsızlık) ve “vesania” (tamamen rahatsızlık) olarak ikiye ayırmıştır (24). 1899’da Emil Kraepelin bütün manik, depresif ve psikotik tabloları “erken bunama” ve “manik depresif delilik” tanımlamaları altında toplamış, tek bir depresyon atağından tekrarlayıcı ataklara kadar bütün duygulanım bozukluğu türlerini

“manik-depresif delilik” olarak tanımlamıştır, bu farklılıkların altta yatan tek bir patolojinin farklı görünimleri olduğunu söylemiştir, şizofreni ve BB’yi gidişatlarına göre ayırmış, BB’nin şizofreniden farkları olarak hastalığın yinelemesini, döngüsellliğini vurgulamıştır (23).

Freud 1917’deki “Yas ve Melankoli” makalesinde maninin, depresyona karşı bir savunma mekanizması olduğunu savunan bir psikodinamik açıklama önermiştir (25). 1954’te Leonhard hastalık dönemlerinin özelliklerine göre tek ve iki uçlu ayrımını yaparak duygudurum bozukluklarına yeni bir sınıflandırma önermiş, 1957 tarihli “Endojen Psikozların Sınıflandırılması”nda günümüz Bipolar Bozukluğu’nu tam olarak pür depresyondan ayırmıştır (25).

DSM-I’de “manik depresif reaksiyon” psikotik bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır. DSM-I günümüzdeki tanıma uygun olarak mani belirtilerini “şiddetli duygudurum dalgalanmaları, remisyona girme ve tekrar etme eğilimi” olarak tanımlamıştır (25,27,28). 1968’de hem Hatalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-8 (International Classification of Diseases, ICD-8) hem de DSM-II tabloyu “Manik depresif hastalık” olarak adlandırmış (25), DSM-II’de bozukluk “majör duygulanım bozuklukları” başlığı altında yer almış, “hastanın ruhsal yaşamına egemen olan aşırı çökkünlük ya da yükselmiş duygudurumdan herhangi birini içeren tek bir duygudurum bozukluğu ile karakterize olduğu ve duygudurum başlangıcının belirli bir yaşam olayıyla tetiklenmediği” belirtilmiştir (28). Hastalıktaki duygudurum dalgalanmaları, yatışma ve tekrarlayabilme vurgulanmıştır. Manik, depresif ve döngüsel olmak üzere 3 alt tip tanımlanmıştır (24,28). DSM-III (1980) “Bipolar Bozukluk” teriminin resmi olarak kullanıldığı ilk DSM’dir. Atak kriterleri belirlenmiş ve çeşitli atakların varlığıyla tanı oluşturulmuştur. Unipolar ve bipolar depresyon ayrımı yapılmış ve ikisinin birbirinden farklı duygulanım bozuklukları olduğu belirtilmiştir (24,29). 1987’de DSM-III-R’de “Duygudurum Bozuklukları” başlığı “Bipolar Bozukluklar” ve “Depresif Bozukluklar” olarak gruplara ayrılmıştır, belirti kriterlerinin mevcut olduğu ama işlevsellikte belirgin bozulmanın olmadığı “hipomanik sendrom” tanısı konabileceği belirtilmiştir. Fiziksel huzursuzluk terimi yerini psikomotor ajitasyona bırakmıştır (29,30). DSM-IV’te manik atak tanısı, DSM-III/DSM-III-R versiyonu ile aynı kalmıştır. DSM-IV’e göre; manik belirtiler karma dönem kriterlerini

karşılamamalı ve duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte ve normal sosyal aktivitelerde veya başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya neden olacak kadar şiddetli olmalıdır. Karma atak hem mani hem de majör depresif atağın kriterlerinin bir hafta boyunca neredeyse her gün karşılanması olarak tanımlanmıştır. Hipomaninin de epizodik olarak tanımlanabileceği belirtilmiştir. Antidepresan ilaçlar ile tetiklenen ataklar BB-I kapsamına alınmamıştır. “Bipolar-II Bozukluk” tanımlaması resmi olarak ilk kez yer almıştır. DSM-IV’te melankoli majör depresif bozuklukta belirteç olarak yer almaya devam etmiştir. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Basım (DSM-IV-TR)’da bu tanı ölçütlerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir ve bu belirli bölümler için herhangi bir metin gözden geçirilmemiştir (24,31,32).

Kraepelin mizaç ile duygudurum arası ilişkiyi de önemsemiştir. Bu bakış açısıyla paralel olarak Akiskal ve ark. yayınladıkları bir dizi makalede gözlemlerini belirtmişler ve Bipolar ½, Bipolar-I, Bipolar-I½, Bipolar-II, Bipolar-II½, Bipolar-III, Bipolar-III½, Bipolar-IV tanımlamaları ile “Bipolar Spektrumu”nu tanımlamışlardır (26,33,34).

DSM-5 ile birlikte “Duygudurum Bozuklukları” şeklindeki sınıflama kaldırılmış, “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” ile “Depresyon ve İlişkili Bozukluklar” birbirinden farklı bölümlere taşınmıştır. A kriterine (kabarmış, taşkın ya da irritabl, olağandışı ve sürekli bir duygudurum) amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte olağandışı sürekli bir artışın olması eklenmiştir. DSM-5’te BB-I ya da BB-II’de, o sıradaki mani, hipomani ya da depresyon dönemine uygulanabilen “karma özellikler gösteren” belirleyicisi tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre mani ya da hipomani dönemi tam olarak karşılandığında belirgin disfori ya da çökkün duygudurum, anhedoni, psikomotor yavaşlama, enerji düşüklüğü, değersizlik ya da suçluluk düşünceleri, ölüm düşünceleri şeklindeki altı belirtiden en az üçünün bulunması gerekli görülmüştür. Depresyon dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılandığında ise öfori, grandiyözite, çok konuşma, düşünce uçuşması, amaca yönelik etkinliklerde artma, kötü sonuçlar doğuracak etkinliklerde artma, uykusuzluk şeklindeki yedi belirtiden en az üçünün bulunması gerekli görülmüştür (3). Çocukluk çağında BB tanısının belirgin bir artış göstermesi sonrasında yapılan çalışmalarda “Şiddetli

Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu” tanısı önerilmiş olup, devamında DSM-5’te kronik irritabilite gösteren, ataklar halinde seyretmeyen, birden fazla ortamda öfke atakları geçiren yeni bir grup Depresyon ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında “Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu” olarak yer almıştır (35,36). Mikst epizodların sadece BB-I’de görüldüğü DSM-IV’ün aksine, bu epizodların BB-I, BB-II ve Majör Depresif Bozuklukta (MDB) görülebileceği belirtilmiştir (3).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

BB, özellikle çocukluk çağında başladığında gelişim sürecinde ve işlevsellikte belirgin sorunlara yol açabilmektedir. BB tanısı almış erişkin popülasyonunun %60’ında 20 yaş öncesi duygudurum bozukluğu ilişkili belirtiler görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (6). Çocukluk çağındaki çoğu olguda tanı koymak; çocukların erişkinlere kıyasla daha fazla verbalizasyon güçlüğü yaşamaları, gelişimsel sürecinde bozukluk benzeri süreçler görülebilmesi, hızlı duygudurum değişimleri ve komorbiditelerin bu yaş grubunda daha fazla görülmesi gibi sebeplerden ötürü güçtür. Tanısal karmaşa sebebiyle de literatürde pediatrik BB’ye dair tartışmalı sonuçlar gözlenmektedir (6,37,38).

BB-I’in yapılmış epidemiyolojik çalışmalara göre hayat boyu prevalansı %1 olarak bulunmuştur (38,39). Uluslararası büyük örneklemli bir başka çalışmada Bipolar ve ilişkili bozuklukların tamamının hayat boyu prevalansı %2,4; BB-I’in %0,6; BB-II ise %0,4 olarak belirtilmiştir (5). BB-I kadın ve erkek cinsiyetlerinde eşit olarak görülürken, BB-II kadınlarda daha sık görülmektedir (6,7). BB ortalama başlangıç yaşı literatürde 20-30 yaş arası değişmekle beraber, Kroon ve ark.nın yapmış olduğu geniş örneklemli bir meta-analizde bozukluğun başlangıç yaşının 15-24 yaşlar arası ile 45-54 yaşlar arası olmak üzere iki kez pik yaptığı belirtilmiştir (8)). BB’ye yönelik yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda bulgular bölgeler arası fark göstermekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri’nde daha yüksek prevalansa sahip olduğu öne sürülmüştür. Bu farklılıklarda ırk, kültür, farklı ülkelerde farklı tanılama sistemlerine göre epidemiyolojik çalışmalar yapılması gibi sebepler olabileceği düşünülmektedir (38). Düşük gelir düzeyi, bekar ve işsiz gruplarda daha yüksek miktarda gözlenmekle birlikte bozukluğun da bu sonuçlara yol açabileceği için bu değişkenler ile bozukluk arasındaki ilişki karşılıklı olarak düşünülmektedir. Önceki

literatürün aksine yüksek sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyinin de artmış risk ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (39).

Çocukluk çağı BB ve ilişkili bozukluk prevalansı 2019’da yapılan, Başka türlü adlandırılmayan (BTA)-BB tanısı alanların da dahil edilmiş olduğu bir meta-analizde %3,9 bulunmuştur (37). Okul öncesi BB tanısı prevalansı tam olarak bilinmemektedir (40). Çocuk ve ergen yaş grubunda BB tanısı yaş ile birlikte artış göstermektedir (37). 1990’lı yılların sonuna doğru kronik irritabilite ve öfke patlamalarının BB’nin bir alt tipi olarak sayılması ile prevalansta belirgin bir yükselme gözlenmiş, daha sonrasında Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu (YDDDB) tanısının tanımlanması ile maniden ayrımı yapılmıştır (41).

Prenatal risk faktörü olarak sitomegalovirüs (CMV) antikor düzeyleri ile BB arasında; maternal influenza enfeksiyonu ile psikotik özellikli BB arasında bağlantılar gösteren çalışmalar olmakla birlikte prenatal enfeksiyöz ajan maruziyeti ile BB’yi ilişkilendirmeyen çalışmalar da mevcuttur (38). Stresli yaşam olayları ve Toxoplasma gondii enfeksiyonu ile TLR-2 polimorfizmlerinin birlikteliğinde BB riskinin artabileceği belirtilmektedir (42). Erken doğumun da BB riskini artırabileceği belirtilmektedir (43).

Çocukluk çağı kötü muameleleri diğer tüm ruhsal bozukluklar gibi BB gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür. Duygusal ihmal ve istismarın diğer kötü muamelelere kıyasla BB’de daha fazla rol oynayabileceği düşünülmektedir (38). Stresli yaşam olayları hastalık başlangıcında önemli rol oynamaktadır. Madde kötüye kullanımı BB ile sık ve karşılıklı birliktelik gösterir. Gibbs ve ark. tarafından yayınlanan bir gözden geçirmede esrar kullanımı ile manik atak tekrarları arasında bağlantı belirtilmiştir (44). Opioid kullanımının da BB gelişmesinde artan riskle ilişkilendirildiği yayınlar mevcuttur (45). Çevresel risk faktörlerinin gözden geçirildiği 2019 tarihli bir meta-analizde balık tüketimindeki artış, şehirleşme daha düşük; şeker tüketimindeki artış ise daha yüksek tanı oranıyla birliktelik göstermiştir (37). Karaçetin ve ark. tarafından 2018’de yapılan epidemiyolojik çalışmada düşük sosyoekonomik durum duygudurum bozuklukları için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Çocuklukta depresyon ve dışavurum belirtilerinin birlikteliği ergenlikte BB gelişmesi açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (46).

2.1.3. Etiyoloji

BB genetik geçişi en yüksek olan psikiyatrik bozukluklardan birisi olarak kabul edilmektedir, ikiz çalışmalarında monozigotlarda %40-70 arasında konkordans bildirilmiştir. 1. derece akrabada BB tanısı varlığında yaşam boyu görülme riski %5-10 civarındadır (38). Yapılmış olan çalışmalarda şizofreni ile ortak CACNA1C, TENM4, NCAN gibi birçok allel sorumlu tutulmuştur (4,47). 2008’de Fan ve Sklar tarafından yapılan çalışmada BDNF’yi kodlayan genlerdeki polimorfizmin BB ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (48). Bir başka meta-analizde BDNF’nin patogeneizde rolüne ek olarak hastalık aktivitesinin izleminde de kullanılabileceği düşünülmüştür (49). GABA-A reseptör alt üniteleri ile ilişkili genlerin de ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (38,50). Genetik araştırmaların en kapsamlılarından birisi 2021 yılında Psikiyatrik Genetik Konsorsiyumu tarafından yürütülen, 40000’in üstünde BB vakasının Genom- Çaplı İlişki Çalışmalarının (GWAS) meta-analizinde bozukluk ile ilişkili 64 gen lokusu tespit edilmiştir (51).

Uyku bozuklukları BB’de sık görülmektedir, uyku düzeninde değişim ataklarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda BB tanılı çocukların polisomnografi bulgularında bozulma gözlenmiş, remisyon dönemindeki BB tanılı ergenlerin ise aktigrafi bulgularına göre sağlıklı ergenlerden daha iyi uyuduklarını fakat kendilerinin tuttuğu uyku günlüklerine göre uykuyu sürdürmekte zorlandıkları belirtilmiştir (52).

Etiyolojide önem arz eden belli başlı psikososyal faktörler de mevcuttur. Düşük sosyoekonomik düzey, aile ortamındaki duygu dışavurumunun yüksek olması, travma BB’nin başlaması ve seyrinde olumsuz etkilere sahiptir. BB tanılı gençlerdeki travma geçmişinin araştırıldığı bir çalışmada fiziksel ve/veya cinsel istismar öyküsü %20-30 arasında gözlenmiş, istismar öyküsünün varlığı daha erken başlangıç yaşı ile ilişkilendirilmiştir (53).

Pediyatrik BB’nin nörobiyolojik zeminine yönelik yapılan görüntüleme çalışmaları çoğunlukla manyetik rezonans (MR), fonksiyonel MR (fMR) ve diffüzyon MR bulgularını içermektedir. Ergenlik sinir sistemi gelişimi açısından da dinamik gelişimsel süreçlerin oldukça yoğun olduğu, sağlıklı gelişimden ayrılan noktalarda bozukluk belirtilerinin görülebildiği bir süreçtir (54), Erişkin BB’ye kıyasla pediyatrik

BB'de hem kortikal hem de subkortikal yapılarda beyaz cevher hiperintensitesi ve daha küçük amigdala hacmi olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (55–58). Amigdala hacmindeki azalma farklı duygudurum atakları sırasındaki ölçümlerde gözlenmeye devam edilmiş, amigdala hacmi ile aktivite arasında ters orantı gösterilmiştir (54,56). Duygudurum bozukluğu atakları sırasında yapılan fMR çalışmaları yüz işleme testlerinde amigdalada aşırı yanıtlar gözlemlenmiştir (59). Beyaz cevher intensitesi en sık frontal lobda gözlenmiştir. Bir fMR çalışmasında Stroop testi uygulandığı sırada frontostriatal sistem aktivasyonunun sağlıklı kontrollerde yaşla arttığı, ergen BB örnekleminde ise artmadığı; sol talamus ve putamen aktivasyonunun ise BB'de belirgin arttığı gözlemlenmiştir (55). Ventral striatuma yönelik yapılan MR çalışmalarının sonuçları değişkenlik göstermiştir. İlaç almamış BB tanılı ergenlerin dahil edildiği bir çalışmada ventral striatuma hacimsel olarak bir ayırım gözlenmemiş fakat şekil farklılıkları tariflenmiştir (60), fakat bu konuda yapılmış olan çalışmaların çoğu bazal ganglionlarda farklılık tariflememiştir (54). Striatal aktivitenin değerlendirildiği fMR çalışmaları ise BB tanılı ergenlerde olumlu yüz ifadelerini çözümlemeler sırasında kaudat, hostil ve korkulu yüz ifadelerini değerlendirirken ise nükleus akübens ve putamen yanıtlarında artma gözlemlenmiştir (54,59,61,62). Prefrontal korteks gelişimi ergenlikte ve erken erişkinlikte devam etmektedir. Bu sebeple BB'de bu bölgedeki değişimlere yönelik yapılan çalışma sonuçları çeşitlilik göstermiştir. Sol anterior singulat korteks ve orbitofrontal korteks boyutlarında azalma olduğunu belirten çalışmalara ek olarak duygudurum düzenleyicilerin ergen BB'de singulat hacmi artırabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (63–65). Frontal korteks aktivitesini değerlendiren fMR çalışmaları ergenlerde manik ataklarda mutlu ve hostil yüz ifadelerine karşı ventral prefrontal kortekste aktivite artışı gözlemlenmiştir (59).

2.1.4. Tanı Kriterleri

BB manik, depresif, hipomanik ataklarla karakterizedir. DSM-5'te Bipolar ve İlişkili Bozukluklar; BB-I, BB-II, Siklotimik Bozukluk, Madde/İlaç ile Tetiklenen Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Tıbbi Nedene Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve ilişkili Bozukluk ve Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. DSM-5'e göre BB-I tanısı için

A kriterine göre manik atak kriterleri en az 1 kez karşılanmış olmalıdır. Öncesinde ya da sonrasında hipomanik veya depresif bir atak olabilir. DSM-5 BB-I “B tanı kriterine” göre manik atağın görülmesi şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, diğer ya da başka türlü adlandırılmayan şizofreni spektrumu veya psikotik bozukluk ile daha iyi açıklanamamalıdır. DSM-5-TR’de ise bu ifade “en az 1 manik atak şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamamalıdır ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, diğer ya da başka türlü adlandırılmayan şizofreni spektrumu veya psikotik bozukluk ile üst üste binmemelidir” şeklinde değiştirilmiştir. BB-II’de güncel olarak ya da geçmişte bir hipomanik atak ve bir depresif atak dönemine dair kriterler karşılanmış olmalıdır. DSM-5-TR’de tıpkı BB-I’deki gibi duygudurum atağının ayırıcı tanısına yönelik değişiklik yapılmıştır. C tanı kriteri “DSM-5’te depresif atağın görülmesi şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, diğer ya da başka türlü adlandırılmayan şizofreni spektrumu veya psikotik bozukluk ile daha iyi açıklanamamalıdır” şeklindeyken, DSM-5-TR’de “en az bir hipomanik atak ve en az bir depresif atak şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamamalıdır ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, diğer ya da başka türlü adlandırılmayan şizofreni spektrumu veya psikotik bozukluk ile üst üste binmemelidir” olarak değiştirilmiştir. . Bu değişiklikler ile duygudurum ataklarının şizoaftif bozukluğun bir parçası olduğu ve diğer psikotik bozukluklarla üst üste denk gelebileceği vurgulanmıştır (3,66).

DSM-5 manik atağı; yükselmiş ya da iritabl duygudurumun, amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte artışın eşlik ettiği, benlik saygısında artış, uyku süresinde azalma, konuşma miktarının artması, fikir uçuşmaları, amaca yönelik eylemlerde artma, dikkatin kolay dağılabilir olması, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılma belirtilerinden en az 3’ünün, eğer duygudurum iritabl ise 4’ünün olması ile karakterize olan en az 1 hafta süren dönem olarak tanımlar. Duygudurumdaki bu bozulma belirgin sosyal ya da iş/okul alanlarında işlevsellikte düşmeye yol açmalı, kendine ya da başkalarına zarar vermekten kaçınma amaçlı yatarak tedavi ihtiyacı doğurmalıdır, psikotik özellik içerebilir. Herhangi bir uyuşturucu madde, ilaç ya da başka bir tedavinin ya da genel tıbbi durumun etkisi atakta rol oynamamalıdır. Depresif dönem ise; depresif duygudurum ya da anhedoni veya ilgi kaybı belirtilerinden biri ile beraber, psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, enerji azalması,

suçluluk düşünceleri, odaklanamama, iştah değişiklikleri ve tekrarlayıcı intihar düşünceleri belirtilerinden en az 5'inin olması ile karakterize olan ve en az 2 hafta süren dönemdir. Hipomani atağı 4 gün süreyle mani kriterlerinin karşılanması, kişinin asemptomatik döneminden ayrılan özellikler göstermesi, duygudurum değişikliği ve işlevsellikte düşüşün çevredekiler tarafından gözlenebilir olması fakat belirgin işlevsellik düşüşünün olmayışı, hastane yatışına gereklilik olmaması ile karakterizedir. Psikotik özellik mevcut ise atak manik atak olarak adlandırılır (3).

Son olarak DSM-5-TR'de mani atağının karşılanan tanı kriterleri ve işlevsellikte bozulmaya göre hafif, orta ve ağır olarak ağırlık kriterleri eklenmiştir (66).

Amerikan Çocuk ve Genç Psikiyatri Birliği (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP) uygulama parametreleri DSM kriterlerinin ve BB-I, BB-II ile Başka Türlü Adlandırılmayan BB tanılarının çocuk ve ergenlerde uygulanmasını tavsiye etmiştir (67). Birleşik Krallık'ta Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) ise rehberinde prepubertal çocuklarda sadece BB-I tanısının konulabileceğini, bu tanı konulurken irritabilitenin değil yükselmenin çekirdek semptom olması gerektiğini, irritabilitenin ataklar halinde seyreden, ağır ve işlevsellikte bozulmaya yol açıyorsa tanıya yardımcı olabileceğini; BB-II tanı kriterlerinin ise sadece geç ergenlikte kullanılabileceğini belirtmiştir (68).

2.1.5. Klinik Seyir

BB kronik, tekrarlayıcı, işlevsellğe olumsuz etkileri olan, duygudurumda ve enerjide dalgalanmalar ile tanımlı ve bu dalgalanmaların sonucunda duygulanım, düşünce ve psikomotor aktivitede bozulmalarla seyreden bir bozukluktur. Genellikle manik ya da hipomanik dönemler geç ergenlik ya da erken yetişkinlik döneminde başlar, seyir tipik olarak tekrarlayıcıdır. Medyan atak süresi klinik gözlemlerde yaklaşık 3-6 ay olarak bulunmuştur. BB tanılıların her yıl 2 ayını duygudurum ataklarından herhangi biriyle geçirdiği tahmin edilmektedir (1,2,54).

Prepubertal ve erken pubertal dönemlerdeki klinik tablo tartışma konusu olmakla beraber geç ergenlikteki tablo biraz daha erişkindekine benzemektedir (10). BB tanılı kişilerde bu tanının konulmaması ve etkin tedavinin verilmemesi belirgin

işlevsel bozulma ve intihar eğilimine yol açabilir (69). Çocukluk çağındaki BB, ergen ve erişkine kıyasla karma atağın görülme ihtimalinin en çok olduğu dönemdir (70). Bu yaşta başlayan tablolarda ergenliktekilere kıyasla daha fazla aile öyküsü olabileceği düşünülmektedir. Prepubertal dönemde mani belirtileri sıklıkla DEHB belirtileri ile karışabilir, ek olarak bu iki tablo sıklıkla birbirine eşlik edebilir. BB’de enerjide artışın ciddiyeti çok belirgindir. İrritabilite çocuklarda maninin en yaygın semptomu olmakla birlikte bu dönemde MDB, yaygın anksiyete bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) gibi pek çok psikiyatrik bozuklukta gözlemlenebilmektedir (71). Duygudurumda yükselme ya da grandiyözitenin patolojik bir semptom olarak sayılması için bozukluk öncesi tablodan belirgin bir ayrışma, ortamlara ve durumla uyumsuzluk ve işlevsellikte bozulma olması gerekir (69). BB ile ilgili yapılmış olan en kapsamlı çalışmalardan birisi olan Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY)’de vakaların %80’inde ergen BB’lerin ağır ataklarında hem irritabilite hem de yükselmenin bir arada mevcut olduğu belirtilmiştir (69,72). İrritabilite, grandiyözite, yükselmiş duygudurum, uyku ihtiyacında azalma en sık görülen belirtiler iken; muhakemede zayıflama kıyas olarak daha az görülmekte; fikir uçuşmaları ve cinsel istek artışı da diğerlerinden az olmakla birlikte görülebilmektedir (73).

Birbirinden farklı çok sayıda çalışmaya göre yüksek riskli ailelerde BB başlangıcı en sık ergenlik dönemindeki depresyon ile olmaktadır (11). Hastalığın ilk prezente olduğu atak indeks atak olarak adlandırılmaktadır ve prognostik öneme sahiptir. Türkiye’de geniş örnekleme yapılmış olan ergen BB çalışmasında indeks depresif atağın daha çok kız cinsiyette görüldüğü, bu vakalarda karma özellik gösteren atak görülme sıklığının arttığı, hızlı döngülülüğün indeks manik atağı olanlara kıyasla daha sık görüldüğü; ayrıca antidepresan tedavi almış kız hastaların ilk depresif ve ilk manik atakları arasındaki sürenin belirgin kısaldığı gözlemlenmiştir (12). İlk hastane yatışı sonrası ergenlik çağındaki BB seyri genellikle iyileşme ve tekrarlamalar ile seyreder (69). 8 yıllık bir takip çalışmasında BB tanılı ergenlerin seyrin %60’ını tam atak ya da subklinik semptomlarla karakterize olabilecek şekilde semptomatik geçirdikleri gözlenmiştir (74). COBY çalışmasında gençlerde BB-I seyrinin erişkinlere benzer şekilde genelde iyileşme ve tekrarlamalarla seyrettiği, depresyonun daha baskın kutup olduğu, özellikle depresyon ve karma tiplere ait subsendromal semptomların seyre hakim olduğu ifade edilmiş; ergen BB’de erişkin BB’den farklı

olarak ise daha fazla sendromal ve subsendromal semptom olduğu, karma atakların daha fazla görüldüğü, kutuplar arası çok daha fazla geçiş yaşadıkları ifade edilmiştir. Yine aynı çalışmada BTA-BB'nin seyrinde %40 BB-I ya da BB-II'ye geçiş gözlemlenmiştir. Ergenlerin yaşam boyu en az bir majör depresif atak geçirme ve indeks atağının depresyon olma olasılığı; çocuklarda ise indeks atağın manik ya da hipomanik olma olasılığı daha fazla bulunmuştur (75). Ergenlerde çocuklarla kıyaslandığında KOKG ve madde kullanım bozukluğu (MKB) tanıları daha fazla eşlik etmektedir (75).

Ergenlikte görülen BB tamamlanmış intihar girişimleri riskini artırmaktadır. Hem klinik hem de toplum örnekleminde BB tanılı ergenlerin %75'inde intihar düşünceleri gözlemlenmiştir (76). İntihar girişimlerinin sıklığı farklı çalışmalarda %20-50 arası bulunmuştur (77,78). ABD'de yapılan çalışmalarda BB tanılı ergenlerin MDB tanılı ve sağlıklılarla karşılaştırıldığında çok daha fazla; daha sık, daha ölümcül ve daha erken yaşta intihar girişiminde bulundukları belirlenmiştir (76). Karma atak, psikotik semptom eşliği, yatarak tedavi ihtiyacı, panik bozukluk eşliği, MKB eşliği, düşük aile işlevselliği, ailede intihar öyküsü, cinsel istismar öyküsü intihar girişimleri için risk faktörleri olarak ifade edilmiştir (77).

BB'nin işlevsellik üzerine belirgin ve yüksek düzeyde bir etkisi olduğu, hatta bazı çalışmalara göre hayat kalitesini diğer tüm tıbbi ve psikiyatrik bozukluklardan daha fazla bozduğu düşünülmektedir (9). ABD'de yapılan bir gözlem çalışmasında BB tanılı ergenlerin sadece %22'sinin BB'ye odaklı etkin bir tedavi aldıkları belirtilmiştir. BB tanılı ergenler sıklıkla DEHB, MDB ve yıkıcı davranış bozukluklarına yönelik tedaviler almaktadır (79). BB'ye eşlik eden diğer psikiyatrik bozuklukların araştırıldığı bir meta-analiz ve gözden geçirme çalışmasında çocuk ve ergenlerde en sık DEHB, sonrasında KOKGB, kaygı bozuklukları, davranım bozukluğu ve MKB'nin eşlik ettiği gözlemlenmiştir. DEHB daha çok çocuklarda; panik bozukluk, davranım bozukluğu ve MKB daha çok ergenlerde BB'ye eşlik etmiştir. Komorbidite varlığının seyri kötüleştirdiği düşünülmektedir (73).

BB tanılı kişilerde kalp damar rahatsızlıklarının sıklığı artmakta, görülme yaşı düşmektedir. Metabolik sendrom BB tedavisi almakta olanlarda oldukça yaygın olup

işlevsellikte düşüş ve intihar girişimleriyle ilişkilendirilmektedir (80). Aşırı kilolu ya da obez ergen BB vakalarında fiziksel istismar, MKB, hastane yatışları sıktır (81).

2.2. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE NÖROBİLİŞSEL İNCELEMELER

2.2.1. Dikkat

Temel olarak en yaygın tanımı zihinsel çaba ile seçici işlemdir (82). Bir uyarıcı kaynağını diğer alternatiflerin arasından seçebilme ya da sınırları belli bir merkezi işlem kapasitesi gibi farklı tanımlamaları da mevcuttur (83). Niteliksel olarak 3 formu tanımlanmıştır; seçici dikkat, sürekli ya da yoğunlaştırılmış dikkat ve yürütücü dikkat. Seçici dikkat belirli bir zamanda belirli bir duyuşsal uyarana odaklanma sürecidir. Sürekli dikkat, vijilans olarak da isimlendirilmiştir, belirli bir uyarana yönelik sürdürülen dikkattir. Yürütücü dikkat ise planlama ve problem çözme ile ilişkilidir. İşleyen belleğin iç ve dış uyarıcıları birlikte değerlendirebilmesi, bellek ve organizasyon gibi bilişsel becerilerin kullanılabilmesinde rol oynar (84).

2.2.2. Bellek

Bilginin kaydedilmesi, depo edilmesi ve geri çağırılmasına yönelik beceridir. Bellek kavramını sınıflandırmak için farklı sistemler ve yaklaşımlar mevcuttur, sık kullanılan yaklaşımlar süreye ve içeriğe göre yapılan sınıflandırmalardır (85).

Yapısal olarak bellek duyuşsal girdi, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olmak üzere 3 alt bileşen altında incelenmiştir (86,87). Duyuşsal uyarıcı öncelikle duyuşsal girdiye uğrar, çok kısa süre orada bulunması sonrasında kaybolur. Kısa süreli, bir diğer deyişle birincil bellek yeni bilgilerin geçici olarak depolandığı bölgedir. Kısa süreli bellek çalışma belleği ile birlikte çalışarak hem duyuşsal girdi alanından hem de uzun süreli bellekten veri alır. Uzun süreli, diğer bir deyişle ikincil bellek ise daha uzun vadede zihinde tutulmasına gereksinim duyulan bilgiler için kullanılır. Kısa süreli bellekten bilgi alır (87,88). Uzun süreli bellek de semantik ve epizodik bellek olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Epizodik bellek bireysel yaşantıya dair bellek sistemi iken, semantik bellek kişinin genel bilgisini belirtir (88).

İçeriğe göre yapılan bellek sınıflandırmaları ise sözel ve görsel belleği içerir. Sözel bellek işitsel uyaranların, görsel bellek ise görsel uyaranların kaydedilmesi, depolanması ve çağrılabilmesine yönelik işlevleri kapsar.

2.2.3. Yürütücü işlevler

Genel olarak kişinin yeni durumlara adaptif yanıt verebilme, davranışlarını kontrol edebilme yeteneği olarak tanımlanır; organizasyon, motivasyon ve self regülasyon gibi bilişsel süreçleri kapsar (89–91). Yürütücü işlevler (Yİ) kişinin eylemi yapıp yapmayacağı ya da nasıl yapacağı ile ilişkili iken, genel bilişsel işlevler eylemin ne olduğu ve miktarı ile ilişkilidir (90). Bilişsel bozulmalar çoğu zaman daha özel işlevler ya da işlevsel alanları etkiler fakat yürütücü işlev bozulmaları daha globaldir ve davranışın planlama, organizasyon, performans gösterme gibi tüm alanlarında kendisini belli eder. İnhibisyonda azalma, duygulanımda dalgalanma, ya da küntleşme, irritabilite artışı, dikkati yöneltmekte zorluk gibi birtakım yürütücü işlev bozulmaları klinisyen olmayan gözlerce de ayırt edilebilirken; anergi, planlama güçlüğü, hedefe yönelik davranışları sürdürebilme gibi bazı yürütücü işlev bozuklukları klinisyenlerin yapılandırılmış görüşmeleri ile ayırt edilebilmektedir (90).

Yürütücü işlevler temel olarak daha önce de üzerinde çalışılmış, yapılandırılmış görüşmelerle ölçülebilen 3 önemli ana bileşen altında incelenebilir; bilişte esneklik, çalışma belleğini güncelleyebilme ve baskın cevabı inhibe edebilme (92–94). Bilişte esneklik, görevler arasında geçiş yapabilme, “shifting” olarak da anılır. Birden fazla görev ya da kural varlığında yorumlamada değişiklik yapabilme yetisidir. Çalışma belleğini güncelleyebilme tanımı görev sırasında yeni bilgileri gözlemleme ve algılamayı ve bu yeni bilgiler doğrultusunda çalışma belleğindeki artık işlevsel olmayan önceki bilgilerin yerini yeni ve daha işlevsel bilgilerin almasını içerir (92,94). İnhibisyon; baskın, ilk akla gelen cevapları ihtiyaç durumunda baskılayabilmek olarak tanımlanır (92,94).

2.2.4. İşlem Hızı

Bir bilişsel sürecin işlemlenebilme hızıdır. Bilişsel süreçlerin çoğu verilen sürelerde tamamlanabilmesi için yeterli bir işlem hızı gerektirir (90). İşlem hızının yaşam boyunca çocukluk ve ergenlikte artan, genç erişkinlikte zirveye ulaşan ve

sonrasında düşüğe geçen tipik bir seyri olduğu kabul edilir (95). Bilimsel çalışmalarda reaksiyon süresini değerlendirebilmek için farklı değişkenler tanımlanmıştır. Bu bağlamda tanımlanmış olan değişkenlerden birisi olan “karar verme hızı” orta derecede karmaşık düzeydeki testlerdeki yanıt süresidir. Bu düzeydeki testlerde zaman sınırı olmasa bile herkes hatasız tamamlayamayacağından sonuçlar katılımcıların karar verme hızlarına ek olarak bilişsel becerilerine de bağlıdır. “Algısal hız” ise zaman sınırı olmasa herkesin hatasız tamamlayabilmesinin mümkün olduğu düzeydeki görevlerdeki yanıt hızı olarak tanımlanır (96).

2.2.5. Sosyal Biliş

Karşılıklı sosyal etkileşim kurabilmek ve sürdürmek için gerekli olan bilişsel becerilerin tümü sosyal biliş kapsamına girer (97). Algılayabilme, yorum yapabilme, başka kişilerin niyeti, eğilimleri ve davranışlarını tespit edebilme bu becerilerin önde gelen örneklerindendir (98). Yüz ifadeleri, prozodi ve postür gibi komponentler kişinin karşısındaki insanın duyguları ya da niyetlerine yönelik çıkarım yapmasına yardımcı olur (99). Literatürde sosyal bilişin otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, demans ve prefrontal korteks hasarı olan vakalarda bozuk olduğu gösterilmiştir (99–103).

Yüz ifadelerinden kişilerin cinsiyeti, yaşı, duygudurumu ve niyeti hakkında çıkarım yapabilme önemli bir sosyal beceridir. Bu becerideki eksiklik ya da bozulmalar karşılıklı diyaloglarda yanlış anlaşılmalara ve sosyal işlevsellikte düşüğe sebep olabilir. Prozodi dilin kullanımında zamanlama, tonlama seyri, ritim gibi işitsel ayrıntılarını içerir; kelimelerin temel anlamlarının haricinde anlam içermelerini sağlar (99).

Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH), sosyal bilişe ait 5 çekirdek boyut tanımlamıştır; zihin kuramı, sosyal algılama, sosyal bilgi düzeyi, atıf yanlılığı ve duyu işleme. Kişinin karşısındakinin duygu ve düşüncelerini tahmin edebilme, anlamlandırabilme ve açıklayabilme yeteneği zihin kuramı olarak adlandırılır (104). Sosyal algı, kişinin diğer insanların özellikleri, nitelikleri, içsel durumlarını bilme ve bunun hakkında düşünme sürecinde sosyal ipuçlarından faydalanabilme kapasitesidir (105). Sosyal bilgi düzeyi kişinin içinde bulunduğu durumlardaki sosyal kurallar,

beklenmedik durumlardaki müdahaleleri, olası sonuçları öngörebilmesi gibi becerileri olarak tanımlanır (106).

2.2.6. Bipolar Bozuklukta Nörobiliş ve Sosyal Biliş

BB’de işlevselliği değerlendiren çalışmalar duygudurum semptomlarına ek olarak genetik, bozukluk ciddiyeti, stres düzeyi ve bilişsel bozulmanın işlevsellik üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (107). Bilişsel performans hastaların hem uzun hem de kısa vadedeki işlevselliği ile ilişkilendirilmiştir (108,109). Bora’nın 2017 yılındaki meta-analizinde BB-I hastalarının BB-II hastalarına kıyasla sözel bellek, işlem hızı, yürütücü işlev hızı ve doğruluğu alanlarında belirgin bozulma yaşadıkları, psikoz ve manik ataklarda bilişsel bozulmaların arttığı fakat gruplar arası farkların etki büyüklüğünün yüksek olmadığı belirtilmiştir. Psikotik özellikli BB, psikotik özelliği olmayan BB’ye kıyasla çoğu alanda daha fazla bozulma göstermiştir (110). Başka bir meta-analizde de BB-II’nin, sözel akıcılık ve görsel bellek dışındaki tüm alanlarda BB-I ile benzer oranlarda nörobilişsel bozulmaya sahip olduğu ortaya konmuştur (111). Bu meta-analiz aynı zamanda BB-II tanılı olgularda nörobilişsel bozulmanın remisyon dönemlerinde de devam ettiği sonucuna ulaşmıştır. 2015 tarihli, Bora ve Pantelis tarafından yapılan bir başka meta-analizde de ilk atak psikoz olgularının, ilk atak BB olgularına göre daha ağır düzeyde nörobilişsel bozukluk gösterdiği saptanmıştır (112). Ayrıca, bu çalışmada ilk atak BB tanılı olguların küçük-orta etki boyutunda nörobilişsel bozulmaya sahip olduğu ortaya konmuştur (112). Farklı psikiyatrik bozuklukların, nörobilişsel açıdan sağlıklı kontrollerden ayrıştığı ve kendi aralarında da farklılık gösterdiği geçmiş literatürde ortaya konmuştur (111,112). Ayrıca, BB kategorisi içerisinde de heterojenite olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur (113). Bora ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında, BB tanılı erişkin hastaların ve sağlıklı kontrollerin yürütücü işlevlerini latent sınıf analizi (“latent class analysis”) kullanarak sınıflandırmışlardır (114). Yaptıkları sınıf analizinde, nörobilişsel özellikler yönünden “iyi performans gösteren” sınıf, “ciddi bozulma gösteren” sınıf, “düşük performans ile korunmuş yanıt inhibisyonu olan” sınıf ve “düşük performans ve korunmuş mantık yürütme” olan sınıf şeklinde dört sınıf saptamışlardır (114). Hermens ve arkadaşlarının 2011 yılında küme analizi yaptıkları çalışmalarında farklı tanılara sahip depresif yakınmaları olan ergen ve genç

erişkinlerin üç küme oluşturduğunu saptamışlardır (21). Katılımcılar, “bellekte zayıflığı olanlar”, “bilişsel esneklikte bozulması olanlar” ve “tüm alanlardaki eksikliğin yanı sıra dikkat ve bellekte bozulma olanlar” şeklinde üç küme oluşturmuşlardır (21).

Bipolar ve ilişkili bozukluklarda nörobilişsel fonksiyonları kıyaslayan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi alanındaki çalışmalar oldukça kısıtlı miktardadır ve bu çalışmaların çoğunluğu sadece atak dönemlerini değerlendirmekte olup, remisyon dönemini değerlendirmemektedir. BB’li çocuk ve ergenler çeşitli bilişsel alanlarda bozulmalar gösterirler. En tutarlı sonuçlar sözel hafızadaki bozulma için bulunmuştur. Çocuk ve ergenlerdeki nörobilişsel bozulma seyri erişkin BB ile kıyaslandığında benzer bulunmuştur (115). Çocukluk ve ergenlikte duygudurum bozukluklarını inceleyen birçok araştırma, BB ve MDB tanısına sahip olgulardaki nörobilişsel etkilenebilirliği ortaya koymuştur (116,117). Elias ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları meta-analizlerinde BB tanılı gençlerde global bilişte (etki boyutu: 0.78), dikkatte (etki boyutu: 0.41-0.48), sözel bellek ve öğrenmede (etki boyutu: 0.89-0.90), işlem belleğinde (etki boyutu: 0.79-0.99) ve görsel bellekte (etki boyutu: 0.78) sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde bozulma saptamışlardır (117).

BB tanılı hastaların sağlıklı gruplara kıyasla daha az sosyal etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir (118). MacQueen ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir gözden geçirmede BB hastalarının %30-60’ının ataklar arası semptom olsa da olmasa da belirgin sosyal bozulma yaşadığı belirtilmiştir. Bu bozulmalarla en sık ilişkilendirilen faktör ise hastalardaki depresif ataklar ya da subsendromal depresif semptom varlığı olmuştur (119). Duygudurum bozukluklarında sosyal bilişle ilgili çalışmalar kısıtlı sayıda ve farklı sonuçlar içermektedir. Bora ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında hem ötimik hem de atak dönemlerinde zihin kuramı becerilerinde bozulma tariflenmiştir (110,120). Yine Bora ve arkadaşları akut ataklarda daha belirgin olmak üzere yatışma evresindeki ve subsendromal hastalarda da zihin kuramı becerilerinde bozulma tariflemiştir (114). Yatışma dönemindeki zihin kuramı becerileri bozuk olan hastaların rekürrens için riskli ve 1 yıllık yatışmalarından sonra dahi hala sosyal işlevsellerinin düşük olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (121,122). Yine Lahera ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcılar yüksek işlevli ve

düşük işlevli olarak 2 gruba ayrılmış, düşük işlevli gruptaki ötimik hastaların hem sözel hem de sözel olmayan testlerde daha fazla bilişsel bozulma gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu bozulmanın özellikle duyu işleme alanında olduğu, zihin kuramı alanında literatürdeki tutarsız sonuçların yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (121). BB'deki duyu düzenleme güçlüğünde duyu işlemlemedeki bozulmaların ve atıf yanlılığının rol oynayabileceği düşünülmektedir (123). 2019 yılında BB ile sağlıklı grubu kıyaslayan bir çalışmada hastalarda belirgin olarak daha düşük duygusal zeka puanları ve duyu algılama becerileri gözlemlenmiş, bu farkta düşük zeka puanı, erkek cinsiyeti, ailede duygudurum bozukluğu öyküsü ve yürütücü işlev bozulmalarının baskın rol oynadığı belirtilmiştir (123).

2.3. HİPOTEZLER

- 1- Sosyal biliş manik atak dönemindeki olgularda remisyon dönemindeki olgulara göre anlamlı düzeyde bozulma göstermektedir.
- 2- Yürütücü işlevler manik atak dönemindeki olgularda remisyon dönemindeki olgulara göre daha fazla bozulma göstermektedir.
- 3- Spesifik olarak işlem belleği atak sırasında tüm bilişsel fonksiyonlar arasında en yüksek düzeyde bozulmayı göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Bu çalışma, DSM-5'e göre Bipolar-I Bozukluk ve Bipolar-II Bozukluk tanısı olan hastaların manik atak ile iyileşme dönemlerini; manik ataktaki hastalarla iyileşme dönemindeki hastaları ve sağlıklı bir kontrol grubunu nöropsikolojik işlevler ve zihin kuramı becerileri açısından karşılaştıran bir karma desenli çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Çalışmanın TUEK onayı T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 31.08.2021 tarihinde 537 protokol numarası ile alınmıştır (EK-1).

Çalışmanın etik kurul onayı T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.09.2021 tarihinde 421 protokol numarası ile alınmıştır (EK-2).

3.3. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Çalışmada toplam iki olgu grubu ve bir sağlıklı kontrol grubu bulunmaktadır. Çalışma örneklemini İstanbul S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Hastalıkları kliniğinde takipli Bipolar-I Bozukluk ve Bipolar-II Bozukluk manik atak ve remisyon tanılarını içeren olgu gruplarını ve epidemiyolojik alandan hastane panolarına asılmış ilanlar aracılığı ile ulaşılan sağlıklı kontrol grubunu içermektedir. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan gönüllüler, yaş ve cinsiyet yönünden olgu gruplarıyla eşleştirilmiştir.

3.4. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

3.4.1. Bipolar Bozukluk Olgularının Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bipolar Bozukluklar atak grubu: Bu grupta, 12-18 yaş arasındaki olgular seçilmiştir. DSM-5'e göre bipolar-I ya da bipolar-II bozukluk tanılarını karşılayan olgular BB

atak grubunu oluşturmuştur. Yapılacak görüşmelere ve testlere uyum sağlayabiliyor olması bu grup için dahil edilme kriterlerini oluşturmuştur.

Bipolar Bozukluklar remisyon grubu: Bu grupta ise 12-18 yaş arasında DSM-5'teki tam remisyon tanımına göre son 2-6 ay boyunca remisyonunda olan ve ilaçlarında doz artırımını gereksinimi duymayan hastalar değerlendirilmiştir. Görüşme sırasında manik, hipomanik veya depresif atak kriterlerini DSM-5'e göre karşılamıyor olanlar bu grupta yer almıştır. ÇDDÖ skoru 28'in altında ve YMDÖ skoru 7'nin altında olan hastalar dahil edilmiştir. Bu gruba bipolar manik atak grubundaki olgular remisyon dönemine girdikten sonra, klinik takipte remisyonu sürdürmeleri sonrası da dahil edilmiştir.

3.4.2. Sağlıklı Kontrol Grubu için çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Katılımcılara ve bakım verenlere çalışma hakkında ve kullanılan gereçler hakkında bilgi verilip aydınlatılmış onam alınmış olması
- 2- Herhangi bir psikiyatrik bozukluk kriterlerini karşılamayan gönüllü 30 sağlıklı birey.

3.4.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

3.4.3.1. Bipolar bozukluğu olan olguların dışlama kriterleri:

- 1- Bipolar Bozukluğun genel tıbbi duruma bağlı olması
- 2-  ocukta ve bakım verende klinik görüşme sırasında sorulan soruları anlayıp, cevap vermeye engel olacak zihinsel geriliğin olması
- 3-  ocukta karşılıklı iletişimi önemli ölçüde engelleyecek otizm spektrum bozukluğu varlığı
- 4- Hastada ciddi nörolojik bozukluk  yk s 
- 5- Bilinç kaybıyla sonuçlanan kafa travması öyküsü
- 6- şizofreni tanısını DSM-5'e göre karşılıyor olması

3.4.3.2. Sağlıklı kontrol grubunun dışlama kriterleri:

- 1- Katılımcının veya bakım verenlere çalışmaya katılmak istememesi veya yazılı onam vermemesi
- 2- Psikiyatrik tanı, tedavi veya takip öyküsünün olması
- 3- Çocukta ve bakım verende klinik görüşme sırasında sorulan soruları anlayıp, cevap vermeye engel olacak zihinsel geriliğin olması
- 4- Hastada ciddi nörolojik bozukluk öyküsü
- 5- Bilinç kaybıyla sonuçlanan kafa travması öyküsü
- 6- Herhangi bir bozukluk tanısını DSM-5'e göre karşılıyor olması

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.5.1. Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

Aydınlatılmış onam formu, olgu ve sağlıklı kontrol grubunda çalışmada yapılacak görüşmeler ve nörobilişsel testlerle ilgili ayrıntılı bilgi vermektedir (EK-3). Çalışma ile ilgili bilgiler anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak için gönüllü olunması durumunda doldurulan ve imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

3.5.2. Sosyodemografik Veri Formu (EK-4)

Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş, hastaların doğum tarihi, cinsiyet, aile yapısı, eğitim düzeyi, premorbid işlevsellik durumu, özgeçmiş, soygeçmiş, görüşme sırasında kullanılmakta olan ilaç tedavileri, hastane yatışları, travma öyküsü, BB'nin ilk belirtilerinin ne zaman başladığı, atak ve remisyon geçmişini değerlendirmek için kullanılan bir form olup görüşmeci tarafından doldurulmuştur.

3.5.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği-Şiddet (KGİ-Ş)

1976 yılında Guy ve arkadaşları tarafından Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health, NIMH) destekli klinik çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası klinisyenin hastanın seyrine yönelik kısa değerlendirmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiştir (124). Psikopatolojinin o sıradaki şiddeti ve tedavinin

başlangıcından itibaren görülen değişiklik 1'den 7'ye puanlandırılır. Yan etkiler ise 1-4 puan arasında ölçüm üzerinden değerlendirilir. 2019 yılında Turan ve arkadaşlarının ergen olgularla yapılan çalışmasında Türkçe olarak kullanılmıştır (125).

3.5.4. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ-R)

Poznanski ve arkadaşları tarafından 1996 yılında düzenlenen ÇDDÖ-R, çocuk ve ergenlerdeki depresyonun şiddetinin ölçümü ve depresif semptomlardaki değişimi monitörize etmek amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır. Esasen 6-12 yaş arası çocuklar için geliştirilmiştir (126). Fakat ergenlerde de kullanılabilir, ergen yaş gurubunda kullanımına yönelik geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Mayes ve arkadaşları Tarafından 2010 yılında yapılmıştır (126). Okul işlevselliği, anhedoni, sosyal içe çekilme, uyku bozukluğu, iştahta bozulma, aşırı yorgunluk, fiziksel yakınmalar, irritabilite, aşırı suçluluk duyma, düşük özgüven, depresif duygular, morbid düşünce, özkıyım düşünceleri ve aşırı ağlama olarak sıralanan ilk 14 kriter çocuk ve ebeveynle yapılan görüşmelerde 1'den 7'ye kadar puanlandırılır; depresif yüz afekti, cansız konuşma ve hipoaktivite ise klinisyenin mevcut görüşmedeki gözlemlerine dayalı olarak klinisyen tarafından yine 1'den 7'ye kadar artan şiddetleri belirtecek şekilde puanlandırılır. Ölçeğe ait Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Alşen ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılmıştır (127).

3.5.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Klinisyen tarafından uygulanan, Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş 11 soruluk bir ölçektir (128). Ölçek; yükselmiş duygudurum, hareket ve enerjide artış, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü alt gruplarını içermektedir. Çocuk ve ergenlerdeki geçerlilik ve güvenilirliği Youngstrom ve arkadaşları tarafından yapılmış olup (129), Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması 2002 yılında Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (130).

3.5.6. Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği (CGAS)

Erişkinler için geliştirilmiş olan Genel Değerlendirme Ölçeği'nin 1983'te Shaffer ve arkadaşları tarafından çocuklara yönelik uyarlanması ile oluşturulmuştur (131). Belirli bir zaman diliminde çocuk veya ergenin işlevselliğini en bozulmuş haliyle 1, en sağlıklı 100 puan olacak şekilde 10 bölümde değerlendirir. 2019 yılında Turan ve arkadaşlarının ergen olgularla yapılan çalışmasında Türkçe olarak kullanılmıştır (125).

3.5.7. Premorbid Uyum Ölçeği (PAS)

Kişinin hastalık öncesi işlevselliğini gelişimsel bir bakış açısıyla ölçmek amacıyla oluşturulmuş bir ölçektir (132). Sosyallik ve çekilme, akran ilişkileri, okul başarısı ve okula uyum başlıkları altında gelişimin 4 basamağını kişinin çocukluk (11 yaş öncesi), erken ergenlik (12-15 yaş arası), geç ergenlik (16-18 yaş arası) ve erişkinlik olmak üzere gelişimin 4 ayrı döneminde değerlendirir (132,133). Her başlıkta 0-6 aralığında açıklayıcı cümlelerin eşlik ettiği puanlamalar bulunmakta olup “0” en sağlıklı ucu, “6” ise en az sağlıklı ucu temsil eder, yani kişinin PAS puanı arttıkça bu daha düşük bir işlevselliğe işaret eder (132,134). Bu çalışmada ölçeğin ergenlik dönemiyle ilgili olan bölümleri Sosyodemografik Veri Formu içerisinde yer almıştır.

Olguların premorbid dönemlerini değerlendirmek amacıyla daha öncesinde birtakım farklı ölçekler oluşturulmuştur, bunun ilk örneği Elgin Prognoz Ölçeği olup takip eden yıllarda Phillips ve Gittelman-Klein da katkıda bulunmuştur, Premorbid Uyum Ölçeği bu ölçeklerin derlenmesiyle 1982 yılında Cannon-Spoor ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir (133). Sağlam ve arkadaşlarının 2022 tarihli çalışmasında çocuk ve ergen popülasyonunda Türkçe olarak uygulanmıştır (135).

3.5.8. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY)

Geçmişte çocukların ruhsal değerlendirmesi, ergenlik öncesi çocukların semptomları hakkında yeterli bilgi verebilecek biliş düzeyine sahip olmadıkları inancıyla aile, sosyal ve okul işlevselliğine yönelik aile ve öğretmeninden alınan bilgiler ve “oyun görüşmesi” ile sınırlı olmuş, semptomatik değerlendirmeyi içermemiştir. Alandaki gelişmeler sonrasında Chambers ve arkadaşları tarafından

1985 yılında erişkinlere yönelik olan “Majör Depresif Bozukluklar için Araştırma Tanı Ölçütleri”nden yola çıkılarak yarı yapılandırılmış bir form olan “Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi” oluşturulmuş, güvenilirliği gösterilmiştir (136). 1996’da Kaufmann ve arkadaşları tarafından kişinin psikiyatrik özgeçmişine yönelik bilgileri; Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Tik Bozuklukları, Travma Sonrası Stres Bozukluğu gibi birtakım bozukluklara dair sorgulamalar eklenmiş, puanlamalarında düzenlemeler yapılmış ve DSM-IV’e göre düzenlemeler yapılarak “Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli” oluşturulmuştur (137). Çizelgenin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır (138). 2013 yılında DSM-5’in hazırlanmasının ardından(3) yeniden DSM-5 tanılarına göre organize edilmiş, yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu, tıknırcasına yeme bozukluğu, seçici konuşmazlık ve otizm spektrum bozuklukları da dahil edilmiştir, bu versiyonun Türkçe uyarlaması olan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-T’nin (ÇDŞG-ŞYDSM-5-T) geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2019 yılında Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (139).

Çizelgede geçmiş ve şu anda bulunabilecek 23 farklı bozukluğa yönelik olarak çocuktan ve ebeveynden bilgi edinilip klinik gözlem ile kombine edilmektedir, tarama aşamasında her hastalığın temel belirtileri için 0-3 puan arası puanlandırma yapılmaktadır. Herhangi bir belirtinin 3 puan olarak belirtilmesi halinde bahsi geçen psikopatolojiye yönelik ek sorular yöneltilmektedir. Son olarak da çizelgenin sonunda sosyal, aile ve okul işlevselliği ve hastane yatışına dair puanlama yapılmaktadır (138,139).

3.5.9. Nörobilişsel Testler ve Sosyal Bilişin Ölçülmesi

Tüm hastalara araştırmacı tarafından bilişsel işlevler ve sosyal bilişi değerlendirmek amacı ile nöropsikolojik ve zihin kuramı testleri uygulanmıştır.

- a) Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)
- b) Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)
- c) Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test)

- d) Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi (Controlled Word Association Test)
- e) Kategorik Akıcılık Testi
- f) İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)
- g) Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test)
- h) Stroop Testi
- i) İz Sürme Testi (Trail Making Test A-B)
- j) Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Test-Reading The Mind In The Eyes Test)
- k) Gaf testi (Faux Pas)
- l) Premorbid IQ
- m) Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)
- n) Sürekli Performans Testi (Continuous Performance Task)

3.5.9.1. Rey işitsel sözel öğrenme testi:

Bu test öğrenme ve hafızayı ölçmeyi amaçlar (140). On beş kelimedden oluşan kelime listesi beş kez tekrarlanarak her tekrarda hastanın ne kadar kelimeyi hatırlayabildiği kaydedilir. Sonrasında ikinci bir kelime listesi okunup yine kişinin hem bu listeden hem de bu listenin ardından ilk okunan listeden ne kadar hatırladığı gözden geçirilir, 20 dakika sonrasında yine aynı listeden ne kadar hatırlandığına bakılarak uzun süreli hafıza değerlendirilir. Türkçe yapı geçerliliği çalışması Can ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (141).

3.5.9.2. Sayı dizisi testi:

WISC-R'nin sözel alt testlerinden olan sayı dizisi testinde, kişinin testi yapan kişi tarafından saniyede bir rakam olarak söylediği rakamları testin ilk bölümünde aynı sıralı şekilde, ikinci bölümünde ise tam tersi şekilde tekrarlaması istenir. Kişinin ayrı ayrı bölümlerdeki doğru tekrarlamalarının sayısı ve bu sayıların toplam puanı değerlendirilir. Kişinin dikkat düzeyini ölçer (142,143). Testin ülkemizdeki standardizasyon çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (144).

3.5.9.3. Sayı sembolleri testi:

WISC-R'in performans alt testlerinden olan Sayı sembolleri testinde, 1'den 9'a kadar rakamlar birer geometrik sembol ile eşleştirilmiş halde verilir. Eşleştirmelerin altında üst kutucukta rakam, alt kutucukta boşluk olacak şekilde 100 çift kare bulunur. İlk birkaç karede alıştırma kutularını doldurmasının ardından çocuktan 120 saniye içerisinde olabildiğince hızlı bir şekilde, rastgele dizili rakamların altında eşleştirmesi gereken sembolleri sırasıyla işaretlemesi istenir (145,146). Süre bitiminde doğru yerleştirilen sembol sayısına göre puanlandırılır. Dikkat, sıralama, görsel-motor koordinasyon, yönerge takibi, yazım hızı ve doğruluğu, psikomotor hız ve kısa süreli hafızayı ölçer. Collaer ve Evans tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (146). Sağlam ve arkadaşlarının 2022 tarihli çalışmasında çocuk ve ergen popülasyonunda Türkçe olarak uygulanmıştır (135).

3.5.9.4. Kontrollü sözcük çağrışım testi (sözel akıcılık testi):

Kelime çağrışım testleri kişinin kelime arama ve geri çağırma becerilerini ölçer (147). Baş harfe dayalı olan kelime çağrışım testlerinde kişiden 60 saniye içinde verilen harf ile başlayan, özel isim olmayan ve ortak kökten farklı eklerle türetilmemiş mümkün olduğunca çok kelime geri çağırması istenir (147,148). Kişinin toplam hatırlayabildiği kelime sayısı değerlendirilir. Genel dil becerilerini, dikkati ve bilgiyi işlemleyebilme hızını ölçer (149). Testin orijinal versiyonunda F, A, S harfleri kullanılmakla birlikte Türkçe standardizasyonunda K, A ve S harfleri kullanılmıştır (149).

3.5.9.5. Kategorik akıcılık testi:

Verbal akıcılığı ölçen bir diğer test olan kategorik akıcılık testinde kişinin 60 saniye içerisinde belirli bir kategoriye ait ne kadar kelime hatırladığı ölçülür. Kişinin çağırabildiği toplam kelime ve perseverasyonları değerlendirilmiştir. En sık hayvanlar kullanılmakla birlikte başka kategoriler de değerlendirilebilmektedir (147–149). Semantik bellek ve yürütücü işlevlere dair değerlendirme sağlar (149). Sağlam ve arkadaşlarının 2022 tarihli çalışmasında çocuk ve ergen popülasyonunda Türkçe olarak uygulanmıştır (135).

3.5.9.6. İşitsel üçlü sessiz harf sıralaması:

“Peterson-Brown Tekniği” olarak da bilinen bu testin amacı kısa süreli hafıza, bölünmüş dikkat ve işlem belleğini değerlendirmektir (150). Hastaya üçlü harf dizisi söylenmesinin ardından söylenen sayıdan 3-9 ya da 18 saniyelik aralık boyunca geriye doğru sayması istenir, sonrasında üçlü harf dizisinin hatırlanması istenir, doğru hatırlanan harf sayısı değerlendirmeye alınır. 1958’de Brown tarafından geliştirilen test sonrasında sık sık güncellenmiştir (151,152). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Anıl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (150).

3.5.9.7. Görsel kopyalama testi:

Wechsler Hafıza Testinin görsel hafızayı ölçmeye yönelik olan bu alt testinde (153,154), hastaya 4 farklı çizim ilk 3’ü 10’ar saniye, sonuncu resim 15 saniye boyunca gösterilip her gösterimin ardından hatırlanan şekilde çizmesi istenir. 20 dakika sonrasında resimler yeniden gösterilmeden, hatırlandığı ölçüde tekrar çizilmesi istenir. Sağlam ve arkadaşlarının 2022 tarihli çalışmasında çocuk ve ergen popülasyonunda Türkçe olarak uygulanmıştır (135).

3.5.9.8. Stroop testi:

Yürütücü işlevler, seçici dikkat ve bilişsel esnekliği değerlendirmek amacıyla 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir (155,156). Bahsi geçen yürütücü işlevler planlayabilme, odağı yönlendirebilme ve sürdürebilme, reaksiyon ketleyebilme, organizasyon, problem çözebilmeyi içerir; frontal lob aktivitesine yönelik fikir vermektedir (157).

Test 3 kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda kırmızı, yeşil ve mavi renkteki 60 adet kutunun renklerinin sırasıyla sayılması istenir. İkinci kısımda renk isimleri ile renkleri uyumsuz olan 60 kelimenin renk isimleri okutulur, son olarak 3. kısımda bu sefer aynı listenin içeriğindeki kelimelerin renklerinin sayılması istenir.

Çok sayıda farklı versiyonu geliştirilmiştir, nörobilişsel değerlendirmede sık tercih edilmektedir (158). Ülkemizde Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNÖT) Bataryası kapsamında oluşturulmuş olan TBAG formu kullanılmaktadır. Standardizasyon çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (157).

3.5.9.9. İz sürme testi:

İşlem hızı, sıralayabilme ve bilişte esnekliği ölçtüğü düşünülen bu testin A bölümünde kişinin 1’den 25’e kadar numaralandırılmış daireleri sırasıyla kalem ile birleştirmesi istenir. İST-B bölümünde ise sayılar ve harfler toplam 25 tane dairenin sayı-harf-sayı-harf sıralaması ile sırasıyla birleştirilmesi, hata yaptığında görüşmeci tarafından son doğru yaptığı daireye yönlendirilerek kaldığı yerden devam etmesi istenir. İki bölümde de kişinin testi tamamlama süresi ve hata sayısı değerlendirilir. Amerikan ordusu bireysel test bataryasından uyarlanmış olup (159) güncel halini Halstead- Reitan Nöropsikiyatrik Bataryası’nda almıştır (160,161). Uzgan ve arkadaşlarının erişkin popülasyonla yapılan 2021 tarihli çalışmasında Türkçe olarak kullanılmıştır (162).

3.5.9.10. Gözlerden zihin okuma testi- çocuk formu:

Zihin kuramı kısaca kişinin karşısındakinin duygu ve düşüncelerini tahmin edebilme, anlamlandırabilme ve açıklayabilme yeteneği olarak tanımlanır (163). Baron- Cohen ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olan “Gözlerden Zihin Okuma Testi” ya da “Gözler Testi”nde zihin kuramı becerileri ölçülmeye çalışılır (164). 2001 yılında yine Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından test revize edilmiş, çocuk formu eklenmiştir (104,163). Çocuk formunun Türkçe çevirisi ve geçerlilik güvenirlik çalışması Girli tarafından yapılmıştır (165). Testin çocuk formunda farklı kişilere ait, siyah-beyaz, 28 adet göz ve göz çevresi fotoğrafı sırayla hastaya gösterilir. Her bir fotoğrafta gösterilen gözlerin hangi duyguyu yansıttığının verilen 4 seçenek arasından seçilmesi istenir. Çalışmamızda doğru cevap sayısı dikkate alınmıştır.

3.5.9.11. Gaf testi:

İleri düzey zihin kuramının önemli kompleks komponentleri ima, ironi, kandırmanın yanı sıra gaf ayırt edebilme olarak tanımlanmış olup (166–168), bu becerinin ölçümüne yönelik Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından Gaf Testi (Faux-Pas) oluşturulmuştur (169). Testte 10 adet gaf içeren hikaye ve 10 adet içinde gaf bulunmayan kontrol hikayesi bulunmaktadır, her hikaye testi uygulayan kişi tarafından sesli şekilde okunduktan sonra bahsi geçen hikayede herhangi bir gafın bulunup

bulunmadığına dair bir soru, eğer var ise gafın hangi cümle olduğu, hikayeye dair bir anlama sorusu ve mevcut hikayedeki gafa dair bir niyet sorusu sorulur. Hastanın verdiği doğru cevaplara göre puanlandırma yapılır. Çalışmamızda sadece gaf hikayeleri kullanılmıştır. Testin Türkçe çevirisi ve geçerlilik güvenirliğine dair çalışma 2020 yılında Şahin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (168).

3.5.9.12. Premorbid işlevsellik ve kristalize zekâ:

Cattel ve Horn zekâ işlevlerini akışkan zeka ve kristalize zeka olarak ikiye ayırmış olup, güncel yeni bilgilere yönelik kullanılmakta olan alan akışkan zeka; öğrenilmiş, yerleşmiş bilgi içeriğine dair zeka ise kristalize zeka olarak tanımlanmıştır (170). Horn ve arkadaşları tarafından 1976'da yapılan bir çalışmada WAIS sözel alt testlerinin kristalize zekaya dair, performans alt testlerinin ise akışkan zekaya dair bilgi verebileceği öne sürülmüştür (115,170). Çalışmamızda kristalize zekanın ve bu sebeple de premorbid işlevselliğin prediksyonuna yönelik olarak Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği – Gözden Geçirilmiş Formu'nun (Wechsler Intelligence Scale for Children Revised, WISC-R) ve Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği'nin (Wechsler Adult Intelligence Scale) sözel alt testlerinden birisi olan Genel Bilgi testleri kullanılmıştır. Genel bilgi alt testinde hastaya net, sözel yanıtları olan kısa sorular yöneltilir (145). Doğru cevap sayısı ile elde edilen standardize edilmiş puanlar, premorbid IQ puanlarının karşılaştırılmasında ve diğer nörobilişsel test sonuçlarının düzeltilmesinde kullanılmıştır.

Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği 6 yaş- 16yaş 6 ay aralığında uygulanmaktadır. Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği ise 16yaş 3 ay üstünde uygulanabilmektedir. Wechsler testleri ilk olarak 1939'da erişkin zeka testi olarak oluşturulmuş, zaman içinde düzenli olarak güncellemelere uğrayarak 1974'te revize formu oluşturulmuştur. Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği 1955'te oluşturulduktan sonra 1981'de revize formu düzenlenmiştir (145,171–173). Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği'nin gözden geçirilmiş formunun Türkçe standardizasyonu Sezgin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (174).

3.5.9.13. Wisconsin kart eşleme testi:

Ön planda planlama ve davranış organizasyonu olmak üzere yürütücü işlevlere ve bu alandaki bozulmalara yönelik değerlendirme yapmayı amaçlar. Testin içeriğinde kişi formatı anlayabilmeli ve değişikliklere uyum sağlayabilmelidir (175). Testte farklı geometrik şekil, renk ve sayılar ve bunların birbirinden farklı kombinasyonlarını içeren 128 kart sırayla kişinin karşısına getirilir. 4 adet kart kişinin önünde sabit bulunur. Kişiye desteden bir kart gösterilerek bu kartın 4 adet karttan hangisi ile eşleştirileceği sorulur, testte alınan “DOĞRU” ya da “YANLIŞ” şeklinde cevaplara göre kişinin kartları rengi, sayısı ya da geometrik şekle dayalı olarak hangi kurala göre eşleştireceğini kendisinin bulması istenir. Kişi bu görevi çözüp belirli bir doğru sayısına ulaştığında eşleştirme kuralı kendiliğinden değişir ve test uygulanan kişinin bunu fark etmesi ve yeni kurala uyum göstermesi beklenir. İlk olarak 1948’de Grant ve Berg tarafından oluşturulmuş olup 1993’te Heaton ve arkadaşları tarafından ilk bilgisayarlı versiyonu yapılmıştır (175). Türkiye’de Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNOT) Bataryası kapsamında geçerlilik güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (144).

3.5.9.14. Sürekli performans testi:

Sürekli Performans Testi çocuklar ve yetişkinlerde sürdürülen dikkati ölçme amacıyla kullanılmıştır (176). Bu testte kişiden bilgisayar ekranında sıralaması ve sıklığı düzensiz şekilde yaklaşık 40-200 ms gibi kısa bir süreyle karşısına çıkan her harften sonra boşluk (space) tuşuna basmaları, “X” harfini görünce basmamaları istenir. Harften sonra basamama omisyon hatası ve hedef harf görülmesine rağmen basma komisyon hatası olarak değerlendirilir. Omisyon hatalarının dikkat problemleri, komisyon hatalarının ise dürtüsellik lehine yorumlanabileceği bildirilmiştir (176,177). Testin bilgisayar uyarlamasını Zaimoğlu ve arkadaşları (1995) gerçekleştirmiştir. Test yaklaşık 14 dakika sürmektedir.

3.6. Verilerin istatistiksel analizi:

Sağlıklı kontrollerin ortalama ve standart sapmaları kullanılarak tüm nörobilişsel veriler sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, basıklık, çarpıklık değerleri ile belirlenmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama (ort), standart sapma (SS) değerleri ile sunulmuştur. Normal dağılıma uymayan İST-A ve ST- Kelime rengi söyleme sonuçlarını parametrik testlerle analiz etmek için, bu

veriler logaritmik dönüşüm ile normal dağılıma çevrilmiştir. Bir testi bilişsel yetersizlik nedeniyle tamamlayamayan olguların puanları, testi tamamlayabilmiş olan en düşük performansı gösteren olgunun puanı ile eşdeğer hesaplanmıştır. Sosyodemografik karakteristikler ve hastalık karakteristikleri ile ilgili sürekli değişkenlerde çoklu gruplar arasında ANOVA varyans analizi kullanılmıştır. Post-hoc analizlerde tip I hata oranını azaltmak için Bonferroni yöntemi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin, post-hoc analizlerinde Bonferroni düzeltmeli ki-kare testi kullanılmıştır.

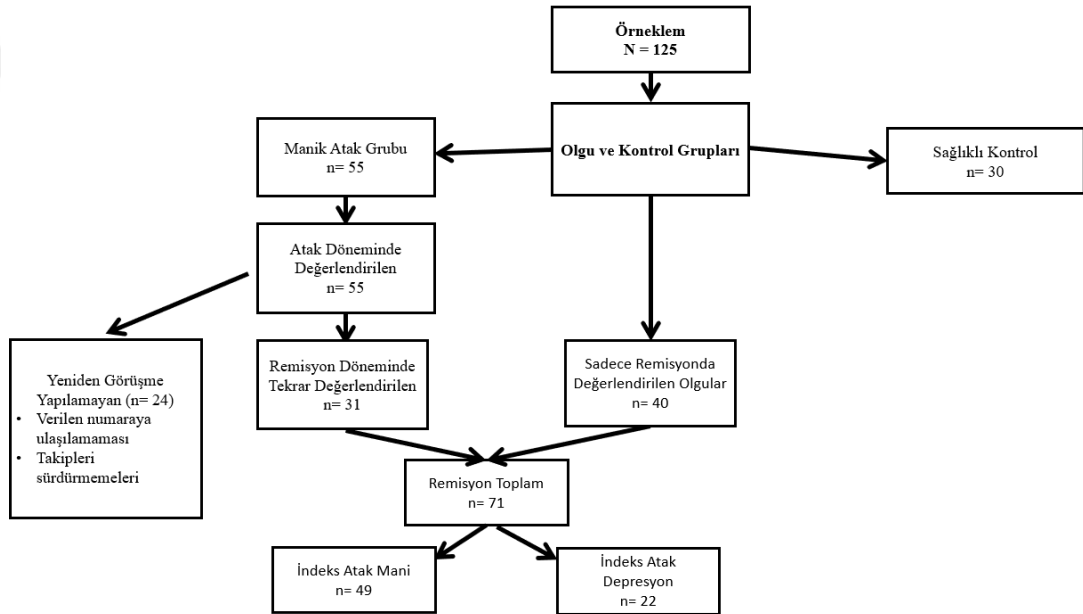
Nörobilişsel testler gruplar arasında karşılaştırılırken, yaş ve olgunun eğitim süresine göre kontrol edilmiş ANCOVA varyans analizi kullanılmıştır. Nörobilişsel testler için yapılan ek analizler için temel bileşen analizi kullanılmıştır.

Temel bileşen analizi nörobilişsel testlerin faktör skorlarının da elde edilmesini sağlar. Tüm testlerin tek bir faktörde toplandığı ikinci bir model, tüm varyansın yaklaşık yarısının açıklandığı global biliş skorlarının hesaplanması için oluşturulmuştur. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS 26.0 programından yararlanılmıştır. Tüm analizlerin sonuçlarında p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza DSM-5'e göre BB-I ve BB-II tanısı alan 95 hasta ve 30 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Sağlıklı bireyler örneklemle benzer yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzeyde olup çocuk ve ergen psikiyatrisi başvurusu olmayan bireyler arasından seçilip dahil edilmiştir.

Çalışma örneklemini; manik atak ve remisyon grubu olarak iki gruba ayırmıştır. Manik atak grubunda 55; remisyon grubunda 40 olgu bulunmakta olup 31 olgu hem atak hem de remisyonunda iken ayrı ayrı değerlendirilmiştir.



Şekil 1: Örneklem Şeması

4.1. ÖRNEKLEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1. Sosyal ve Demografik Değişkenler

Çalışma örneklemine ait sosyal ve demografik değişkenler Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya tüm katılanların yaş ortalaması (ort.) ve standart sapması (SS) 16.7 ± 1.6 yıl olarak saptanmıştır. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları MA için 16.5 ± 1.4 yıl, RG için 17.4 ± 1.2 yıl ve sağlıklı kontrol grubu için 16.0 ± 2.1 yıl olup, aralarında remisyon olguları diğer iki gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha büyük yaş ortalamasına sahiptir. Cinsiyetler açısından incelendiğinde tüm

örneklemin %49.6'sı kız cinsiyette olup, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. (Sırasıyla MA %43.6, RG %55.0 ve SK %53.3; $p=0.493$) Eğitim düzeyleri açısından incelendiğinde tüm katılımcıların sınıf-yıl ortalaması (ort.) ve standart sapması (SS) 9.8 ± 1.8 , MA grubunun 9.4 ± 1.9 yıl, RG için 10.5 ± 1.4 yıl ve SK için 9.5 ± 1.8 yıl olup, aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p=0.012$; $RG > MA$, $RG = SK$, $MA = SK$). Çalışmaya katılanların el dominansları değerlendirildiğinde sağ elini kullananlar MA'da %94.5, RG'de %92.5 ve SK'de %86.7 bulunmuş olup anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.436$). Ebeveyn eğitim durumları açısından gruplar değerlendirildiğinde anne eğitim düzeyi sınıf-yıl ortalaması (ort.) ve standart sapması (SS) MA grubunda 6.6 ± 4.4 yıl; RG'de 5.6 ± 3.8 yıl ve SK'de 9.8 ± 4.3 yıl ($p < 0.001$); baba eğitim düzeyi MA grubunda 8.1 ± 3.9 yıl; RG'de 6.9 ± 3.0 yıl ve SK'de 10.8 ± 3.7 yıl ($p < 0.001$) olarak gözlemlenmiştir, gruplar arasında $SK > MA = RG$ şeklinde anlamlı fark mevcuttur. Çalışma grupları güncel sigara tüketme oranlarına göre kıyaslandığında, katılımcıların MA'da %32.7, RG'de %20 ve kontrol grubunda %23.3 sigara kullanım oranları bildirilmektedir ($p=0.263$). Alkol tüketimi gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir (MA için %14.5, RG için %10.0, kontrol grubu için %13.3, $p=0.803$). Madde kullanımına bakıldığında katılımcılar arasında madde kullanımı bakımından anlamlı fark mevcuttur ($p=0.017$). Olgu grupları ve sağlıklı kontrollerin premorbid uyumunu değerlendirmeyi amaçlayan PAS Total skorları MA olgularında 7.7 ± 4.4 , RG olgularında 6.1 ± 3.3 , SK'de ise 4.8 ± 3.5 bulunmuş ($p=0.003$), yapılan post hoc analizinde skorların sıralaması $MA = RG$, $MA > SK$, $RG = SK$ olarak gözlenmiştir. Çalışmaya katılan grupların yaşlarına göre WISC-R ya da WAIS genel bilgi testlerinden elde edilen ham puanlarının yaşlarına göre standardizasyonundan elde edilen Standart Zeka Puanları MA grubu için 7.5 ± 2.8 , RG grubu için 7.9 ± 3.1 ve SK grubunda 10.4 ± 2.9 bulunmuş olup gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$, $SK > MA = RG$).

Tablo 1: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	MA, n= 55	RG, n= 40	SK, n=30	F/x ²	p
Yaş, yıl, ort ± SS	16.5 ± 1.4	17.4 ± 1.2	16.0±2.1	32.3	0.002*
Cinsiyet, n (%)				1.4	0.493
Kız	24 (43.6)	22 (55.0)	16 (53.3)		
Erkek	31 (56.4)	18 (45.0)	14 (46.7)		
Eğitim, yıl, ort ± SS	9.4 ± 1.9	10.5 ± 1.4	9.5±1.8	4.6	0.012**
El dominansı, n (%)				1.7	0.437
Sağ el dominansı	52 (94.5)	37 (92.5)	26 (86.7)		
Sol el dominansı	3 (5.5)	3 (7.5)	4 (13.3)		
Anne eğitimi, yıl, ort ± SS	6.6 ± 4.4	5.6 ± 3.8	9.8±4.3	8.6	<0.001***
Baba eğitimi, yıl, ort ± SS	8.1 ± 3.9	6.9 ± 3.0	10.8±3.7	10.8	<0.001***
Sigara kullanımı, n (%)	18 (32.7)	8 (20.0)	7 (23.3)	5.3	0.263
Alkol kullanımı, n (%)	8 (14.5)	4 (10.0)	4 (13.3)	0.4	0.803
Madde Kullanımı, n (%)	8 (14.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	8.1	0.017
Total PAS, ort ± SS	7.7 ± 4.4	6.1 ± 3.3	4.8±3.5	6.1	0.003****
Genel bilgi, ort ± SS					
Standart zeka puanı	7.5 ± 2.8	7.9 ± 3.1	10.4±2.9	10.3	<0.001***

*RG>MA=SK

**RG>MA, RG=SK, MA=SK

***SK>MA=RG

****MA=RG, MA>SK, RG=SK

Not: F, ANOVA testi; MA, Manik Atak; MKB, Madde Kullanım Bozukluğu; ort, ortalama; PAS, Premorbid Uyum Ölçeği; RG, Remisyon Grubu; SK, Sağlıklı Kontrol; SS, Standart Sapma; x², kıkare testi

4.1.2. Olgu ve Kontrol Gruplarında Birinci ve İkinci Derece akrabalarda Psikiyatrik Bozukluk öyküsü

Olguların psikiyatrik soygeçmişleri değerlendirildiğinde 1. derece akrabalarda en sık %16.8 (n= 16) BB, sonrasında ise MDB (%10.5, n= 10) ve şizofreni (%6.3, n= 6) gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollerin 1. Derece akrabalarına ait psikiyatrik bozukluk öyküleri olgu grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Olguların 2. derece akrabalarının %16.8'inde BB (n=16), %6.3'ünde (n=6) şizofreni, %5.3'ünde (n= 5) MDB ve yine %5.3'ünde (n=5) diğer psikotik bozukluklar bildirilmiştir.

Tablo 2: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Birinci ve İkinci Derece Akrabalarındaki psikiyatrik tanı özellikleri

	MA, n= 55	RG, n= 40	SK, n=30	x ²	p
1. Derece Akriba					
Şizofreni, n (%)	5 (9.1)	1 (2.5)	0 (0.0)	4.2	0.123
BB, n (%)	11 (20.0)	5 (12.5)	1 (3.3)	4.7	0.098
PB, n (%)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2.6	0.274
MDB, n (%)	6 (10.9)	4 (10.0)	3 (10.0)	0.0	0.986
2. Derece Akriba					
Şizofreni, n (%)	6 (10.9)	0 (0.0)	1 (3.3)	7.0	0.136
BB, n (%)	7 (12.7)	9 (22.5)	2 (6.7)	3.7	0.156
PB, n (%)	3 (5.5)	2 (5.0)	1 (3.3)	0.2	0.907
MDB, n (%)	2 (3.6)	3 (7.5)	0 (0.0)	3.8	0.431

Not: BB, Bipolar Bozukluk; MA, Manik Atak; MDB, Majör Depresif Bozukluk; PB, Psikotik Bozukluk; ort, ortalama; RG, Remisyon Grubu; SK, Sağlıklı Kontrol; SS, Standart Sapma, x², kıkare testi

4.2. OLGU GRUPLARININ PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1. Olgu gruplarının psikiyatrik tedavi ve eş tanılarının değerlendirilmesi

Bipolar Bozukluk tanılı manik atak ve remisyon gruplarının güncel tedavileri ile geçmişten beri süregelen eş tanıları Tablo 3 ve 4'te gösterilmektedir. Güncel antipsikotik kullanımlarının klorpromazin eşdeğerleri karşılaştırıldığında MA ile RG arası anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Olanzapin, klozapin, paliperidon, amisülprid ve aripiprazol tedavilerinin kullanımı açısından gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır. Olgu gruplarında %68.4 oranında ($n=65$) ketiyapin kullanımı gözlenmekte ve MA'da %85.5, RG'de %45 oranında kullanılmış olup olgu grupları arası anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.001$). Ek olarak risperidon (MA %80, RG %50, $p=0.002$) ve haloperidol (MA %14.5, RG %0.0, $p=0.019$) tedavilerinin kullanımı açısından da olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmiştir. Duygudurum düzenleyicilerden lityum olguların %23.2'sinde ($n=22$), sodyum valproat %18.9'unda ($n=18$) ve lamotrijin %1.1'inde ($n=1$) tedavide kullanılmış olup, kullanımları açısından olgu grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Manik ataktaki olguların %4.2'si ($n=4$) EKT tedavisi almıştır.

Tablo 3: Olgu Gruplarının Psikiyatrik Tedavileri

	MA, n= 55	RG, n= 40	İstatistik	p
Tedaviler, n (%)				
Klorpromazin eşdeğeri, mg/g, ort± SS	1118.0±664.5	448.1±487.3	t= 5.7	<0.001

Ketiypin	47 (85.5)	18 (45.0)	$\chi^2= 17.5$	<0.001
Olanzapin	4 (7.3)	3 (7.5)	FKT ^a	1.000
Klozapin	2 (3.6)	1 (2.5)	FKT ^a	1.000
Risperidon	44 (80.0)	20 (50.0)	$\chi^2= 9.5$	0.002
Paliperidon	0 (0.0)	1 (2.5)	FKT ^a	0.421
Amisülprid	2 (3.6)	1 (2.5)	FKT ^a	1.000
Aripiprazol	6 (10.9)	9 (22.5)	$\chi^2= 2.3$	0.126
Haloperidol	8 (14.5)	0 (0.0)	FKT^a	0.019
Duygudurum Düzenleyiciler				
Lityum	15 (27.3)	7 (17.5)	$\chi^2= 1.2$	0.265
Sodyum Valproat	10 (18.2)	8 (20.0)	$\chi^2= 0.1$	0.823
Lamotrijin	0 (0.0)	1 (2.5)	FKT ^a	0.421
EKT	4 (7.3)	0 (0.0)	FKT ^a	0.136

Not: EKT, Elektrokonvülsif Terapi; FKT, Fisher'ın Kesin Testi; MA, Manik Atak; ort, ortalama; RG, Remisyon Grubu; SK, Sağlıklı Kontrol; SS, Standart Sapma; t, Student's t testi; χ^2 , kıkare testi

Tablo 4. Olgu Grubunda Psikiyatrik Eş Tanılar

Psikiyatrik eş tanılar, n (%)	MA, n= 55	RG, n= 40	İstatistik	p
DEHB	22 (40.0)	14 (35.0)	$\chi^2= 0.3$	0.620
KOKGB	3 (5.5)	2 (5.0)	FKT ^a	1.000
Davranım Bozukluğu	3 (5.5)	1 (2.5)	FKT ^a	0.636
MKB	1 (1.8)	0 (0.0)	FKT ^a	1.000
Panik Bozukluk	2 (3.6)	3 (7.5)	FKT ^a	0.647
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	7 (12.7)	2 (5.0)	FKT ^a	0.295
Sosyal Anksiyete Bozukluğu	1 (1.8)	5 (12.5)	FKT ^a	0.079
TSSB	1 (1.8)	1 (2.5)	FKT ^a	1.000

Not: DEHB, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu; EKT, Elektrokonvülsif Terapi; KOKGB, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu; MA, Manik Atak; MKB, Madde Kullanım Bozukluğu; ort, ortalama; RG, Remisyon Grubu; SK, Sağlıklı Kontrol; SS, Standart Sapma; t, Student's t testi; TSSB, Travma Sonrası Stres Bozukluğu; χ^2 , kıkare testi

Olgu grupları psikiyatrik eş tanılar açısından incelendiğinde DEHB %37.9, YAB % 9.5, SAB %6.3 olarak saptanmıştır. KOKGB ve panik bozukluk %5.3; davranım bozukluğu %4.2; TSSB %2.1 ve MKB %1.1 oranında BB'ye eşlik etmiş olup, manik atak ve remisyon grupları arası eşlik eden tanılar açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

4.2.2. Olgu Gruplarında Travma Öyküsünün Değerlendirilmesi

Olgu gruplarının DSM-5'in Travma Sonrası Stres Bozukluğu A kriterine göre ruhsal travma tanımını karşılama özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir. Çalışmamızda BB tanılı olgular tarafından en sık bildirilen travma %12.6 (n=12) ile fiziksel istismar

olmuştur. Olgu gruplarında cinsel istismar %9.5, duygusal istismar ve şiddet olayına tanıklık %5.3 ve duygusal ihmal %1.1 olarak bulunmuştur.

Tablo 5: Olgu Gruplarının Travma Öyküleri

	MA, n= 55	RG, n= 40	Her iki grup, n=95	χ^2	p
Fiziksel İstismar, n (%)	10 (18.2)	2 (5.0)	12 (12.6)	3.7	0.056
Cinsel İstismar, n (%)	5 (9.1)	4 (10.0)	9 (9.5)	FKT ^a	1.0
Duygusal İstismar, n (%)	2 (3.6)	3 (7.5)	5 (5.3)	FKT ^a	0.647
Duygusal İhmal, n (%)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	FKT ^a	1.0
Şiddet Olayına Tanık Olmak, n (%)	4 (7.3)	1 (2.5)	5 (5.3)	FKT ^a	0.394

Not: MA, Manik Atak; ort, ortalama; RG, Remisyon Grubu; SK, Sağlıklı Kontrol; SS, Standart Sapma; χ^2 , kıkare testi

^aFisher'ın Kesin Testi

4.2.3. Olgu Gruplarının ÇDDÖ, YMDÖ, CGAS ve KGİ-Ş Ölçeklerini Değerlendirme

Tablo 6'da olguların ÇDDÖ, YMDÖ toplam skorları ile CGAS ve KGİ-Ş skorlarının ortalamaları ve standart sapmaları özetlenmiştir. ÇDDÖ ($p<0.001$) ve YMDÖ ($p<0.001$) toplam skorları ile KGİ-Ş skorları ($p<0.001$) MA grubunda R'den anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Remisyon grubu CGAS skorları MA grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 6: Olgu Gruplarının ÇDDÖ, YMDÖ, CGAS ve KGİ-Ş Puanlarının Karşılaştırılması

	MA, n= 55	RG, n= 40	t	p
ÇDDÖ Toplam	28.1 ± 9.0	21.0 ± 3.9	5.0	<0.001
YMDÖ Toplam	22.2 ± 10.5	1.3 ± 1.6	14.6	<0.001
CGAS	33.3 ± 12.6	84.1 ± 7.5	24.5	<0.001
KGİ-Ş	5.1 ± 1.0	2.0 ± 0.2	22.6	<0.001

Not: CGAS, Çocuklarda Genel Değerlendirme Ölçeği; ÇDDÖ, Çocuklarda Depresyonu Derecelendirme Ölçeği; KGİ-Ş, Klinik Global İzlem- Şiddet Ölçeği; RG, remisyon grubu; YMDÖ, Young Mani Değerlendirme Ölçeği

4.3.NÖROBİLİŞSEL İŞLEV VE SOSYAL BİLİŞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.3.1. Nörobilişsel Testlerin Faktör Analizi

Tablo 7'de nörobilişsel testlerin global bilişteki faktör yükleri büyüklük sırasına göre sıralanmıştır.

Tablo 7: Nörobilişsel Testlerin Global Biliş Üzerindeki Faktör Yükleri

Patern Matriksi	Global Biliş
Sayı Sembol Testi	0.879
Rey Öğrenme	0.851
Görsel Kopyalama- Geç Hatırlama	0.838
WKET Doğru Cevap	0.821
Görsel Kopyalama- Erken Hatırlama	0.802
İST- A (Log)	-0.785
ACT	0.742
Stroop İnterferans	-0.657
Sayı Dizisi Geri	0.638
CPT Hedef	0.587
WKET Tekrarlı Hata	-0.478

Not: ACT, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Testi; CPT, Sürekli Performans Testi; İST, İz Sürme Testi; İÜSHS, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama; RMET, Gözlerden Zihin Okuma Testi; WKET, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; Yİ, Yürütücü İşlevler

4.3.2. Örneklemin Nörobilişsel Test Sonuçları

Tablo 8. Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Sözel Öğrenme ve Bellek ile İşlem Belleği Açısından Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler	MA, n= 55	RG, n= 40	SK, n= 30	F	p
Sözel Öğrenme ve Bellek					
Rey testi, ort ± SS					
Rey Öğrenme (1-5)	37.0±9.2	39.5±8.9	50.6±7.9	14.9	<0.001 ^a
Geç Hatırlama (7)	5.9±2.7	6.8±2.4	10.1±2.4	16.5	<0.001 ^a
Doğru Tanıma	9.8±3.3	10.4±3.6	13.5±2.3	10.1	<0.001 ^a
İşlem Belleği, ort±SS					
ACT	23.6±7.4	24.8±7.3	32.6±6.5	12.6	<0.001 ^a
Sayı Dizisi					
İleri	5.7±1.9	5.4±1.9	7.0±2.0	5.3	0.001 ^a
Geri	3.9±1.6	4.1±2.0	5.9±2.1	8.6	<0.001 ^a

ANCOVA testi

Kovaryant değişkenler: yaş ve eğitim yılı

Not: MA, Manik Atak; RG, Remisyon Grubu

^aSK>MA=RG

Tablo 8’de olgu grupları ve sağlıklı kontrollerin sözel öğrenme ve bellek ile işlem belleğini değerlendirmeye yönelik test sonuçları ortalama± standart sapma olarak belirtilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmışlardır. Hem sözel öğrenme ile bellek hem de işlem belleğine yönelik yapılan testlerin tamamında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklar bulunmuştur.

Tablo 9. Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılık Açısından Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler	MA, n= 55	RG, n= 40	SK, n= 30	F	p
Sosyal Biliş- ZK, ort±SS					
RMET	18.2±3.7	18.8±3.9	20.8±2.6	9.0	<0.001 ^a
GAF Testi	27.7±7.0	28.8±6.2	33.9±5.4	4.8	0.001 ^a
Sözel Akıcılık, ort ± SS					
Kontrollü Sözcük	30.2±11.8	32.1±13.1	35.9±10.5	5.0	0.001 ^b
Çağrışım Testi					
Kategorik Akıcılık Testi	18.0±6.0	17.7±5.4	23.2±4.9	6.7	<0.001 ^a

ANCOVA testi

Kovaryant değişkenler: yaş ve eğitim yılı

Not: MA, Manik Atak; RG, Remisyon Grubu; ZK, Zihin Kuramı

^aSK>MA=RG; ^b Post-hoc analizde anlamlılık kaybolmuştur.

Tablo 9’da olgu grupları ve sağlıklı kontrollerin sosyal biliş, zihin kuramı ve sözel akıcılıklarını değerlendirmeye yönelik test sonuçları ortalama± standart sapma olarak belirtilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmışlardır. Hem sosyal biliş ile zihin kuramı hem de sözel akıcılığın ölçümüne yönelik yapılan testlerin tamamında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklar bulunmuştur.

Tablo 10. Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevler Açısından Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler	MA, n= 55	RG, n= 40	SK, n= 30	F	p
Psikomotor Hız- Yİ, ort±SS					
Sayı Sembol Testi	40.0±16.2	50.1±17.3	69.3±14.2	23.8	<0.001 ^a
İz Sürme Testi					
A testi, süre (Log)	1.7±0.2	1.6±0.2	1.4±0.1	13.8	<0.001 ^a
B testi, süre	196.3±89.3	141.6±73.0	71.5±27.4	18.0	<0.001 ^b
	(n=53) *	(n=39) *			
B-A, süre	145.7±78.8	97.7±62.6	44.2±22.3	16.0	<0.001 ^b
	(n=53) *	(n=39) *			
Stroop Testi					
Kelime Okuma	33.4±11.3	28.1±7.1	26.9±5.3	5.3	0.001 ^c
Kelime Rengi Söyleme	2.0±0.2	1.9±0.1	1.8±0.1	13.2	<0.001 ^d
(Log)					
İnterferans	80.6±45.7	57.8±24.8	39.2±16.0	9.8	<0.001 ^d
WKET		n=38**			
Tamamlanan Kategori	1.7±2.0	3.7±3.0	5.5±2.3	14.4	<0.001 ^e
Doğru Cevap Sayısı	58.1±23.3	70.9±26.9	89.6±17.7	10.5	<0.001 ^a
Yanlış Cevap Sayısı	70.0±23.3	56.6±26.5	38.4±17.7	10.4	<0.001 ^a
Tekrarlayan Cevap	35.0±24.2	33.1±25.2	22.0±11.8	2.2	0.072
Tekrarlayan Hata	31.3±18.6	29.7±20.1	19.1±9.3	2.7	0.032 ^c

ANCOVA testi

Kovaryant değişkenler: yaş ve eğitim yılı

Not: MA, Manik Atak; RG, Remisyon Grubu; WKET, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; Yİ, Yürütücü İşlevler

^aSK>MA=RG; ^b MA>RG>SK

^c MA>SK, MA=RG, RG=SK; ^d MA=RG>SK
^eSK>RG>MA

Tablo 10’da olgu grupları ve sağlıklı kontrollerin psikomotor hız ve yürütücü işlevlerini değerlendirmeye yönelik test sonuçları ortalama± standart sapma olarak belirtilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmışlardır. Wisconsin kart eşleştirme testinin tekrarlayan cevap alt puanı haricinde psikomotor hız ve yürütücü işlevleri ölçeğin testlerin tamamında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklar bulunmuştur.

Tablo 11. Olgu Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Dikkat, Görsel Öğrenme ile Bellek ve Global Biliş Faktörü Açısından Karşılaştırılması

Nörobilişsel testler	MA, n= 55	RG, n= 40	SK, n= 30	F	p
Dikkat					
CPT	n=54**	n=39**			
Hedef Doğruluğu, %, ort±SS	84.1±12.7	90.3±12.3	95.7±4.7	6.4	<0.001 ^a
Kaçınma doğruluğu, %, ort±SS	43.3±18.8	49.9±22.5	56.2±21.0	2.6	0.041 ^b
Komisyon Hatası	20.4±6.8	18.0±8.1	15.7±7.6	2.6	0.041 ^c
Omisyon Hatası	51.5±41.1	31.2±39.7	13.8±15.4	6.4	<0.001 ^d
Görsel Öğrenme ve Bellek					
Görsel Kopyalama testi, ort±SS					
Hemen Hatırlama	28.4±8.6	30.2±8.3	38.8±3.4	12.5	<0.001 ^e
Geç Hatırlama	19.0±12.2	21.2±12.2	34.0±7.1	11.9	<0.001 ^e
Global Biliş Z Skoru	-2.5±1.3	-1.8±1.3	0.0±1.0	26.9	<0.001 ^f

ANCOVA testi

Kovaryant değişkenler: yaş ve eğitim yılı

Not: ACT, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama; CPT, Sürekli Performans Testi; RMET, Gözlerden Zihin Okuma Testi; WKET, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; Yİ, Yürütücü İşlevler; ZK, Zihin Kuramı

^aRG=SK>MA ; ^b SK>MA, MA=RG, RG=SK

^cMA=RG, RG=SK, MA>SK; ^dMA>RG=SK

^eMA=RG<SK; ^fMA<RG<SK

*Alfabeyi sayamamaları sebebiyle 3 olgu testi tamamlayamamıştır.

**Cihaz arızası sebebiyle olguların test verileri girilememiştir.

Tablo 11’de olgu grupları ve sağlıklı kontrollerin dikkat ve görsel öğrenme ile belleklerini değerlendirmeye yönelik test sonuçları ortalama± standart sapma olarak belirtilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmış, testlerin tamamında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklar bulunmuştur. Global bilişe yönelik hesaplanan z skorları MA’da -2.5±1.3, R’de -1.8±1.3 olarak gözlenmiş olup bu sonuçlar BB olgularında global bilişte bozulma açısından istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir (p<0.001).

4.3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Etki Boyutu

Olgu ve kontrol gruplarının sözel öğrenme ve bellek ile işlem belleği açısından birbirlerine karşı etki boyutları tablo 12’de özetlenmiştir. SK olguları ile karşılaştırıldığında hem MA olgularında hem de RG olgularında sözel öğrenme ve bellek ile işlem belleği alanlarında geniş etki boyutunda bozulma gözlenmiştir (d: 0.67-1.64).

Tablo 12: Olgu ve Kontrol Gruplarının Sözel Öğrenme ve Bellek ile İşlem Belleği Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Nörobilişsel Etki Boyutları*	MA-RG**	MA-SK**	RG-SK**
Sözel Öğrenme ve Bellek			
Rey testi			
Rey Öğrenme (1-5)	-	d= 1.59	d= 1.32
Geciktirilmiş Hatırlama (7)	-	d= 1.64	d= 1.38
Doğru Tanıma	-	d= 1.30	d= 1.03
İşlem Belleği, ort ± SS			
ACT	-	d= 1.29	d= 1.13
Sayı Dizisi			
İleri	-	d= 0.67	d= 0.82
Geri	-	d= 1.07	d= 0.88

Not: ACT, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama; MA, manik atak; RG, remisyon grubu; SK, sağlıklı kontrol

*Cohen’in d’si olarak hesaplanmıştır. 0.2 küçük, 0.5 orta ve >0.8 geniş etki boyutuna karşılık gelmektedir.

**İkinci grup referans kategori olarak alınmış olup, etki boyutları birinci gruptaki bozulmaya işaret etmektedir.

Olgu ve kontrol gruplarının sosyal biliş, zihin kuramı ve sözel akıcılık açısından birbirlerine karşı etki boyutları tablo 13’te özetlenmiştir. SK olguları ile karşılaştırıldığında hem MA olgularında hem de RG olgularında sosyal biliş ve zihin kuramı alanında orta-geniş etki boyutunda bozulma gözlenmiştir (d: 0.60-0.99). Harf akıcılığında manik atak olguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında orta etki boyutunda bozulma göstermiş olup, kategorik akıcılıkta her iki olgu grubu da geniş etki boyutunda bozulma göstermiştir (d:0.95-1.07).

Tablo 13: Olgu ve Kontrol Gruplarının Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılık Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Nörobilişsel Etki Boyutları*	MA-RG**	MA-SK**	RG-SK**
Sosyal Biliş- ZK, ort ± SS			
RMET	-	d= 0.81	d= 0.60
GAF Testi Toplam Puan	-	d= 0.99	d= 0.87
Sözel Akıcılık, ort ± SS			

Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi	-	d= 0.51	-
Toplam Puan			
Kategorik Akıcılık Testi	-	d= 0.95	d= 1.07

Not: MA, manik atak; RG, remisyon grubu; RMET, Gözlerden Zihin Okuma Testi; SK, sağlıklı kontrol; ZK, Zihin Kuramı

*Cohen'in d'si olarak hesaplanmıştır. 0.2 küçük, 0.5 orta ve >0.8 geniş etki boyutuna karşılık gelmektedir.

**İkinci grup referans kategori olarak alınmış olup, etki boyutları birinci gruptaki bozulmaya işaret etmektedir.

Olgu ve kontrol gruplarının psikomotor hız ve yürütücü işlevler açısından birbirlerine karşı etki boyutları tablo 14'te özetlenmiştir. MA olguları ile RG olguları arasında orta etki boyutunda (d:0.51-0.78), BB olguları ile SK arasında orta-geniş etki boyutunda bozulma saptanmıştır (d:0.56-1.92).

Tablo 14: Olgu ve Kontrol Gruplarının Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevler Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Nörobilişsel Etki Boyutları*	MA-RG**	MA-SK**	RG-SK**
Psikomotor Hız- Yİ, ort±SS			
Sayı Sembol Testi	d= 0.60	d= 1.92	d= 1.21
İz Sürme Testi, ort ± SS			
A testi, süre, saniye (Log)	-	d= 1.90	d= 1.27
B testi, süre, saniye*	d= 0.67	d= 1.89	d= 1.27
B-A, süre, saniye*	d= 0.68	d= 1.75	d= 1.14
Stroop Testi			
Kelime Okuma, saniye	d= 0.56	d= 0.74	-
Kelime Rengi Söyleme, saniye (Log)	d= 0.63	d= 1.26	d= 1.0
İnterferans, saniye	d= 0.62	d= 1.21	d= 0.89
WKET			
Tamamlanan Kategori	d= 0.78	d= 1.76	d= 0.67
Doğru Cevap Sayısı	d= 0.51	d= 1.52	d= 0.82
Yanlış Cevap Sayısı	d= 0.54	d= 1.52	d= 0.81
Tekrarlayan Cevap	-	d= 0.68	d= 0.56
Tekrarlayan Hata	-	d= 0.82	d= 0.67

Not: MA, manik atak; RG, remisyon grubu; SK, sağlıklı kontrol; WKET, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; Yİ, Yürütücü İşlevler

*Cohen'in d'si olarak hesaplanmıştır. 0.2 küçük, 0.5 orta ve >0.8 geniş etki boyutuna karşılık gelmektedir.

**İkinci grup referans kategori olarak alınmış olup, etki boyutları birinci gruptaki bozulmaya işaret etmektedir.

Olgu ve kontrol gruplarının dikkat, görsel öğrenme ve bellek ile global biliş açısından birbirlerine karşı etki boyutları tablo 15'te özetlenmiştir. Dikkate yönelik ölçümlerden hedef doğruluğu ve omisyon hatası alt puanlarında MA-RG arası orta düzeyde bozulma (d:0.50), RG-SK arasında yine orta düzeyde bozulma (d:0.57) görülmüş olup; MA-SK arası geniş etki boyutunda bozulma saptanmıştır (d:1.21). Görsel öğrenme ve bellekte hem MA hem RG olguları SK ile karşılaştırıldığında geniş etki boyutunda bozulma göstermişlerdir (d:1.28-1.59).

Global biliş faktöründeki bozulma değerlendirildiğinde MA-RG ve RG-SK arası orta etki boyutunda ($d:0.54$); MA-SK arası ise geniş etki boyutunda saptanmıştır ($d:2.16$).

Tablo 15: Olgu ve Kontrol Gruplarının Dikkat, Görsel Öğrenme ve Bellek ile Global Biliş Faktörü Açısından Birbirlerine Karşı Etki Boyutları

Nörobilişsel Etki Boyutları*	MA-RG**	MA-SK**	RG-SK**
Dikkat			
CPT*			
Hedef Doğruluğu, %, ort $\pm$ SS	$d= 0.50$	$d= 1.21$	$d= 0.58$
Kaçınma Doğruluğu, %, ort $\pm$ SS	-	$d= 0.65$	-
Komisyon Hatası	-	$d= 0.63$	-
Omision Hatası	$d= 0.50$	$d= 1.21$	$d= 0.57$
Görsel Öğrenme ve Bellek			
Görsel Kopyalama testi, ort $\pm$ SS			
Hemen Hatırlama	-	$d= 1.59$	$d= 1.37$
Geç Hatırlama	-	$d= 1.50$	$d= 1.28$
Global Biliş Faktörü	$d= 0.54$	$d= 2.16$	$d= 0.54$

Not: CPT, Sürekli Performans Testi; MA, manik atak; RG, remisyon grubu; SK, sağlıklı kontrol

*Cohen'in d 'si olarak hesaplanmıştır. 0.2 küçük, 0.5 orta ve >0.8 geniş etki boyutuna karşılık gelmektedir.

**İkinci grup referans kategori olarak alınmış olup, etki boyutları birinci gruptaki bozulmaya işaret etmektedir.

4.3.4. Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerde Nörobilişsel Test Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

BB tanısını karşılayan 31 olguya manik atak ve remisyon dönemlerinde tekrarlı şekilde uygulanan sözel öğrenme, bellek ve işlem belleğinin ölçümüne yönelik test sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 16'da özetlenmiştir. Olgu gruplarının tekrarlayan ölçümlerinde bu alanlarda anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 16: Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Sözel Öğrenme, Bellek ve İşlem Belleğine Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Nörobilişsel test skorları	Atak Dönemi (n=31)	Remisyon Dönemi (n=31)	F	p
Sözel Öğrenme ve Bellek				
Rey testi, ort $\pm$ SS				
Rey Öğrenme (1-5)	38.2 ± 8.9	39.1 ± 9.2	0.5	0.506
Geciktirilmiş Hatırlama (7)	5.9 ± 3.1	6.3 ± 2.7	0.1	0.715
Doğru Tanıma	10.03 ± 3.2	10.23 ± 2.7	0.1	0.743
İşlem Belleği, ort $\pm$ SS				

ACT	24.0 ± 7.7	25.6 ± 8.3	2.4	0.134
Sayı Dizisi				
İleri	5.7 ± 2.1	5.8 ± 2.3	0.0	0.905
Geri	4.2 ± 1.9	4.6 ± 1.7	1.6	0.219

Not: ACT, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama

BB tanısını karşılayan 31 olguya manik atak ve remisyon dönemlerinde tekrarlı şekilde uygulanan sosyal biliş, zihin kuramı ve sözel akıcılığın ölçümüne yönelik test sonuçları ortalama ± standart sapma olarak Tablo 17’de özetlenmiştir. Sosyal bilişi değerlendiren RMET testinin skorları olguların atakları sırasında 18.7 ± 3.6 ; remisyon dönemlerinde ise 20.1 ± 3.7 ; GAF testi ise atak döneminde 28.7 ± 6.3 , remisyon döneminde 31.8 ± 6.1 bulunmuş olup her iki test sonucu olguların farklı dönemlerinde tekrarlayan ölçümlerde remisyon döneminde daha iyi sosyal biliş performansı lehine anlamlı farklı bulunmuştur (RMET $p=0.028$; GAF $p=0.014$).

Tablo 17. Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılığa Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Nörobilişsel skorları	test	Atak Dönemi (n=31)	Remisyon Dönemi (n=31)	F	p
Sosyal Biliş- ZK, ort ± SS					
RMET		18.7 ± 3.6	20.1 ± 3.7	5.3	0.028
GAF Testi Toplam Puan		28.7 ± 6.3	31.8 ± 6.1	6.8	0.014
Sözel Akıcılık, ort ± SS					
Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi		31.8 ± 12.9	29.9 ± 13.8	1.6	0.223
Toplam Puan					
Kategorik Akıcılık Testi		17.81 ± 6.5	17.16 ± 5.1	0.3	0.566

Not: ZK, Zihin Kuramı

BB tanısını karşılayan 31 olguya manik atak ve remisyon dönemlerinde tekrarlı şekilde uygulanan psikomotor hız ve yürütücü işlevlerin ölçümüne yönelik test sonuçları ortalama ± standart sapma olarak Tablo 18’de özetlenmiştir. Yürütücü işlevler ve psikomotor hıza yönelik değerlendirme sağlayan İz Sürme Testinin alt testleri olan İST-A ($p=0.001$) ve İST-B’nin ($p=0.011$) her ikisi ile testlerin tamamlandığı sürelerin farkları ($p=0.030$) açısından değerlendirildiğinde olgular

remisyon tablosu sırasında, manik atak sırasındakinden daha hızlı performans göstermiştir. Yine bir Yİ testi olan Stroop testinin kelime rengi söyleme testinde olgular remisyon döneminde manik atak döneminden anlamlı ölçüde daha hızlı performans göstermiştir ($p=0.002$). Yİ'ye yönelik bir diğer test olan WKET'te ise olgular doğru ($p=0.028$) ve yanlış ($p=0.008$) cevap sayıları açısından remisyon evresinde manik ataklarına kıyasla anlamlı ölçüde daha iyi performans sergilemişler, diğer WKET alt testlerinde ise anlamlı fark göstermemişlerdir.

Tablo 18. Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevlere Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Nörobilişsel test skorları	Atak Dönemi (n=31)	Remisyon Dönemi (n=31)	F	p
Psikomotor Hız- Yİ, ort$\pm$SS				
Sayı Semboller Testi	41.1 $\pm$ 13.8	47.9 $\pm$ 12.4	6.3	0.018
İz Sürme Testi, ort $\pm$ SS				
A testi, süre, saniye (Log)	1.7 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.2	13.6	0.001
B testi, süre, saniye	195.8 $\pm$ 93.6	145.9 $\pm$ 80.2	7.5	0.011
B-A, süre, saniye	147.1 $\pm$ 82.4	108.8 $\pm$ 77.8	5.2	0.030
Stroop Testi				
Kelime Okuma, saniye	42 $\pm$ 55.7	30.3 $\pm$ 9.3	1.5	0.226
Kelime Rengi Söyleme, saniye (Log)	2.0 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.1	16.8	<0.001
İnterferans, saniye	66.8 $\pm$ 64.5	50.3 $\pm$ 16.0	2.1	0.160
WKET				
Tamamlanan Kategori	1.9 $\pm$ 2.3	2.6 $\pm$ 2.2	3.5	0.070
Doğru Cevap Sayısı	58.7 $\pm$ 25.7	67.5 $\pm$ 22.8	5.3	0.028
Yanlış Cevap Sayısı	69.3 $\pm$ 25.7	57.8 $\pm$ 20.4	8.1	0.008
Tekrarlayan Cevap	37.6 $\pm$ 29.6	41.0 $\pm$ 29.5	0.4	0.518
Tekrarlayan Hata	33.5 $\pm$ 22.4	34.5 $\pm$ 22.4	0.1	0.798
Set Sürdürümüne Kadarki Hata	1.2 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 2.0	3.9	0.058

Not: WKET, Wisconsin kart eşleştirme testi, Yİ, Yürütücü işlevler

BB tanısını karşılayan 31 olguya manik atak ve remisyon dönemlerinde tekrarlı şekilde uygulanan dikkat ve görsel bellek ile öğrenmenin ölçümüne yönelik test sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 18'de özetlenmiştir. Dikkat testi olan sürekli performans testinde hedef doğruluğu ($p=0.002$) ve omisyon hatası ($p=0.003$) parametreleri olguların remisyon evrelerinde manik atak evrelerinden daha başarılı gözlenmiştir. Görsel Kopyalama Testi puanlarında olguların remisyon dönemi

performansları Hemen ($p=0.039$) ve Geç ($p=0.008$) Hatırlamada atak döneminden daha iyi gözlenmiştir.

Tablo 19. Olgu Gruplarının Tekrarlayan Ölçümlerinde Dikkat ve Görsel Öğrenme ile Belleğe Yönelik Testlerinin Sonuçlarının Bozukluğun Dönemine Bağlı Değişimi

Nörobilişsel test skorları	Atak Dönemi (n=31)	Remisyon Dönemi (n=31)	F	p
Dikkat				
Sürekli Performans Testi				
Hedef Doğruluğu, %, ort±SS	84.7 ± 14.9	91.0 ± 10.1	11.0	0.002
Kaçınma Doğruluğu, %, ort±SS	47.3 ± 19.2	49.0 ± 20.9	0.1	0.722
Komisyon Hatası	19.0 ± 6.9	18.3 ± 7.5	0.1	0.723
Omisyon Hatası	49.6 ± 48.2	29.7 ± 32.4	10.4	0.003
Görsel Öğrenme ve Bellek				
Görsel Kopyalama testi, ort±SS				
Hemen Hatırlama	29.6 ± 7.2	31.6 ± 8.2	4.7	0.039
Geç Hatırlama	19.6 ± 11.0	24.6 ± 12.9	8.1	0.008

4.3.5. Remisyon Olgularının Remisyon Süresi ile Nörobilişsel Testlerinin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Remisyon olgularında remisyon süresi, İST-A ve Stroop-Kelime rengi verileri normal dağılıma dönüştürüldükten sonra, nörobilişsel testlerle olan ilişkisi yaşa göre kontrol edilmiş parsiyel korelasyon analizi kullanılarak incelenmiştir.

Sözel öğrenme ve belleğin ölçümüne yönelik uygulanan Rey Testinin alt puanları ile işlem belleğini ölçmeyi amaçlayan işitsel üçlü sessiz harf sıralama ve sayı dizisi testlerinin hiçbirisi remisyon süresi ile korele bulunmamıştır.

Tablo 20. Sözel Öğrenme, Bellek ve İşlem Belleğine Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Nörobilişsel testler	Remisyon Süresi (log)
Sözel Öğrenme ve Bellek	
Rey testi	
Rey Öğrenme (1-5)	$r= 0.008, p=0.948$
Geciktirilmiş Hatırlama (7)	$r= 0.142, p= 0.247$
Doğru Tanıma	$r= 0.060, p= 0.626$
İşlem Belleği	
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama	$r= 0.028, p= 0.821$
Sayı Dizisi	

İleri	$r = -0.066, p = 0.594$
Geri	$r = -0.049, p = 0.691$

Sosyal biliş ve zihin kuramının ölçümüne yönelik uygulanan RMET testinin alt puanları ile sözel akıcılığı ölçmeyi amaçlayan kontrollü sözcük çağrışım testi ve kategorik akıcılık testlerinin hiçbirisi remisyon süresi ile korele bulunmamıştır.

Tablo 21. Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılığa Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Nörobilişsel testler	Remisyon Süresi (log)
Sosyal Biliş- Zihin Kuramı	
RMET	$r = 0.000, p = 0.998$
GAF Testi Toplam Puan	$r = -0.089, p = 0.471$
Sözel Akıcılık	
Kontrollü Sözcük Çağrışım Testi Toplam Puan	$r = 0.220, p = 0.072$
Kategorik Akıcılık Testi	$r = 0.167, p = 0.172$

Psikomotor hız ve yürütücü işlevlerin ölçümüne yönelik test puanlarından İST-A ve Stroop-kelime rengi söyleme alt puanları normal dağılıma uymadıkları için logaritmik dönüşümle normal dağılıma dönüştürüldükten sonra değerlendirilmiştir. Bu test grubunda İST-A sonuçları ile remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü, düşük düzeyde korelasyon gözlenmiş, diğer hiçbir test puanında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 22. Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevlere Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Nörobilişsel testler	Remisyon Süresi (log)
Psikomotor Hız- Yürütücü İşlev	
Sayı Sembol Testi	$r = 0.059, p = 0.632$
İz Sürme Testi	
A testi, süre, saniye*(Log)	$r = 0.260, p = 0.032$
B testi, süre, saniye	$r = 0.055, p = 0.654$
B-A, süre, saniye	$r = -0.011, p = 0.926$
Stroop Testi	
Kelime Okuma, saniye	$r = -0.206, p = 0.092$
Kelime Rengi Söyleme, saniye (Log)	$r = 0.036, p = 0.772$
İnterferans, saniye	$r = 0.119, p = 0.334$
WKET	
Tamamlanan Kategori	$r = -0.136, p = 0.270$

Doğru Cevap Sayısı	r= -0.134, p= 0.277
Yanlış Cevap Sayısı	r= 0.138, p= 0.263
Tekrarlayan Cevap	r= 0.044, p= 0.723
Tekrarlayan Hata	r= 0.031, p= 0.801
Set sürdürümüne kadarki hata	r= -0.043, p= 0.729

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Dikkatin ölçümüne yönelik uygulanan CPT testinin alt puanları ile görsel öğrenme ve belleğin ölçümünü amaçlayan görsel kopyalama testinin alt puanlarının hiçbirisi remisyon süresi ile korele bulunmamıştır.

Tablo 23. Dikkat ile Görsel Öğrenme ve Belleğe Yönelik Testler ile Remisyon Sürelerinin Korelasyonu

Nörobilişsel testler	Remisyon Süresi (log)
Dikkat	
Sürekli Performans Testi	
Hedef Doğruluğu, %	r= -0.041, p= 0.742
Kaçınma Doğruluğu, %	r= 0.207, p= 0.090
Komisyon Hatası	r= -0.207, p= 0.090
Omisyon Hatası	r= 0.034, p= 0.782
Görsel Öğrenme ve Bellek	
Görsel Kopyalama testi	
Hemen Hatırlama	r= -0.175, p= 0.144
Geç Hatırlama	r= -0.046, p= 0.706

4.3.6. Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tabloda testleri yapılan 71 adet remisyon olgusunun indeks ataklarına göre skorlarının değişimleri ortalama±standart sapma değerleri ile özetlenmiştir. 71 olgunun içerisine ayrıca manik atak döneminde test uygulanan 31 olgunun remisyon döneminde yeniden yapılan görüşmeleri ile 40 adet remisyon dönemi olgusu dahil edilmiş olup olguların %69'unda (n=49) indeks atak mani, %31'inde indeks atak depresyon olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında yaş, olgunun eğitim süresi, klorpromazin eşdeğer doz antipsikotik kullanımı, ÇDDÖ ve YMDÖ ölçek puanlarına göre kontrol edilmiş ANCOVA varyans analizi kullanılmıştır.

Sözel Öğrenme alanında indeks atağı depresyon olan olgular anlamlı ölçüde daha iyi performans göstermişlerdir (p= 0.021). İşlem belleğinin değerlendirilmesini

esas alan işitsel üçlü sessiz harf testinde indeks atağı depresyon olan olgular anlamlı şekilde daha başarılı performans göstermişlerdir ($p=0.002$). Sayı dizisi testinin ileri yönlü alt testinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmese de anlamlılık sınırına yakın gözlenmiştir ($p=0.079$).

Tablo 24. Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Sözel Öğrenme, Bellek ve İşlem Belleğine Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Nörobilişsel test skorları	İndeks Atak Mani (n=49)	İndeks Atak Depresyon (n=22)	t	p
Sözel Öğrenme ve Bellek				
Rey testi, ort $\pm$ SS				
Rey Öğrenme (1-5)	37.7 $\pm$ 9.0	42.9 $\pm$ 8.0	-2.4	0.021
Geciktirilmiş Hatırlama (7)	6.2 $\pm$ 2.5	7.1 $\pm$ 2.8	-1.5	0.149
Doğru Tanıma	9.9 $\pm$ 3.5	11.2 $\pm$ 2.6	-1.7	0.097
İşlem Belleği, ort $\pm$ SS				
ACT	23.3 $\pm$ 7.5	29.2 $\pm$ 6.6	-3.2	0.002
Sayı Dizisi				
İleri	5.2 $\pm$ 2.1	6.2 $\pm$ 2.0	-1.8	0.079
Geri	4.1 $\pm$ 1.9	4.7 $\pm$ 1.7	-1.4	0.175

ANCOVA testi

Kovaryant değişkenler: yaş, eğitim, toplam YMDÖ, toplam ÇDDÖ, klorpromazin eşdeğeri

Not: ACT, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama

Zihin kuramının değerlendirilmesi ile ilişkili olan GAF testinde de indeks atağı depresyon olan olgular (33.7 ± 3.9) indeks atağı mani olan olgulara kıyasla (28.5 ± 6.5) daha yüksek skorlar elde etmişlerdir ($p<0.001$). Bir diğer sosyal biliş testi olan RMET'te ise olgu grupları arasında anlamlı fark görülmemiş, fakat anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p=0.076$). Kategorik akıcılık testinde indeks atağı depresyon olan grubun skorları 19.4 ± 5.7 ; indeks atağı mani olan grubun skorları 16.6 ± 4.8 gözlenmiş olup, gruplar arasında indeks atağı depresyon olanlar lehine anlamlı fark mevcuttur ($p=0.034$).

Tablo 25. Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Sosyal Biliş, Zihin Kuramı ve Sözel Akıcılığa Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Nörobilişsel test skorları	İndeks Atak Mani (n=49)	İndeks Atak Depresyon (n=22)	t	p
Sosyal Biliş- ZK, ort $\pm$ SS				
RMET	18.8 $\pm$ 4.2	20.6 $\pm$ 2.7	-1.8	0.076
GAF Testi	28.5 $\pm$ 6.5	33.7 $\pm$ 3.9	-4.2	<0.001
Sözel Akıcılık, ort $\pm$ SS				
Kontrollü Sözcük Çağrışım Testi	29.3 $\pm$ 13.7	35.4 $\pm$ 11.9	-1.8	0.075

Kategorik Akıcılık Testi	16.6 ± 4.8	19.4 ± 5.7	-2.2	0.034
---------------------------------	-------------------	-------------------	-------------	--------------

ANCOVA testi
Kovaryant değişkenler: yaş, eğitim, toplam YMDÖ, toplam ÇDDÖ, klorpromazin eşdeğeri
Not: RMET, Gözlerden Zihin Okuma Testi; ZK, Zihin Kuramı

Yürütücü işlevleri değerlendiren sayı sembol testi, İST-B ve İST B-A ile Stroop kelime rengi söyleme skorlarında indeks atağı depresyon olan olguların anlamlı derecede daha iyi performans sergilediği gözlenmiştir. ($p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.040$) Stroop interferans skorlarında ise gruplar arası fark anlamlılık sınırında gözlenmiştir ($p=0.058$).

Tablo 26. Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Psikomotor Hız ve Yürütücü İşlevlere Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Nörobilişsel test skorları	İndeks Atak Mani (n=49)	İndeks Atak Depresyon (n=22)	t	p
Psikomotor Hız- Yİ, ort±SS				
Sayı Sembol Testi	45.9 ± 14.9	56.3 ± 14.0	-2.8	0.008
İz Sürme Testi				
A testi, süre (Log)	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.3	0.212
B testi, süre*	159.8 ± 81.5	105.7 ± 41.3	3.7	<0.001
B-A, süre*	117.4 ± 74.7	68.9 ± 37.4	3.6	0.001
Stroop Testi				
Kelime Okuma	29.8 ± 9.2	27.3 ± 4.9	1.3	0.230
Kelime Rengi Söyleme (Log)	1.9 ± 0.1	1.9 ± 0.1	2.1	0.040
İnterferans	57.8 ± 23.0	47.2 ± 16.3	1.9	0.058
WKET**				
Tamamlanan Kategori	2.8 ± 2.5	4.1 ± 3.0	-1.8	0.079
Doğru Cevap Sayısı	66.1 ± 25.3	76.5 ± 23.5	-1.6	0.109
Yanlış Cevap Sayısı	59.8 ± 23.8	51.6 ± 23.5	1.4	0.182
Tekrarlayan Cevap	36.3 ± 26.7	37.4 ± 29.3	-0.2	0.879
Tekrarlayan Hata	32.1 ± 20.6	31.3 ± 22.9	0.2	0.883
Set Sürdürümüne Kadarki Hata	1.6 ± 1.8	1.7 ± 1.7	-0.3	0.772

ANCOVA testi
Kovaryant değişkenler: yaş, eğitim, toplam YMDÖ, toplam ÇDDÖ, klorpromazin eşdeğeri
Not: Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; Yİ, Yürütücü İşlevler
*Alfabeyi sayamaması sebebiyle 1 olgu testi yapamamıştır (n=70).
**Cihaz arızası sebebiyle 2 olgunun verileri silinmiştir (n=69).

Dikkat hakkında yorumlamaya olanak sağlayan CPT’de hedef doğruluğu ve ilişkili olan omisyon hatası skorları indeks atağı depresyon olan olgularda daha başarılı performans lehine anlamlıdır ($p=0.003$, $p=0.003$). Görsel hatırlama testinde hemen hatırlama puanları indeks atağı depresyon olanlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.039$).

Tablo 27. Remisyon Olgularında İndeks Atak ile Dikkat, Görsel Öğrenme ve Belleğe Yönelik Nörobilişsel Testlerin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Nörobilişsel test skorları	İndeks Atak Mani (n=49)	İndeks Atak Depresyon (n=22)	t	p
Dikkat				
Sürekli Performans Testi**				
Hedef Doğruluğu, %, ort±SS	88.6 ± 12.8	95.0 ± 4.4	-3.1	0.003
Kaçınma Doğruluğu, %, ort±SS	47.9 ± 20.8	53.2 ± 23.4	-1.0	0.346
Komisyon Hatası	18.8 ± 7.5	16.9 ± 8.4	1.0	0.345
Omisyon Hatası	36.9 ± 41.5	16.6 ± 14.0	3.1	0.003
Görsel Öğrenme ve Bellek				
Görsel Kopyalama testi, ort±SS				
Hemen Hatırlama	29.4 ± 8.3	33.8 ± 7.3	-2.1	0.039
Geç Hatırlama	20.9 ± 12.7	26.7 ± 11.3	-1.9	0.067

ANCOVA testi

Kovaryant değişkenler: yaş, eğitim, toplam YMDÖ, toplam ÇDDÖ, klorpromazin eşdeğeri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, BB tanısı alan manik atak ve remisyon dönemlerindeki çocuk ve ergenlerin bilişsel işlev ve sosyal bilişlerinin karşılaştırılması, ek olarak bir grup olgunun tekrarlı ölçümler ile manik atak ve remisyon dönemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçlar doğrultusunda ilk hipotezimiz, sosyal bilişin manik atakta remisyon dönemindeki olgulara göre anlamlı düzeyde bozulma gösterdiği yönündeydi. İkinci hipotezimiz yürütücü işlevlerin manik atakta remisyon dönemindeki olgulara göre bozulma gösterdiği idi. Üçüncü hipotezimiz ise spesifik olarak işlem belleğinin manik atak sırasında en yüksek düzeyde bozulmayı göstermekte olduğuydu.

Çalışmamızda olguların atak dönemlerindeki ölçümleri remisyon dönemleri ile karşılaştırıldığında sosyal bilişte istatistiksel olarak anlamlı derecede bozulma gösterdiği gözlenmiştir. Bağımsız gruplar karşılaştırıldığında ise MA olgularının RG'ye göre sosyal bilişi ölçmeye yönelik RMET ve GAF testlerinde anlamlı düzeyde farklılık göstermediği, her iki olgu grubunun ise sağlıklı kontrol grubundan daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır. Yürütücü işlevlerin ölçümüne yönelik Sayı Semboller Testi, İST-B ile İST-B-A, Stroop Kelime Rengi ve WKET doğru cevap skorlarında hem aynı olguların manik atakta iken remisyon dönemlerine kıyasla daha düşük performans gösterdiği, hem de birbirinden bağımsız grupların ölçümlerinde de MA olgularının RG olgularından daha fazla bozulma gösterdiği gözlenmiştir. İşlem belleğinin BB'de bozulduğu, fakat bu bozulmanın manik atak dönemlerinde remisyon dönemlerinden daha yüksek olmadığı gözlenmiştir. Aşağıda BB olgularının manik atak ve remisyon dönemleri ile sağlıklı kontrol gruplarının çalışmamızdaki sonuçları literatür bilgileri ile tartışılmıştır.

Güncel literatürde, BB tanısı almış olgularda nörobilişsel işlevlerin bozulduğuna dair geniş çaplı incelemeler ve meta-analizler bulunmaktadır (14–16). Bununla birlikte, Bipolar ve ilişkili bozukluklarda nörobilişsel fonksiyonları kıyaslayan çocuk ve ergen psikiyatrisi alanındaki çalışmalar oldukça kısıtlı miktardadır ve ayrıca bu çalışmaların çoğunluğu sadece atak dönemlerini değerlendirmekte olup remisyon dönemini değerlendirmemektedir.

5.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki tüm katılımcıların yaş ortalaması 16.7 ± 1.6 yıl (MA için 16.5 ± 1.4 , RG 17.4 ± 1.2 için, SK için 16.0 ± 2.1) bulunmuştur, BB olgularının %48'i kız cinsiyettedir (MA %43.6, RG %55.0). BB ortalama başlangıç yaşı literatürde 20-30 yaş arası değişmekle beraber, Kroon ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş örneklemlili bir meta-analizde bozukluğun başlangıç yaşının 15-24 yaşlar arası ile 45-54 yaşlar arası olmak üzere iki kez pik yaptığı belirtilmiştir (8). Çalışmamızın olgu grubu, bahsi geçen çalışmada belirtilen BB başlangıç yaşı ile uyumludur. Literatürde BB-I kadın ve erkek cinsiyetlerinde eşit olarak görülmektedir. Correll ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanmış olan çalışmada, duygudurum spektrum bozukluğu olgularının yaş ortalaması 16.0 yıl olup, %47.2'si kız cinsiyette bulunmuştur (178). Çalışmamızda BB olgu grubunun cinsiyet dağılımı literatür ile uyumlu bulunmuştur (6,7).

Örneklelimiz eğitim düzeyi ortalama $\pm$ SS'leri açısından değerlendirildiğinde manik atak ve remisyon olguları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiş, remisyon olgularının ise eğitim süreleri manik ataklardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.012$). Bu bulgu için literatür değerlendirildiğinde; literatürde eğitim düzeyinin daha çok erişkin nörobilişsel değerlendirme çalışmalarında incelenmiş olduğu görülmüş olup, bu bulgumuz 2006 tarihli, genç erişkin popülasyonun dahil edildiği bir çalışmada BB olgu grubunun eğitim süresinin sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulgusuyla uyumsuzdur (179).

Çalışmamızda tüm katılımcıların genel bilgi kristalize puanları ortalaması 8.3 ± 3.2 bulunmuş olup sağlıklı kontroller ile olgu grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p < 0.001$; $SK > MA = RG$). BB tanılı olguların, diğer psikiyatrik tanılar ve sağlıklı kontrol grupları ile premorbid IQ açısından karşılaştırıldığı geçmiş çalışmalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir (180,181). Literatür ile çalışmamız arasındaki bu farklılığın başvuran olgulardaki düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel düzey ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Nitekim çalışmamıza katılanların ebeveynlerinin eğitim durumları karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunun daha yüksek eğitim düzeyine sahip ebeveynlere sahip olduğu görülmektedir. Ebeveyn eğitim düzeyleri ortalamaları açısından olgu grupları arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Düşük eğitim düzeyli ebeveynlerin bulunduğu ailelerin daha düşük gelir düzeyi olabilme ihtimali göz önüne alındığında çalışmamızdaki bu durum Karaçetin ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılmış olan çalışmadaki BB ile düşük sosyoekonomik düzeyi ilişkisi ile bağlantılı olabilir (46).

Çalışmamızdaki örneklemin premorbid uyum düzeyleri değerlendirildiğinde, daha yüksek skorun daha düşük premorbid işlevselliğe işaret ettiği toplam PAS puan ortalamaları manik atak olgularında sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Remisyon olguları ise istatistiksel açıdan manik atak olgularından da sağlıklı kontrol grubundan da farklılaşma göstermemiştir. BB olgularına yönelik PAS ile ilişkili literatür, erişkin çalışmalarına dayanmakta ve sonuçlar heterojenite içermektedir. Cannon ve arkadaşları tarafından yapılmış olan 1997 tarihli çalışmada BB premorbid uyumu sağlıklı gruplardan daha düşük fakat şizofreni olgularından daha iyi bulunmuştur, PAS skorları çalışmadaki benzer yaş grubuyla kıyaslandığında çalışmamızda daha düşük bulunmuştur, bu durum çalışmamızdaki olgularda daha yüksek bir premorbid işlevselliğe işaret etmektedir (182). Schoeyen ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada ise premorbid uyum ölçeği çocukluktan erişkinliğe kadarki alt testleriyle değerlendirilmiş ve bu süreçte stabil bir premorbid işlevsellik gözlemlenmiştir (183). 2009 tarihli bir başka çalışmada BB olgularının ergenlik döneminde “sosyallik ve çekilme” ile “okula uyum” alanlarında sağlıklı kontrollerden daha iyi skorları olduğu, akran ilişkileri ve okul başarısı alanlarında ise fark olmadığı ifade edilmiştir (184).

Çalışmamızın manik atak olguları, BB olgularının daha düşük işlevselliğe sahip olduğunu savunan çalışmalarla uyumluyken, remisyon olguları sağlıklı kontrollerden fark belirtmeyen literatür ile uyumlu görülmüştür.

5.2. Olgu ve Kontrol Gruplarının Psikiyatrik Soygeçmişleri Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmamızda olgu gruplarının aile öyküleri değerlendirildiğinde 1. derece akrabalarda %16.8 (n= 16), 2. derece akrabalarda yine %16.8 (n= 16) BB öyküsü gözlenmiştir. BB tanısı eşliği 1. derece akrabalarda tüm örnekleme %13.6’dır; MA

grubunda %20 (n=11), RG grubunda %12.5 (n=5) ve SK grubunda %3.3'tür (n=1). Çalışmamızdaki aile öyküsü bulguları ailede BB tanısı varlığında BB riskinin normal popülasyondaki risk olan %1'den %10-20'ye kadar arttığını belirten literatür ile uyumlu bulunmuştur (185,186).

5.3. Olgu Gruplarının Psikiyatrik Tedavi ve Eş Tanıları Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmamızda BB olgularının en sık ketiyapin (%68.4) kullandığı gözlemlenmiştir. Ketiyapini takiben en sık kullanılan ilaçların risperidon (%67.4), aripiprazol (%15.8), haloperidol (%8.4), ve olanzapin (%7.4) olduğu görülmüştür. Ketiyapin, risperidon ve haloperidolün manik atak ve remisyonda kullanım sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Günlük klorpromazin eşdeğer dozları ortalamalarına bakıldığında MA grubunda 1118.0 ± 664.5 mg/g, RG'de ise 448.1 ± 487.3 mg/g olarak gözlemlenmiştir. Olgu grupları arasında antipsikotik tedavilerin günlük klorpromazin eşdeğer ortalamaları arasında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.001$). Duygudurum düzenleyici olarak en sık lityum (%23.1) ve sodyum valproat (%19.0) kullanıldığı gözlemlenmiştir. Manik ataktaki olguların %7.3'ünün EKT tedavisi aldığı saptanmıştır. Çocuk ve ergen tedavi çalışmalarının kısıtlılıkları sebebiyle erken başlayan BB tedavisi erişkin literatürüne dayandırılmakla beraber 2007 Amerikan Çocuk ve Genç Psikiyatri Birliği (American Association for Community Psychiatry, AACAP) Uygulama Rehberi ve 2019 tarihli Gautam ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş tedavi kılavuzları akut mani tedavisinde risperidon, asenapin, ketiapi, aripiprazol gibi ikinci kuşak antipsikotikler ile lityumu ilk sıra tedavi olarak önermekte, mümkün olduğunca düşük dozda ve az sayıda ilaç tavsiye etmektedir. İkinci basamak tedavide olanzapin ve ziprasidon önerilmiştir. Farmakoterapiye dirençli olgularda EKT'nin dikkatle uygulanabileceği belirtilmiştir (67,187). 2020 tarihli bir başka çalışmada çocuk ve ergen popülasyonunda en sık reçete edilen antipsikotik ajan risperidon olarak gözlemlenmiştir (188). Olgu gruplarımızdaki geçmiş ve güncel tedavi seçimleri kılavuz önerileri ile uyumlu olmakla birlikte, kullanılmakta olan ilaç sayıları ve yüksek dozlar kılavuzlardaki tavsiyeler ile örtüşmemektedir. Bu farklılıkta manik atak grubumuzdaki hastaların monoterapiye dirençli, çoklu atak öyküleri olan ve hospitalizasyon gereken vakalar

olmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Manik atak ve remisyon grupları arasındaki eşdeğer klorpromazin dozları arasındaki anlamlı farkta da aynı sebebin rol oynadığı düşünülmektedir.

Olgu gruplarının psikiyatrik öyküleri incelendiğinde en sık saptanan eş tanının DEHB (%37.9) olduğu gözlemlenmiştir. DEHB'yi sırasıyla YAB (%9.5), SAB (%6.3), panik bozukluk ve KOKGB (%5.3) takip etmiştir. BB komorbiditelerinin araştırıldığı meta-analizlerde en sık DEHB'nin ve sonrasında KOKGB, kaygı bozuklukları, davranım bozukluğu ve MKB eşliği gözlenmiş olup çalışmamızın bulguları DEHB, kaygı bozuklukları ve KOKGB eşliği açısından literatür ile uyum göstermiştir (73). Fakat çalışmamızda davranım bozukluğu ve MKB'nin, BB'ye eşliği anlamlı düzeyde saptanmamıştır. Bu farklılığın olası sebepleri arasında kliniğimizde MKB vakaları için ayrı bir birim (ÇEMATEM) olması ve bu vakaların takip ve tedavilerinin bu birimde sürdürülmesi sayılabilir.

5.4. Olgu Gruplarının Travma Öyküleri Açısından Değerlendirilmesi

Travma öyküleri incelendiğinde %12.6 oranında fiziksel istismar, %9.5 oranında cinsel istismar, %5.3 oranında duygusal istismar ve yine %5.3 oranında şiddet olayına tanıklık etme olgular tarafından bildirilmiştir. Olguların %2.1'i TSSB tanısı ile uyumlu bulunmuştur. Literatür BB olgularında travma öyküleri yönünden incelendiğinde fiziksel ve/veya cinsel istismarın %20-30 arası eşliğini bildiren çalışmalar mevcut olup, çalışmamız olgu gruplarının bildirdikleri travmatik deneyimler literatürdeki oranlarla uyumludur (53).

5.5. Olgu Gruplarının Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Olgu grupları YMDÖ puanları açısından karşılaştırıldığında ortalama puanlar MA grubunda 22.2 ± 10.5 ve remisyon grubunda 1.3 ± 1.6 bulunmuş olup beklenildiği gibi gruplar arasında MA grubunda daha yüksek olacak şekilde istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur. Fristad ve arkadaşlarının 1997 tarihli makalelerinde YMDÖ puanları bozukluk şiddetiyle korelasyon göstermektedir, çalışmamızdaki bulgular bu bilgi ile uyumlu bulunmuştur (189). Tohen ve arkadaşlarının 2007 tarihli ergen BB çalışmasında ortalama YMDÖ skorları 32.7 ± 6.5 olarak, Wagner ve arkadaşları tarafından yapılmış bir başka benzer örneklemlili çalışmada ise ortalama manik atak

YMDÖ skorları 29.9 ± 6.0 olarak bildirilmiştir (190,191). Çalışmamızda görülen YMDÖ skorlarının literatürden daha düşük ortalama ve daha yüksek standart sapmasının varlığının sebebi olarak ağır olmayan olgulardan belirgin hospitalizasyon ihtiyacı gösteren tedavi dirençli olgulara kadar geniş bir örnekleme çalışılmış olması gösterilebilir. Olgu gruplarının ÇDDÖ ölçümlerinde de ortalama puanlar açısından gruplar arası anlamlı fark mevcuttur, bu anlamlı farkın distraktibilite, irritabilite, uyku ve iştah değişiklikleri gibi manide de görülebilen semptomlardan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Olgu gruplarının CGAS ve KGI-Ş puanları karşılaştırıldığında her iki ölçek için manik atak olgularında daha düşük işlevsellik düzeyine işaret eden sonuçlar elde edilmiştir. Literatürdeki kimi çalışmalara göre BB hayat kalitesini diğer tüm tıbbi ve psikiyatrik bozukluklardan daha fazla bozmaktadır (9). Barzmann ve arkadaşları tarafından yapılmış olan iki farklı ilaç çalışmasında ergen BB olgularının KGI-Ş ortalaması 4.2 ± 0.8 ve 5.4 ± 1.0 olarak bildirilmiştir (192,193). Çalışmamızdaki olgular arası farkların manik atak sırasındaki belirgin işlevsellik düşüşüne, remisyonda ise etkin tedavi ile işlevsellikteki düzelmeye işaret etmiş olduğu düşünülmekte ve bu yönden literatür ile uyumluluk gözlenmektedir, ayrıca KGI-Ş ortalamaları da diğer çalışmalar ile uyumludur.

5.6. Örneklemin Nörobilişsel Test Sonuçlarının ve Hipotezlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda olgu gruplarına uygulanan nörobilişsel testler manik atakta test uygulanan 31 olgunun takibinde remisyona girmelerinin ardından yeniden uygulanmıştır. Sosyal biliş ve zihin kuramı ile ilişkili değerlendirmelerde kullanılan RMET testinde, olguların manik atakta ortalama skorları remisyon sırasındaki tekrar ölçümlerinden daha düşük olarak ölçülmüş olup tekrarlayan ölçümlerin skorları arasında remisyondaki ölçüm daha yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p=0.028$). Zihin kuramı ve sosyal bilişe yönelik bir diğer ölçüm olan GAF testi toplam skorlarında da tekrarlayan ölçümlerde anlamlı şekilde remisyondaki ölçümler daha yüksek bulunmuştur ($p=0.014$). Literatürde BB’de sosyal biliş genelde erişkin popülasyondaki olgularda değerlendirilmiş olup Bora’nın 2017 tarihli meta-analizinde psikotik özellikli BB’de daha ağır olmak üzere sosyal bilişte

bozulma tariflenmiştir, yine Bora ve arkadaşları ile Samamé ve arkadaşları 2015 yılındaki meta-analizlerinde bipolar olgularının sosyal biliş ve zihin kuramındaki bozulmalarının ötimi evrelerinde bile sürdüğünü belirtmişlerdir (110,194,195). Çalışmamızda ergen BB olgularında sosyal bilişteki bozulma literatür ile benzer özellikler göstermiştir. Çalışmamızda olguların tekrarlı ölçümlerine ek olarak manik atakta ve remisyonda değerlendirilen bağımsız gruplar ile sağlıklı kontroller de karşılaştırılmış olup, sosyal biliş testlerinde manik atak olguları ile remisyon olgularının skorları arasında anlamlı fark gözlenmemiş, her iki grup da sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bozulma göstermişlerdir ($p<0.001$). Çalışmamızın remisyonda dahi sosyal bilişte bozulmanın varlığını gösteren sonuçları, bu yönüyle literatür ile uyumludur.

Çalışmamıza ait ikinci hipoteze yönelik değerlendirmemizde ise yürütücü işlevlerin manik atak ve remisyon dönemindeki olgularda bozulma miktarı incelenmiştir. Ön planda dikkati ve psikomotor hızı ölçen İST-A alt testi ve yürütücü işlevleri değerlendiren Stroop-Kelime Rengi alt testinde hastaların skorları normal dağılıma uymadığından parametrik analizlerle inceleme amaçlı logaritmik dönüşüm ile normal dağılıma çevrilmiştir. Hastalara ait İST tamamlama süreleri karşılaştırıldığında tekrarlayan ölçümlerde her üç alt puanda da olgular remisyon dönemlerinde atak dönemlerindeki ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek performans göstermişlerdir (İST-A $p=0.001$, İST-B $p=0.011$, İST B-A $p=0.030$). Bağımsız grupların karşılaştırıldığı analizlerde ise gruplar hem İST-B hem de İST B-A skorları olarak iyiden kötüye SK>RG>MA sıralamasıyla performans göstermişlerdir. Sonuç olarak hem tekrarlı ölçümlerde hem de bağımsız grupların karşılaştırmasında manik atak olguları remisyon olgularından, BB olguları SK'den daha fazla bozulma göstermiştir. Martinez-Aran ve arkadaşlarının 2004 yılında erişkin popülasyon ile yaptıkları çalışmada İST-A testinde ötimik olgular depresif olgularla benzer sonuçlar göstermiş olup, her iki grup da sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük performans göstermişlerdir (196). Ferrier ve arkadaşlarının yaptığı ölçümlerde de BB olguları hem İST-A hem de İST-B olgularında sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük performans göstermişlerdir (197,198). İST B-A süre farklarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada manik atak olguları 4 hafta arayla tekrarlı şekilde

değerlendirilmiş, her iki değerlendirmede de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde bozulma göstermişlerdir (199). Bu yönüyle psikomotor hız ve yürütücü işlevleri değerlendiren İST ölçümlerinin gruplar arası değişimleri literatür ile uyumludur. Stroop testi Kelime Rengi söyleme sürelerinin logaritma ortalamalarına bakıldığında tekrarlayan ölçümler arasında remisyonda daha iyi performans olacak şekilde anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p<0.001$). WKET testinde ise, olguların ortalama doğru cevap sayıları tekrarlı ölçümlerde remisyon döneminde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır (Doğru Cevap $p=0.028$, Yanlış Cevap $p=0.008$). Bağımsız grupların karşılaştırmalarında ise tamamlanan kategori, doğru ve yanlış cevap sayıları puanlarında BB olguları sağlıklı kontrollere göre, mani olguları remisyon olgularına göre daha fazla bozulma göstermişlerdir. Literatürde BB olgularında uygulanan WKET skorları gözden geçirildiğinde tutarsız sonuçlar belirtilmektedir. Rossi ve arkadaşlarının erişkin popülasyonla yaptığı çalışmasında BB olgularının Tamamlanan Kategori ve Toplam Hata skorlarında sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak farklı sonuçlar elde etmedikleri belirtilmiştir (200). Doyle ve arkadaşlarının çocuk ve ergen popülasyonunda yaptığı değerlendirmede ise BB olguları tamamlanan kategori ve tekrarlı hata skorlarında sağlıklı kontrollerden ayrılmış olup; Karakurt ve arkadaşlarının 2013 yılındaki değerlendirmesinde ilk kategori tamamlanana kadarki hata sayısı haricinde WKET'in tüm alt skorlarında BB olguları, hem BB açısından riskli gruptan hem de sağlıklı kontrollerden ayrılmıştır (201,202). Tekrarlı ölçümleri yapılan olguların Stroop İnterferans ve WKET Tamamlanan Kategori ile Tekrarlı cevap, Tekrarlayan hata ölçümlerinde ölçümler arası anlamlı fark gözlenmemiş, fakat bağımsız grupların karşılaştırmalarında WKET Tekrarlayan cevap skoru haricinde tüm skorlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiş ve post-hoc analizlerde manik atakta bozulma en yüksek düzeyde gözlenmiştir. Mevcut sonuçlar BB'de yürütücü işlevlerde bozulma tarifleyen literatür ile uyumludur ve manik atakta remisyon dönemindeki olgulara göre bozulma olduğu yönündeki hipotezimizi doğrulamaktadır.

İşlem belleğine yönelik değerlendirmelerde Sayı Dizisi testi skorları açısından hem BB olgularının manik atak ve remisyon dönemindeki tekrarlı testleri hem de manik atak, remisyon olguları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Olgu grubunun tekrarlayan ölçümlerinde Sayı Dizisi testinin mani ve remisyon

dönemindeki skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (ileri $p=0.905$, geri $p=0.219$). Bağımsız gruplar arası ölçümlerde ise her iki alt testte sağlıklı kontroller BB olgularından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha iyi performans sergilemişler, BB olguları kendi aralarında anlamlı fark göstermemişlerdir. Bu bulgumuz, Martínez-Arán ve arkadaşları tarafından yapılan ve depresif atak, hipomanik/manik atak ile remisyon BB olgularını karşılaştıran bir çalışmada BB olgularının sağlıklı kontrollere kıyasla geriye sayım testinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük performans gösterdiği, post-hoc analizlerinde BB olgularının kendi aralarında anlamlı fark göstermediği bulgusuyla uyumludur (108). Öte yandan başka bir çalışmada BB-Manik atak dönemi, şizofreni ve sağlıklı kontrolleri 15 BB olgusu ile 94 sağlıklı karşılaştırılmış, sayı dizisi testi skorlarında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (203). Bu çalışma ve hipotezimiz ise bulgularımızla farklılık göstermektedir. Bu fark, olasılıkla çalışmamızdaki örnekleme oluşturan BB olgularının 95 olup farklılık gösteren bu çalışmada 15 BB olgusunun dahil edilmiş olmasından doğan örneklem büyüklükleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

İşlem belleğini ölçen işitsel üçlü sessiz harf (ACT) testinde ise tekrarlayan ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.134$). Bağımsız grupların değerlendirilmesinde BB olguları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark gözlenmiş fakat manik atak ile remisyon olguları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ceylan ve arkadaşlarının 2020 yılında erişkin BB ile şizofreni olgularının semptomatik ve remisyon dönemlerindeki nörobilişsel bozulmalarını karşılaştırdıkları çalışmada hem ACT hem de Sayı Dizisi testlerinde belirgin bozulmalar gözlenmiş, gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı belirtilmiştir (204). Yine ülkemizde Çelik ve arkadaşları tarafından erişkin popülasyon ile yapılan bir başka çalışmada BB olguları ile sağlıklı kontrollerin ACT skorları arasında anlamlı fark görülmemiştir (205). BB ve SK arasında anlamlı farkın olmayışı açısından çalışmamız literatürdeki erişkin popülasyona yönelik çalışmalarla benzer sonuçlara ulaşmıştır. Literatürde ACT testini manik atak ile remisyon dönemlerindeki olgular ya da aynı olguların manik ataktaki ve remisyon dönemindeki puanlarını karşılaştıran çalışmalar kısıtlıdır. Sonuç olarak çalışmamızda BB olgularında işlem belleğinde

bozulma gözlenmiş, fakat bu bozulma manik atak sırasında daha yüksek bir boyutta gözlenmemiştir, bu yönüyle son hipotezimiz doğrulanamamıştır.

Çalışmamızda BB olgularının dikkatini değerlendirme amacıyla Sürekli Performans Testi (CPT) uygulanmıştır. Olguların tekrarlı yapılan ölçümlerinde manik atak dönemlerinde dikkatte bozulma yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (hedef doğruluğu $p=0.002$, omisyon hatası $p=0.003$). Literatürde BB olgularının CPT skorları değişkenlik göstermektedir, Karakurt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da çocuk ve ergen BB olgularının omisyon hataları sağlıklı kontrollerden anlamlı fark göstermiştir (198). Gourovitch ve arkadaşlarının erişkin popülasyonda BB tanılı olan ve olmayan ikizlerle yaptıkları çalışmada ise gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir (206). Bu örneklerle dayanarak çalışmamızdaki gruplar arası farkların daha önceki çocuk ve ergen BB çalışmaları ile uyumlu olduğu düşünülmüştür, bu yaş grubunda bağımlı gruplarda tekrarlı ölçümlere dayanan literatür gözlenmemiştir.

Görsel belleğin değerlendirilmesinde kullanılan Görsel Kopyalama Testi'nde hem hemen hatırlama hem de geç hatırlamada olguların tekrarlı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (hemen hatırlama $p=0.039$, geç hatırlama $p=0.008$). Bağımsız gruplar arası ölçümlerde ise BB olgularında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bozulma görülmüş, mani olguları ile remisyon olguları arasında ise anlamlı fark görülmemiştir. Sonuçlar gözden geçirildiğinde BB olgularında manik atakta iken görsel bellekte bozulma olduğu düşünülmektedir. Literatürde BB olgularının görsel belleklerinde bozulmaya yönelik birbirinden farklı sonuçlar gözlenmiştir. Erişkin BB olgularını içeren 2021 tarihli bir çalışmada BB grubu ile sağlıklı kontroller arasında fark gözlenmemiştir. Erişkin BB ve şizofreni olgularıyla yapılan bir başka çalışmada ise BB ve şizofreni olguları sağlıklı kontrollere kıyasla görsel bellekte belirgin bozulma göstermişlerdir (204,205).

Çalışmamızda sözel öğrenme ve belleği test etmek amacıyla Rey Sözel Öğrenme Testi'nden faydalanılmıştır. Teste ait öğrenme, geç hatırlama ve doğru tanıma alt skorlarının hiçbirinde tekrarlı ölçümler arası anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.506$, $p=0.715$, $p=0.743$). BB'de sözel öğrenme ve belleğe yönelik daha önce yapılan araştırmalarda manik atak ve remisyon olguları arasında anlamlı fark

gözlemlenmemiş, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ise BB olgularında sözel geç hatırlamada bozulma bildirilmiştir (205,207). Mani olguları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir başka çalışmada geç hatırlama ve doğru tanıma alt puanlarında manik atakta bozulma yönünde anlamlı fark belirtilmiştir (208). Sözel akıcılığı değerlendiren KAS testi ve kategorik akıcılık testlerinde ise yine olguların tekrarlayan ölçümleri arasında fark gözlenmemiştir ($p=0.223$, $p=0.566$). Sözel akıcılığa yönelik bağımsız gruplar arası değerlendirmelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, KAS testi post-hoc analizlerinde istatistiksel anlamlılık kaybolmuştur; kategorik akıcılık testinde ise BB olgularının skorları sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olup manik atak ve remisyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Literatürde BB olgularında KAS toplam puanlarının ötimik BB olguları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark belirten çalışmalar mevcuttur. Clark ve arkadaşlarının 2001 yılındaki çalışmasında mani atağında harf akıcılığında bozulma görülmüş, bu bozulma kategorik akıcılık testinde tespit edilmemiştir (208,209). Bu yönüyle çalışmamızdaki BB olgularının sözel akıcılığına yönelik değerlendirme sonuçları literatür ile uyumsuzdur.

6. KISITLILIKLAR VE ZORLUKLAR

Çalışmamızda varılan sonuçlar değerlendirilirken birtakım metodolojik kısıtlılıklar da ele alınmalıdır. Çalışmamızın olgu grubu Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği olmak üzere tek merkezden; sağlıklı kontrol grubu ise herhangi bir psikiyatrik bozukluk kriterlerini karşılamayan, Temmuz 2021 - Eylül 2023 tarihleri arasında hastane panolarına asılan ilanlarla çalışmaya başvurmuş 30 sağlıklı gönüllüden seçilmiştir. Çevresel koşulların benzerlikleri çalışmaya dair güçlü bir yön olmakla birlikte sınırlı bir örneklem grubu olması ile sonuçlanmıştır.

Remisyon olgularımız ile diğer gruplarımızın yaş ortalamalarının eşit olmaması nörobilişsel ve sosyal bilişi değerlendiren testlerin sonuçlarını etkilemiş olabilir. Buna yönelik olarak nörobilişsel testlerin karşılaştırılmasında yaşa göre kontrol edilmiş ANCOVA varyans analizi ve parsiyel korelasyon analizi kullanılmıştır. Öte yandan literatürde nörobiliş değerlendiren testlerdeki performansların yaşla iyileştiği yönündeki ön kabuller göz önüne alındığında, sağlıklı kontrol grubundaki performansın daha küçük yaş ortalamasına rağmen daha yüksek görülmesi, BB'nin nörobilişteki bozulma üzerine etkisi açısından anlamlı sayılabilir.

BB tanılı olgu grubuna dahil olan katılımcılar tarafından manik atak ve remisyon dönemlerinde, değerlendirmeleri sırasında yüksek dozlarda antipsikotik ilaç kullanılmaktaydı. Nörobilişin komponentleri üzerinde etkili olabileceği düşünülen antipsikotikler ve olguların sahip oldukları aktif şikayetler test performansını etkilemiş olabilir.

Mevcut çalışmamız BB tanılı olguların manik atak ve remisyon dönemlerini tekrarlı ölçümler ile karşılaştıran bir uzunlamasına çalışma ile manik atak, remisyon olguları ve sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştıran bir kesitsel çalışmanın birleşiminden oluşan karma desenli bir vaka kontrol çalışmasıdır. Uzunlamasına değerlendirmelerin mevcudiyeti çalışmamızın güçlü yönlerinden birisidir.

Çalışmamızda nörobilişin bütün bileşenlerini içeren oldukça geniş kapsamlı bir test bataryası uygulanmıştır, bunun çalışmamızın güçlü yanlarından birisi olduğu düşünülmektedir.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, mevcut literatürdeki çocuk ve ergen BB tanılı olguların nörobilişsel özelliklerine yönelik geniş örneklemlili çalışmaların eksikliği ve uzunlamasına değerdendirmelere yönelik gereksinim göz önüne alındığında çalışmamız mevcut literatüre ve BB hakkında ülkemizde yapılacak gelecek çalışmalara katkı sunmaktadır.



7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk ve ergen yataklı servisleri ve taburculuk sonrası ayaktan tedavi ünitesinde takip ve tedavi edilmekte olan Bipolar Bozukluk tanılı olgular nörobilişsel işlevler ve sosyal biliş açısından manik atak ve remisyon dönemlerinde tekrarlı ölçümler, gruplar arası ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırma halinde incelenmiştir.

Bipolar bozukluğun sosyal işlevsellik, yürütücü işlevler, dikkat, bellek gibi alanlarda bozulmaya yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, tedavi ve takibinde atakların tekrarını önlemeye yönelik koruyucu müdahalelerin önemi göze çarpmaktadır. Çalışmamızda manik atak ve remisyon dönemlerindeki olgular sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sosyal biliş, işlem belleği, görsel öğrenme, bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozulmanın varlığı; halihazırda atak içerisinde veya remisyon döneminde olarak değerlendirilen hastaların tedavi ve takibini yürüten klinisyenlerin bu bozulmalara yönelik tespit ve müdahalelerin önemine dikkat çekmektedir. Çalışmamız bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenleri takip eden klinisyenlerin, eşlik edebilecek global bilişteki bozukluğu yakından değerlendirmesi ve bir müdahale noktası olarak göz önünde bulundurması açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamız bu sonuçlarla birlikte bipolar bozukluk tanılı olgularda nörobilişsel ve sosyal bilişsel işlevlerdeki bozulmaya dikkat çekmektedir ve daha sonra yapılacak çalışmalara örnek teşkil etmektedir.

KAYNAKÇA

1. McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., ... & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841-1856.
2. Magioncalda, P., & Martino, M. (2022). A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 202-211.
3. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
4. Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*, 387(10027), 1561-1572.
5. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 241-251.
6. Birmaher, B. (2007). Longitudinal course of pediatric bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164(4), 537-539.
7. Nivoli, A. M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., ... & Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*, 133(3), 443-449.
8. Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutterland, A. L., Storosum, J. G., Denys, D., ... & Sturkenboom, M. C. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar disorders*, 15(3), 306-313.
9. Freeman, A. J., Youngstrom, E. A., Michalak, E., Siegel, R., Meyers, O. I., & Findling, R. L. (2009). Quality of life in pediatric bipolar disorder. *Pediatrics*, 123(3), e446-e452.
10. Pavuluri, M. N., Birmaher, B., & Naylor, M. W. (2005). Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(9), 846-871.
11. Hillegers, M. H., Reichart, C. G., Wals, M., Verhulst, F. C., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2005). Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar disorders*, 7(4), 344-350.
12. Inal, N., Ermis, C., Koc, D., Aksoy, S., Karacetin, G., Tuncturk, M., ... & Diler, R. S. (2022). Index depressive episode and antidepressant exposure were associated with illness characteristics of pediatric bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 145(2), 200-208.

13. Harvey, P. D. (2012). Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues in clinical neuroscience*.
14. Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 229, 125-134.
15. Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1095-1104.
16. Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., & Berk, M. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta psychiatrica scandinavica*, 123(3), 165-174.
17. Horn, K., Roessner, V., & Holtmann, M. (2011). Neurocognitive performance in children and adolescents with bipolar disorder: a review. *European child & adolescent psychiatry*, 20, 433-450.
18. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., ... & Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97-170.
19. Hauser, M., Zhang, J. P., Sheridan, E. M., Burdick, K. E., Mogil, R., Kane, J. M., ... & Correll, C. U. (2017). Neuropsychological test performance to enhance identification of subjects at clinical high risk for psychosis and to be most promising for predictive algorithms for conversion to psychosis: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(1), 12639.
20. Bora, E., Hıdıroğlu, C., Özerdem, A., Kaçar, Ö. F., Sarısoy, G., Arslan, F. C., ... & Tümkaya, S. (2016). Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1338-1347.
21. Hermens, D. F., Hodge, M. A. R., Naismith, S. L., Kaur, M., Scott, E., & Hickie, I. B. (2011). Neuropsychological clustering highlights cognitive differences in young people presenting with depressive symptoms. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(2), 267-276.
22. Elias, L. R., Miskowiak, K. W., Vale, A. M., Köhler, C. A., Kjaerstad, H. L., Stubbs, B., ... & Carvalho, A. F. (2017). Cognitive impairment in euthymic pediatric bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(4), 286-296.
23. Öztürk, M. O., & Uluşahin, A. (2020). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Nobel Tıp Kitabevleri.

24. Mason, B. L., Brown, E. S., & Croarkin, P. E. (2016). Historical underpinnings of bipolar disorder diagnostic criteria. *Behavioral Sciences*, 6(3), 14.
25. Khan, O., & Youssef, N. A. (2018). A brief history of polarity in mood and its diagnostic evolution. *Ann Clin Psychiatry*, 30(1), 61-6.
26. Zivanovic, O., & Nedic, A. (2012). Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: One hundred years later. *Journal of affective disorders*, 137(1-3), 15-24.
27. American Psychiatric Association. (1952). *Mental disorders*. American Psychiatric Association.
28. American Psychiatric Association. (1968). *DSM-II : diagnostic and statistical manual of mental disorders* (2. ed.).
29. American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.).
30. American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed., rev.).
31. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.).
32. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.).
33. Akiskal, H. S., & Pinto, O. (2000). The soft bipolar spectrum: footnotes to Kraepelin on the interface of hypomania, temperament and depression. In *Bipolar disorders: 100 years after manic-depressive insanity* (pp. 37-62). Dordrecht: Springer Netherlands.
34. Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 517-534.
35. Brotman, M. A., Schmajuk, M., Rich, B. A., Dickstein, D. P., Guyer, A. E., Costello, E. J., ... & Leibenluft, E. (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological psychiatry*, 60(9), 991-997.
36. Blader, J. C., & Carlson, G. A. (2007). Increased rates of bipolar disorder diagnoses among US child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004. *Biological psychiatry*, 62(2), 107-114.
37. Van Meter, A., Moreira, A. L. R., & Youngstrom, E. (2019). Updated meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(3), 21938.

38. Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(9), 251-269.
39. Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 30, 279-292.
40. Luby, J. L., Tandon, M., & Belden, A. (2009). Preschool bipolar disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(2), 391-403.
41. Duffy, A., Carlson, G., Dubicka, B., & Hillegers, M. H. J. (2020). Pre-pubertal bipolar disorder: origins and current status of the controversy. *International Journal of Bipolar Disorders*, 8(1), 1-10.
42. Oliveira, J., Etain, B., Lajnef, M., Hamdani, N., Bennabi, M., Bengoufa, D., ... & Tamouza, R. (2015). Combined effect of TLR2 gene polymorphism and early life stress on the age at onset of bipolar disorders. *PloS one*, 10(3), e0119702.
43. Bortolato, B., Köhler, C. A., Evangelou, E., León-Caballero, J., Solmi, M., Stubbs, B., ... & Carvalho, A. F. (2017). Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar disorders*, 19(2), 84-96.
44. Gibbs, M., Winsper, C., Marwaha, S., Gilbert, E., Broome, M., & Singh, S. P. (2015). Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 171, 39-47.
45. Schepis, T. S., & Hakes, J. K. (2013). Dose-related effects for the precipitation of psychopathology by opioid or tranquilizer/sedative nonmedical prescription use: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of addiction medicine*, 7(1), 39-44.
46. Karacetin, G., Arman, A. R., Fis, N. P., Demirci, E., Ozmen, S., Hesapcioglu, S. T., ... & Tekden, M. (2018). Prevalence of Childhood Affective disorders in Turkey: An epidemiological study. *Journal of affective disorders*, 238, 513-521.
47. Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 1654-1662.
48. Fan, J., & Sklar, P. (2008, February). Genetics of bipolar disorder: focus on BDNF Val66Met polymorphism. In *Growth Factors and Psychiatric Disorders: Novartis Foundation Symposium* 289 (Vol. 289, pp. 60-73). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

49. Fernandes, B. S., Molendijk, M. L., Köhler, C. A., Soares, J. C., Leite, C. M. G., Machado-Vieira, R., ... & Carvalho, A. F. (2015). Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC medicine*, 13, 1-22.
50. Craddock, N., Jones, L., Jones, I. R., Kirov, G., Green, E. K., Grozeva, D., ... & O'Donovan, M. C. (2010). Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype. *Molecular psychiatry*, 15(2), 146-153.
51. Mullins, N., Forstner, A. J., O'Connell, K. S., Coombes, B., Coleman, J. R., Qiao, Z., ... & Potash, J. B. (2021). Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nature genetics*, 53(6), 817-829.
52. Ng, T. H., Chung, K. F., Ho, F. Y. Y., Yeung, W. F., Yung, K. P., & Lam, T. H. (2015). Sleep–wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 20, 46-58.
53. Du Rocher Schudlich, T., Youngstrom, E. A., Martinez, M., KogosYoungstrom, J., Scovil, K., Ross, J., ... & Findling, R. L. (2015). Physical and sexual abuse and early-onset bipolar disorder in youths receiving outpatient services: frequent, but not specific. *Journal of abnormal child psychology*, 43, 453-463.
54. Strakowski, S. M., DelBello, M. P., & Adler, C. M. (Eds.). (2015). *Bipolar disorder in youth: Presentation, treatment, and neurobiology*. Oxford University Press, USA.
55. Blumberg, H. P., Kaufman, J., Martin, A., Whiteman, R., Zhang, J. H., Gore, J. C., ... & Peterson, B. S. (2003). Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1201-1208.
56. Kalmar, J. H., Wang, F., Chepenik, L. G., Womer, F. Y., Jones, M. M., Pittman, B., ... & Blumberg, H. P. (2009). Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(6), 636-642.
57. Chang, K., Karchemskiy, A., Barnea-Goraly, N., Garrett, A., Simeonova, D. I., & Reiss, A. (2005). Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(6), 565-573.
58. DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Mills, N. P., Getz, G. E., & Strakowski, S. M. (2004). Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 6(1), 43-52.
59. Rich, B. A., Vinton, D. T., Roberson-Nay, R., Hommer, R. E., Berghorst, L. H., McClure, E. B., ... & Leibenluft, E. (2006). Limbic hyperactivation during processing of neutral facial

- expressions in children with bipolar disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(23), 8900-8905.
60. Hwang, J., Lyoo, I. K., Dager, S. R., Friedman, S. D., Oh, J. S., Lee, J. Y., ... & Renshaw, P. F. (2006). Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 276-285.
 61. Dickstein, D. P., Rich, B. A., Roberson-Nay, R., Berghorst, L., Vinton, D., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2007). Neural activation during encoding of emotional faces in pediatric bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 9(7), 679-692.
 62. Chang, K., Adleman, N. E., Dienes, K., Simeonova, D. I., Menon, V., & Reiss, A. (2004). Anomalous Prefrontal-Subcortical Activation in Familial Pediatric Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Archives of general psychiatry*, 61(8), 781-792.
 63. Mitsunaga, M. M., Garrett, A., Howe, M., Karchemskiy, A., Reiss, A., & Chang, K. (2011). Increased subgenual cingulate cortex volume in pediatric bipolar disorder associated with mood stabilizer exposure. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 21(2), 149-155.
 64. Singh, M. K., Chang, K. D., Chen, M. C., Kelley, R. G., Garrett, A., Mitsunaga, M. M., ... & Gotlib, I. H. (2012). Volumetric reductions in the subgenual anterior cingulate cortex in adolescents with bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, 14(6), 585-596.
 65. Kaur, S., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., Monkul, E. S., ... & Soares, J. C. (2005). Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1637-1643.
 66. American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
 67. McClellan, J., Kowatch, R., & Findling, R. L. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(1), 107-125.
 68. NIfHa, C. (2006). The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. *Clinical Guideline*, 38..
 69. Goldstein, B. I., & Birmaher, B. (2012). Prevalence, clinical presentation, and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 49(1), 3.

70. Blader, J. C., & Carlson, G. A. (2007). Increased rates of bipolar disorder diagnoses among US child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004. *Biological psychiatry*, 62(2), 107-114.
71. Biederman, J. (2000). Advances in the psychopharmacology of pediatric bipolar disorder and ADHD. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 10(3), 153.
72. Hunt, J., Birmaher, B., Leonard, H., Strober, M., Axelson, D., Ryan, N., ... & Keller, M. (2009). Irritability without elation in a large bipolar youth sample: frequency and clinical description. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(7), 730-739.
73. Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar disorders*, 7(6), 483-496.
74. Geller, B., Tillman, R., Bolhofner, K., & Zimmerman, B. (2008). Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1125-1133.
75. Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., ... & Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *American Journal of Psychiatry*, 166(7), 795-804.
76. Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., & Seeley, J. R. (1995). Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(4), 454-463.
77. Goldstein, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Ryan, N. D., Strober, M. A., Gill, M. K., ... & Keller, M. (2005). History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar disorders*, 7(6), 525-535.
78. Goldstein, T. R. (2009). Suicidality in pediatric bipolar disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 18(2), 339-352.
79. Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swendsen, J., Avenevoli, S., Case, B., ... & Olfson, M. (2011). Service utilization for lifetime mental disorders in US adolescents: results of the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(1), 32-45.
80. Fagioli, A., Kupfer, D. J., Houck, P. R., Novick, D. M., & Frank, E. (2003). Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 112-117.

81. Goldstein, B. I., Birmaher, B., Axelson, D. A., Goldstein, T. R., Esposito-Smythers, C., Strober, M. A., ... & Keller, M. B. (2008). Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(12), 1953.
82. Johnston, W. A., & Dark, V. J. (1986). Selective attention. *Annual review of psychology*, 37(1), 43-75.
83. MI, P. (1971). Boies SJ: Components of attention. *Psychol Rev*, 78, 391-408.
84. Ocasio, W. (2011). Attention to attention. *Organization science*, 22(5), 1286-1296.
85. Duffy, L., & O'Carroll, R. (1994). Memory impairment in schizophrenia—a comparison with that observed in the alcoholic Korsakoff syndrome. *Psychological Medicine*, 24(1), 155-165.
86. Baddeley, A. D. (1982). Implications of neuropsychological evidence for theories of normal memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 298(1089), 59-72.
87. Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Academic press.
88. Tamlyn, D., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., Lund, C. E., Hammond, S., & Baddeley, A. D. (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological medicine*, 22(1), 101-115.
89. Smitherman, T. A., Huerkamp, J. K., Miller, B. I., Houle, T. T., & O'Jile, J. R. (2007). The relation of depression and anxiety to measures of executive functioning in a mixed psychiatric sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(5), 647-654.
90. Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA..
91. Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of affective disorders*, 72(3), 209-226.
92. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49-100.
93. Collins, A., & Koechlin, E. (2012). Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making. *PLoS biology*, 10(3), e1001293.
94. Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British journal of developmental psychology*, 21(1), 59-80.

95. Kail, R., & Salthouse, T. A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta psychologica*, 86(2-3), 199-225.
96. Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological psychology*, 54(1-3), 35-54.
97. Allen, D. N., & Barchard, K. A. (2009). Identification of a social cognition construct for the WAIS-III. *Applied Neuropsychology*, 16(4), 262-274.
98. Allen, D. N., Strauss, G. P., Donohue, B., & van Kammen, D. P. (2007). Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 93(1-3), 325-333.
99. Uekermann, J., & Daum, I. (2008). Social cognition in alcoholism: a link to prefrontal cortex dysfunction?. *Addiction*, 103(5), 726-735.
100. Stuss, D. T., Gallup Jr, G. G., & Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for theory of mind. *Brain*, 124(2), 279-286.
101. Cuerva, A. G., Sabe, L., Kuzis, G., Tiberti, C., Dorrego, F., & Starkstein, S. E. (2001). Theory of mind and pragmatic abilities in dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 14(3), 153-158.
102. Corcoran, R., Cahill, C., & Frith, C. D. (1997). The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of 'mentalizing' ability. *Schizophrenia research*, 24(3), 319-327.
103. Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D., & Ell, P. (1994). Recognition of mental state terms. *British Journal of Psychiatry*, 165(5), 640-649.
104. Vogindroukas, I., Chelas, E. N., & Petridis, N. E. (2014). Reading the Mind in the Eyes Test (children's version): a comparison study between children with typical development, children with high-functioning autism and typically developed adults. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 66(1-2), 18-24.
105. Morrison, R. L., & Bellack, A. S. (1981). The role of social perception in social skill. *Behavior therapy*, 12(1), 69-79.
106. Saver, J. L., & Damasio, A. R. (1991). Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia*, 29(12), 1241-1249.
107. Levy, B., Manove, E., & Weiss, R. D. (2012). Recovery of cognitive functioning in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence during early remission from an acute mood episode. *Annals of Clinical Psychiatry*, 24(2), 143.

108. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270.
109. Torres, I. J., DeFreitas, C. M., DeFreitas, V. G., Bond, D. J., Kunz, M., Honer, W. G., ... & Yatham, L. N. (2011). Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychological medicine*, 41(5), 971-982.
110. Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 229, 125-134.
111. Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., & Berk, M. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta psychiatrica scandinavica*, 123(3), 165-174.
112. Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1095-1104.
113. Hauser, M., Zhang, J. P., Sheridan, E. M., Burdick, K. E., Mogil, R., Kane, J. M., ... & Correll, C. U. (2017). Neuropsychological test performance to enhance identification of subjects at clinical high risk for psychosis and to be most promising for predictive algorithms for conversion to psychosis: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(1), 12639.
114. Bora, E., Hıdıroğlu, C., Özerdem, A., Kaçar, Ö. F., Sarısoy, G., Arslan, F. C., ... & Tümkaya, S. (2016). Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1338-1347.
115. Horn, K., Roessner, V., & Holtmann, M. (2011). Neurocognitive performance in children and adolescents with bipolar disorder: a review. *European child & adolescent psychiatry*, 20, 433-450.
116. Hermens, D. F., Hodge, M. A. R., Naismith, S. L., Kaur, M., Scott, E., & Hickie, I. B. (2011). Neuropsychological clustering highlights cognitive differences in young people presenting with depressive symptoms. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(2), 267-276.
117. Elias, L. R., Miskowiak, K. W., Vale, A. M., Köhler, C. A., Kjaerstad, H. L., Stubbs, B., ... & Carvalho, A. F. (2017). Cognitive impairment in euthymic pediatric bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(4), 286-296.

118. Bauwens, F., Pardoën, D., Staner, L., Dramaix, M., & Mendlewicz, J. (1998). Social adjustment and the course of affective illness: A one-year controlled longitudinal study involving bipolar and unipolar outpatients. *Depression and Anxiety*, 8(2), 50-57.
119. MacQueen, G. M., Young, L. T., & Joffe, R. T. (2001). A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(3), 163-170.
120. Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(2), 110-116.
121. Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herrería, E., Montes, J. M., & Fernández-Liria, A. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 200(2), 135-141.
122. Inoue, Y., Yamada, K., & Kanba, S. (2006). Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. *Journal of affective disorders*, 95(1-3), 125-127.
123. Varo, C., Jiménez, E., Solé, B., Bonnín, C. M., Torrent, C., Lahera, G., ... & Reinares, M. (2019). Social cognition in bipolar disorder: the role of sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables in emotional intelligence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(4), 369-380.
124. Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (edgmont)*, 4(7), 28.
125. Turan, S., Özyurt, G., Çatlı, G., Öztürk, Y., Abacı, A., & Akay, A. P. (2019). Social cognition and emotion regulation may be impaired in adolescents with obesity independent of the presence of binge eating disorder: a two-center study. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 887-894.
126. Mayes, T. L., Bernstein, I. H., Haley, C. L., Kennard, B. D., & Emslie, G. J. (2010). Psychometric properties of the Children's Depression Rating Scale–Revised in adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(6), 513-516.
127. Güney, S. A., Baykara, H. B., & Emiroğlu, N. I. (2018). Çocuklar için Depresyon Değerlendirme Ölçeği Revize Formunun Türk popülasyonundaki ergenlerde psikometrik özellikleri. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 19(1).
128. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*, 133(5), 429-435.

129. Youngstrom, E. A., Kmett Danielson, C., Findling, R. L., Gracious, B. L., & Calabrese, J. R. (2002). Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths ages 5 to 17 years. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 31(4), 567-572.
130. Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., & Erten, E. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 107-114.
131. Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., & Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General psychiatry*, 40(11), 1228-1231.
132. Cannon-Spoor, H. E., Potkin, S. G., & Wyatt, R. J. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 8(3), 470-484.
133. van Mastrigt, S., & Addington, J. (2002). Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27(2), 92-101.
134. Kafali, H. Y., Bildik, T., Bora, E., Yuncu, Z., & Erermis, H. S. (2019). Distinguishing prodromal stage of bipolar disorder and early onset schizophrenia spectrum disorders during adolescence. *Psychiatry Research*, 275, 315-325.
135. Sağlam, Y., Ermiş, Ç., Tunçtürk, M., Turan, S., Karakuş, O. B., Alarslan, S., & Karaçetin, G. (2023). Neurocognitive and social cognitive impairments in remission and symptomatic states of early-onset schizophrenia spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(9), 1621-1631.
136. Chambers, W. J., Puig-Antich, J., Hirsch, M., Paez, P., Ambrosini, P. J., Tabrizi, M. A., & Davies, M. (1985). The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview: test-retest reliability of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present Episode Version. *Archives of general psychiatry*, 42(7), 696-702.
137. Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., Moreci, P., ... & Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.
138. Gökler, B., Ünal, F., Pehlivan Türk, B., Kültür, E. Ç., Akdemir, D., & Taner, Y. (2004). Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11, 109-116.

139. Ünal, F., Öktem, F., Çetin Çuhadaroğlu, F., Çengel Kültür, S. E., Akdemir, D., Foto Özdemir, D., ... & Artık, A. (2019). Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 30(1).
140. Poreh, A. (2010). Rey auditory verbal learning test. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*, 1-1.
141. Can, H., Doğutepe, E., Yazıhan, N. T., Korkman, H., & Bakar, E. E. (2016). İşitsel Sözel Öğrenme Testi Yapı Geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 27(3), 195-203.
142. Vargo, F. E., Grosser, G. S., & Spafford, C. S. (1995). Digit span and other WISC-R scores in the diagnosis of dyslexia in children. *Perceptual and motor skills*, 80(3_suppl), 1219-1229.
143. Savaşır, I., & Şahin, N. (1995). Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) el kitabı. *Türk Psikologlar Derneği Yayınları*, Ankara.
144. Karakaş, S., & Karakaş, E. (1995). Nöropsikolojik testlerin Türk örneklemini üzerinde değişik yaş ve eğitim düzeylerine göre standardizasyonu. *Kriz Dergisi*, 3(1), 159-166.
145. Kaufman, A. S., Long, S. W., & O'Neal, M. R. (1986). Topical review of the WISC-R for pediatric neuroclinicians. *Journal of child neurology*, 1(2), 89-98.
146. Collaer, M. L., & Evans, J. R. (1982). A measure of short-term visual memory based on the WISC-R coding subtest. *Journal of Clinical Psychology*, 38(3), 641-644.
147. Crowe, S. F. (1998). Decrease in performance on the verbal fluency test as a function of time: Evaluation in a young healthy sample. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 20(3), 391-401.
148. Ardila, A., Ostrosky-Solís, F., & Bernal, B. (2006). Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *International Journal of Psychology*, 41(5), 324-332.
149. Erden Aki, Ş., Alkan, B., Demirsöz, T., Velibaşoğlu, B., Taşdemir, T., Piri Erbaş, S., ... & Demir, B. (2022). Yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinin fonemik ve semantik sözel akıcılık testi puanları üzerinde etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 33(1).
150. Anil, A. E., Kivircik, B. B., Batur, S., Kabakçı, E., Kitis, A., Güven, E., ... & Arkar, H. (2003). The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(2), 159-169.
151. Shura, R. D., Rowland, J. A., & Miskey, H. M. (2016). Auditory consonant trigrams: a psychometric update. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(1), 47-57.

152. Brown, J. (1958). Some tests of the decay theory of immediate memory. *Quarterly journal of experimental psychology*, 10(1), 12-21.
153. Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *The Journal of Psychology*, 19(1), 87-95.
154. Kent, P. (2013). The evolution of the Wechsler Memory Scale: A selective review. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(4), 277-291.
155. Homack, S., & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of clinical Neuropsychology*, 19(6), 725-743.
156. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
157. Karakaş, S., Erdoğan Bakar, E., Sak, L., Soysal Acar, A. Ş., ... & Alkan, S. (1999). Stroop Testinin Türk Kültürüne Standardizasyonu Çalışması, güvenirlik-geçerlik. *Klinik Psikiyatri Dergisi-Turkish Journal Of Clinical Psychiatry*, 2(2).
158. Siegrist, M. (1997). Test-retest reliability of different versions of the Stroop test. *The Journal of Psychology*, 131(3), 299-306.
159. Branch, R. (1944). The new army individual test of general mental ability. *Psychol. Bull*, 41, 532-538.
160. Reitan, R. M., & Wolfson, D. (2001). The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Research findings and clinical application.
161. Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology*, 19(2), 203-214.
162. Uzgan, B. Ö., Oktay, M. T., Aykaç, C., Ermiş, Ç., & Alkın, T. (2021). Neurocognitive flexibility, perfectionism, obsessive beliefs in patients with obsessive compulsive disorder. *Klinik Psikiyatri Dergisi*.
163. Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(2), 241-251.
164. Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Journal of Child psychology and Psychiatry*, 38(7), 813-822.

165. Girli, A. (2014). Psychometric properties of the Turkish child and adult form of "Reading the Mind in the Eyes Test.". *Psychology*.
166. Bach, L. J., Happe, F., Fleming, S., & Powell, J. (2000). Theory of mind: Independence of executive function and the role of the frontal cortex in acquired brain injury. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5(3), 175-192.
167. Brüne, M., & Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind—evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(4), 437-455.
168. Şahin, B., Önal, B. S., & Hoşoğlu, E. (2020). Gaf Tanıma Testi Çocuk Formunun Türkçeye uyarlanması ve psikometrik özelliklerinin incelenmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 21.
169. Baron-Cohen, S., O'riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 29, 407-418.
170. Russell, E. W. (1980). Fluid and crystallized intelligence: Effects of diffuse brain damage on the WAIS. *Perceptual and Motor Skills*, 51(1), 121-122.
171. Barona, A., Reynolds, C. R., & Chastain, R. (1984). A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS—R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52(5), 885.
172. Wechsler, D. (1974). *Wechsler intelligence scale for children-revised*. Psychological Corporation.
173. Wechsler, D. (1981). *Wechsler adult intelligence scale-revised*. *Frontiers in Psychology*.
174. Sezgin, N., Baştuğ, G., Karaağaç, S. Y., & Yılmaz, B. (2014). Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu WAIS-R Türkiye Standardizasyonu: Ön Çalışma. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi*, 54(1), 451-480.
175. Eling, P., Derckx, K., & Maes, R. (2008). On the historical and conceptual background of the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain and cognition*, 67(3), 247-253.
176. Klee, S. H., & Garfinkel, B. D. (1983). The computerized continuous performance task: A new measure of inattention. *Journal of abnormal child psychology*, 11, 487-495.
177. van den Bosch, R. J., Rombouts, R. P., & van Asma, M. J. (1996). What determines continuous performance task performance?. *Schizophrenia Bulletin*, 22(4), 643-651.

178. Correll, C. U., Olvet, D. M., Auther, A. M., Hauser, M., Kishimoto, T., Carrión, R. E., ... & Cornblatt, B. A. (2014). The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale–Prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar disorders*, 16(5), 505-522.
179. Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar disorders*, 13(4), 334-342.
177. Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5), 551.
178. Dickstein, D. P., Treland, J. E., Snow, J., McClure, E. B., Mehta, M. S., Towbin, K. E., ... & Leibenluft, E. (2004). Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 55(1), 32-39.
179. Glahn, D. C., Bearden, C. E., Bowden, C. L., & Soares, J. C. (2006). Reduced educational attainment in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 92(2-3), 309-312.
180. Dickstein, D. P., Treland, J. E., Snow, J., McClure, E. B., Mehta, M. S., Towbin, K. E., ... & Leibenluft, E. (2004). Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 55(1), 32-39.
181. McClellan, J., Prezbindowski, A., Breiger, D., & McCurry, C. (2004). Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophrenia research*, 68(1), 21-26.
182. Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., & Murray, R. M. (1997). Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *American Journal of Psychiatry*, 154(11), 1544-1550.
183. Schoeyen, H. K., Melle, I., Sundet, K., Aminoff, S. R., Hellvin, T., Auestad, B. H., ... & Andreassen, O. A. (2013). Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence. *Bipolar disorders*, 15(3), 294-305.
184. Rietschel, M., Georgi, A., Schmael, C., Schirmbeck, F., Strohmaier, J., Boesshenz, K. V., ... & Schulze, T. G. (2009). Premorbid adjustment: a phenotype highlighting a distinction rather than an overlap between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 110(1-3), 33-39.
185. Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Melbye, M., Mors, O., & Ewald, H. (2003). Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1209-1215.

186. Craddock, N., & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *Journal of medical genetics*, 36(8), 585-594.
187. Gautam, S., Jain, A., Gautam, M., Gautam, A., & Jagawat, T. (2019). Clinical practice guidelines for bipolar affective disorder (BPAD) in children and adolescents. *Indian journal of psychiatry*, 61(Suppl 2), 294.
188. Dinnissen, M., Dietrich, A., van der Molen, J. H., Verhallen, A. M., Buiteveld, Y., Jongejan, S., ... & van den Hoofdakker, B. J. (2020). Prescribing antipsychotics in child and adolescent psychiatry: guideline adherence. *European child & adolescent psychiatry*, 29, 1717-1727.
189. Fristad, M. A., Weller, E. B., & Weller, R. A. (1992). The Mania Rating Scale: can it be used in children? A preliminary report. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(2), 252-257.
190. Tohen, M., Kryzhanovskaya, L., Carlson, G., DelBello, M., Wozniak, J., Kowatch, R., ... & Biederman, J. (2007). Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1547-1556.
191. Wagner, K. D., Kowatch, R. A., Emslie, G. J., Findling, R. L., Wilens, T. E., McCague, K., ... & Linden, D. (2006). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 163(7), 1179-1186.
192. Barzman, D. H., DelBello, M. P., Kowatch, R. A., Gernert, B., Fleck, D. E., Pathak, S., ... & Strakowski, S. M. (2004). The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 14(4), 593-600.
193. Barzman, D. H., DelBello, M. P., Kowatch, R. A., Warner, J., Rofey, D., Stanford, K., ... & Strakowski, S. M. (2005). Adjunctive topiramate in hospitalized children and adolescents with bipolar disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 15(6), 931-937.
194. Samamé, C. (2013). Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: a state-of-the-art overview. *Psychiatry research*, 210(3), 1275-1286.
195. Bora, E., Bartholomeusz, C., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychological medicine*, 46(2), 253-264.
196. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270.

197. Mahlberg, R., Adli, M., Bschor, T., & Kienast, T. (2008). Age effects on trail making test during acute depressive and manic episode. *International Journal of Neuroscience*, 118(9), 1347-1356.
198. Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175(3), 246-251.
199. McGrath, J., Scheldt, S., Welham, J., & Clair, A. (1997). Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophrenia research*, 26(2-3), 127-137.
200. Rossi, A., Arduini, L., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P., & Stratta, P. (2000). Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *Journal of psychiatric research*, 34(4-5), 333-339.
201. Doyle, A. E., Wozniak, J., Wilens, T. E., Henin, A., Seidman, L. J., Petty, C., ... & Biederman, J. (2009). Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychological medicine*, 39(8), 1253-1263.
202. Karakurt, M. N., Karabekiroğlu, M. Z., Yüce, M., Baykal, S., & Şenses, A. (2013). Neuropsychological profiles of adolescents with bipolar disorder and adolescents with a high risk of bipolar disorder. *Turk Psikiyatri Derg*, 24(4), 221-30.
203. Seidman, L. J., Kremen, W. S., Koren, D., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2002). A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophrenia research*, 53(1-2), 31-44.
204. Ceylan, D., Akdede, B. B., Bora, E., Aktener, A. Y., Ongun, C. H., Tunca, Z., ... & Özerdem, A. (2020). Neurocognitive functioning during symptomatic states and remission in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative study. *Psychiatry Research*, 292, 113292.
205. Çelik, H. E. A., Ceylan, D., Ongun, C. H., Erdoğan, A., Tan, D., Gümüşkesen, P., ... & Özerdem, A. (2021). Neurocognitive Functions in Bipolar Disorder in Relation to Comorbid ADHD. *Archives of Neuropsychiatry*, 58(2), 87.
206. Gourovitch, M. L., Torrey, E. F., Gold, J. M., Randolph, C., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (1999). Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 45(5), 639-646.
207. Fleck, D. E., Shear, P. K., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Corey, K. B., Jak, A., ... & Strakowski, S. M. (2003). Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar disorders*, 5(5), 375-380.

208. Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2001). A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1605-1611.
208. de Almeida Rocca, C. C., de Macedo-Soares, M. B., Gorenstein, C., Tamada, R. S., Isler, C. K., Dias, R. S., ... & Lafer, B. (2008). Verbal fluency dysfunction in euthymic bipolar patients: a controlled study. *Journal of affective disorders*, 107(1-3), 187-192.



EK-1- TIPTA UZMANLIK ETİK KURULU ONAYI FORMU

EK-2- ETİK KURUL ONAY BİLGİ FORMU

EK-3 AYDINLATILMIŞ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMLARI

EK-4 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

EK-5 KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

EK-6 ÇOCUKLARDA DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇDDÖ)



Tüm Kaynaklardan Elde Edilen Ölçümlerin
Karşılaştırılması

Ölçümün Yapıldığı Kaynaklar

Değer- lendir- ilen Belirti Alanı	Çocuk							Ebeveynler							Diğer							Çocuğa ait en iyi tanımlama						
Okul İşlevselliği	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
An-Hedoni	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Sosyal İçe Çekilme	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Uyku Bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
İştahta Bozulma	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Aşırı Yorgunluk	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Fiziksel Yakınmalar	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
İrritabilite	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Aşırı Suçluluk Duyuma	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Düşük Özgüven	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Depresif Duygular	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
morbid düşünce	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Özkayım Düşünceleri	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Aşırı Ağlama	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7

Gözlemci Tarafından Puanlanan Sözel Olmayan Davranışlar	Çocuk							Ebeveynler	Diğer	Çocuğa ait en iyi tanımlama						
Depresif Yüz Afektü	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7
Cansız Konuşma	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7
Hipoaktivite	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7

☐ =Belirgin bir güçlük yok

☐ =Klinik olarak belirgin zorluklar

☐ =Ağır klinik olarak belirgin zorluklar

Yönerge: Bu çocuk için; her semptom alanını puanlarken; kutucuk içine yalnızca bir sayıyı yazın. Puanlama yapmak için yetersiz bilgi mevcutsa kutunun içine **PY** ("Puanlama Yapılmadı") yazın.

EK-7 YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da 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 iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca, iş birliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, iş birliğine yatkın

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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