

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİPOLAR PRODROMU TANILI OLGULARDA
NÖROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN
İNCELENMESİ**

DR. ÇAĞATAY ERMİŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİPOLAR PRODROMU TANILI OLGULARDA NÖROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞATAY ERMİŞ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. F. Neslihan İnal Emiroğlu

Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) – Bilim İnsanı
Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından 2214/A Doktora Sırası Yurt Dışı
Araştırma Desteği (Destek No:1059B141800278) ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Bipolar Bozukluk ve Bipolar Bozukluk Prodromu	4
2.1.1 Duygudurum Epizodlarının ve Duygudurum Bozukluklarının Tanımı	4
2.1.2 Epidemiyoloji ve Toplum Sağlığındaki Önemi.....	5
2.1.3 Ruhsal Bozukluklarda Prodrom Kavramı.....	5
2.1.4 Bipolar Bozukluk İçin Klinik Yüksek Risk Yaklaşımları	7
2.2 Duygudurum Bozukluklarında Karma Özellikler	13
2.2.1 Karma Özelliklerin Güncel Tanımı	13
2.2.2 Karma Özelliklerin Tarihçesi	14
2.2.3 Karma Özelliklerin Eşlik Ettiği Majör Depresif Bozukluk	14
2.2.4. Karma Özelliklerin Prodromal Olgulardaki Önemi	15
2.3 Nörokopsikolojik Testlerin Psikiyatrik Bozukluklardaki Nörobiyolojik Önemi	15
2.3.1 Nörokopsikolojik Testlerin Tanımı ve Önemi	15
2.3.2 Nöropsikolojik Testlerin Duygudurum Bozukluklarındaki Yeri.....	16
2.3.3 Yürütücü İşlevlerin Prodromal Olguların Ayırıcı Tanısındaki Önemi.....	17
3.AMAÇ	18
4.HİPOTEZLER.....	19
5.YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	19
5.1 Araştırmanın Türü	19
5.2 Araştırmanın Etik Kurul Onayı	19
5.3 Araştırmanın Örneklemi	19
5.4 Örneklemenin Seçimi	20
5.4.1 Yüksek Riskli Grup İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	20
5.4.2 Düşük Riskli Grup İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	20
5.4.3 Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	20
5.4.4 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	20

5.5 Klinik Veri Toplama Araçları	21
5.5.1.Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu.....	21
5.5.2 Sosyodemografik Veri Formu	21
5.5.3 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime Version, K-SADS)	21
5.5.4 Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ- R) (Childhood Depression Rating Scale – Revised, CDRS-R).....	22
5.5.5 Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (State Trait Anxiety Inventory, STAI TX-I ve STAI TX-II).....	22
5.5.6 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young Mania Rating Scale, YMRS)	22
5.5.7 Çocuklar için Genel Derecelendirme Ölçeği (Children’s Global Assessment Scale, CGAS)	23
5.5.8 Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği – Kısaltılmış Tarama Formu (BPBÖ-KT) (Bipolar Prodrome Symptom Scale – Abbreviated Screen)	23
5.5.9 Young Mani Derecelendirme Ölçeği– Ebeveyn Formu (YMDÖ-E) (Parent-Young Mania Rating Scale, p-YMRS).....	24
5.5.10 Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği – Tam Prospektif Formu (BPBÖ-TP) (Bipolar Prodrome Symptom Scale – Full Prospective).....	24
5.5.11 Çocuk Mani Derecelendirme Ölçeği – Ebeveyn Formu (ÇMDÖ) (Child Mania Rating Scale - Parent Version, CMRS)	24
5.5.12 Stroop Testi -Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu (ST-TBAG)	25
5.5.13 İz Sürme Testi (İST) (Trail Making Test, TMT).....	25
5.6 Verilerin İstatistiksel Analizi	26
6. BULGULAR.....	28
6.1 Örneklemin Değerlendirilmesi	28
6.1.1 Sosyal ve Demografik Değişkenler	28
6.1.2 Sigara, Alkol ve Madde Kullanımları	31
6.1.3 Boy, Kilo, Vücut Kitle İndeksi, Ders Başarısı ve Arkadaş İlişkileri.....	32
6.1.4 Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	33
6.1.5 Hastalık Karakteristikleri, Tedavileri ve Psikiyatrik Eş Tanıları	34
6.1.6 Olgu Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Karakteristikleri Yönünden Karşılaştırılması.....	40
6.2 Saptanan Psikiyatrik Semptomların Değerlendirilmesi.....	43
6.2.1 Depresif Yakınmalar ve Bulgular.....	43
6.2.2 Manik Yakınmalar ve Bulgular	45

6.2.3 Genel Psikiyatrik Yakınmalar ve Bulgular	50
6.2.4 Olgu Gruplarının Depresif Yakınmalar ve Bulgular Yönünden Karşılaştırılması ..	53
6.2.5 Olgu Gruplarının Manik ve Genel Semptomlar Yönünden Karşılaştırılması	54
6.2.6 Olgu Gruplarının Toplam Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması	55
6.3 Yürütücü İşlevlerin İncelenmesi.....	57
6.3.1 Yürütücü İşlevlerdeki Hız ve Doğruluğun Değerlendirilmesi	57
6.3.2 Olgu Gruplarının Yürütücü İşlevlerinin Karşılaştırılması.....	61
6.3.3 Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu	62
6.4 Katılımcıların İşlevsellik Düzeylerinin Semptomlarla Korelasyonu.....	68
6.5 Ölçekler Arası Korelasyonların İncelenmesi.....	71
6.5.1 BPPS-TP Ölçeğinin Çalışmada Kullanılan Ölçeklerle Korelasyonu	71
6.5.2 Mani Ölçeklerinin Klinisyen Tarafından Derecelendirilen Ölçeklerle Korelasyonu	71
6.6 Verilerin Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	72
7. TARTIŞMA	76
8.SONUÇLARIN ÖZETİ	91
9.KISITLILIKLAR	92
10. KAYNAKLAR	94
11.EKLER.....	113

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş, Eğitim Düzeyi, Yaşadıkları Yer, Gelir Düzeyi, Aile Yapısı	28
Tablo 2: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Anne Yaşı, Baba Yaşı, Anne Eğitim Düzeyi, Baba Eğitim Düzeyi, Annenin Çalışma Durumu ve Babanın Çalışma Durumu.....	30
Tablo 3: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Sigara, Alkol ve Madde Kullanımları	31
Tablo 4: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Ders Başarısı ve Arkadaşlık İlişkileri	32
Tablo 5: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun 1. ve 2. Derece Akrabalarındaki Psikiyatrik Bozukluklar	33
Tablo 6: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun İşlevsellik Düzeyleri ve Geçmişlerinde Ruhsal Travma Varlığı	35
Tablo 7: Olgu Gruplarının Psikiyatrik Tedavileri.....	36
Tablo 8: Olgu Gruplarının Depresif Epizod Karakteristikleri	37
Tablo 9: Olgu Gruplarının Psikiyatrik Eş Tanıları	39
Tablo 10: Olgu Gruplarının Sigara, Alkol, Madde Kullanımlarının, Ders Başarılarının, Arkadaş İlişkilerinin, Geçmiş Travma Öykülerinin ve Akrabalarındaki Psikiyatrik Bozuklukların Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması	40
Tablo 11: Olgu Gruplarının Güncel ve Geçmiş Psikiyatrik Tedavilerinin, Depresif Epizod Karakteristiklerinin ve Psikiyatrik Eş Tanılarının Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması.....	42
Tablo 12: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Depresif Yakınmaları ve Bulguları	43
Tablo 13: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Özgün Olan Manik Yakınmaları ve Bulguları	45
Tablo 14: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Özgün Olmayan Manik Yakınmaları ve Bulguları	47
Tablo 15: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Manik Semptomlarının Ölçek Skorları ...	48
Tablo 16: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Psikotik Olmayan Genel Psikiyatrik Yakınmaları ve Bulguları	50
Tablo 17: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Psikotik Olan Genel Psikiyatrik Yakınmaları	52
Tablo 18: Olgu Gruplarının Depresif Yakınmalarının ve Bulgularının Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması	53
Tablo 19: Olgu Gruplarının Manik ve Genel Semptomlarının Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması.....	54
Tablo 20: Olgu Gruplarının Toplam Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	55
Tablo 21: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun İşlem Hızlarının Karşılaştırılması	57
Tablo 22: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Nörokognitif Testlerdeki Hatalarının Karşılaştırılması.....	59
Tablo 23: Olgu Gruplarının Nörokognitif Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	61
Tablo 24: Yürütücü İşlevlerin Semptom ve Bulgularla Korelasyonu	63
Tablo 25: Karma Özellik Gösteren Olgularda Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu	64
Tablo 26: Karma Özellik Göstermeyen Olgularda Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu.....	66

Tablo 27: Sağlık Kontrol Grubunda Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu	67
Tablo 28: Katılımcıların Son Bir Yıldaki En Düşük, En Yüksek ve Güncel İşlevsellik Düzeylerinin Yürütücü İşlevlerle ve Semptom Şiddetleri ile Korelasyonu	68
Tablo 29: Olgu Gruplarının Güncel İşlevsellik Düzeylerinin Yürütücü İşlevlerle ve Semptom Şiddetleri ile Korelasyonu	70
Tablo 30: Klinisyen Tarafından Ölçülen Mani Benzeri Semptomların Özbildirime Dayalı Ölçeklerle Korelasyonu	71
Tablo 31: Olgu Gruplarının İstatistiksel Olarak Anlamlı Düzeyde Farklılık Gösteren Özelliklerinin Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile Yapılan Lojistik Regresyon Analizinde Değerlendirilmesi	73
Tablo 32: Olgu Gruplarının Tedavileri ve Davranım Bozukluğu Tanısı Dışında İstatistiksel Olarak Anlamlı Düzeyde Farklılık Gösteren Özelliklerinin Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile Yapılan Lojistik Regresyon Analizinde Değerlendirilmesi.....	74
Tablo 33: Tüm Katılımcıların Güncel İşlevsellik Düzeylerinin Öngörülebilmesi İçin Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile Yapılan Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi.....	74

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çoklu Doğrusal Regresyon Analizindeki Standardize Regresyon Değeri ile Güncel CGAS Skoru Arasındaki Doğrusal İlişkiyi Gösteren Saçılım Tablosu.....	75
--	----



KISALTMALAR

BB:	Bipolar Bozukluk
BB-BTA:	Bipolar Bozukluk Başka Türlü Adlandırılmayan
BPBÖ-KT:	Bipolar Bozukluk Belirti Ölçeği Kısaltılmış Tarama
BPBÖ-KT-E:	Bipolar Bozukluk Belirti Ölçeği Kısaltılmış Tarama Ebeveyn Formu
BPBÖ-KT-H:	Bipolar Bozukluk Belirti Ölçeği Kısaltılmış Tarama Hasta Formu
BPBÖ-TP:	Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği Tam Prospektif Formu
CGAS:	Çocuklar için Genel Derecelendirme Ölçeği (Children's Global Assessment Scale)
ÇDDÖ-R:	Çocuk Depresyon Derecelendirme Ölçeği Revize
ÇMDÖ:	Çocuk Mani Derecelendirme Ölçeği
DB:	Davranım Bozukluğu
DEHB:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı
DSM-5	Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı – 5. Edisyon
FKT:	Fisher'ın Kesin Testi
GA:	Güven Aralığı
GRKS:	Genetik Risk ve Kötüleşme Sendromu
IQR:	Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile range)
İST:	İz Sürme Testi
KAPS:	Kısa Aralıklı Psikoz Sendromu

K-SADS	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu
KOKGB:	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MDB:	Majör Depresif Bozukluk
MDB-KÖ:	Majör Depresif Bozukluk Karma Özellikler Gösteren
MDB-KÖO:	Karma Özelliklerin Olmadığı Majör Depresif Bozukluk
MDE:	Majör Depresif Epizod
MKB:	Madde Kullanım Bozukluğu
OKB:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
Ort:	Ortalama
ÖMB:	Özgün Manik Belirti ve Yakınmalar
ÖOMB:	Özgün Olmayan Manik Belirti ve Yakınmalar
PRSK:	Psikoz-Risk Sendromları Kriterleri
PSVK:	Psikoz Sendromlarının Varlığı Kriterleri
Q1:	İlk Çeyrek
Q3:	Üçüncü Çeyrek
SS:	Standart Sapma
STAI:	Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri
STAI TX-I:	Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri Form I
STAI TX-II:	Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri Form II
ST-TBAG:	Stroop Testi -Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu
TSSB:	Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
YMDÖ:	Young Mani Derecelendirme Ölçeği

YMDÖ-E:

Young Mani Derecelendirme Ölçeği Ebeveyn Formu

ZPSS:

Zayıf Psikoz Semptomları Sendromu



TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için Amerika Birleşik Devletleri'nde eğitim almam amacıyla Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) – Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından 2214/A Doktora Sırası Yurt Dışı Araştırma Desteği sağlanmıştır (Proje destek no: 1059B141800278). Bu çalışmanın gerçekleşmesine proje desteği sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) ve Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Birlikte çalışma şansına sahip olduğum için büyük onur duyduğum, her konuda destek olup meslek yaşamımda bana yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Neslihan İNAL EMİROĞLU,

Uzmanlık eğitimim boyunca birikimlerini, deneyimlerini bize aktaran ve desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Süha MİRAL, Prof. Dr. Aynur AKAY, Prof. Dr. Şahbal ARAS, Doç. Dr. Burak BAYKARA, Doç. Dr. Taner GÜVENİR, Doç. Dr. Aylin ÖZBEK, Doç. Dr. Sevay ALŞEN GÜNEY, Uzm. Dr. Burcu SERİM DEMİRGÖREN ve değerli hocam Prof. Dr. Ayşen BAYKARA,

Araştırma laboratuvarında birlikte çalışma imkanı bulduğum, ekibiyle birlikte eğitim sürecime ve bu tezin gerçekleşmesine büyük katkısı olan Prof. Dr. Cristoph U. CORRELL,

Erişkin Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonumdan bu yana yardımlarını esirgemeyen, DEÜ Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Can CİMİLLİ, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN, Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM, Prof. Dr. Beyazıt YEMEZ, Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ, Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE, Prof. Dr. Elif ONUR AYSEVENER, Doç. Dr. Emre BORA, Doç. Dr. Neşe DİREK ve Doç. Dr. Tolga BİNBAY hocalarım,

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hep yanımda hissettiğim, en zor zamanlarda yardıma koşan sevgili meslektaşlarım, aynı zamanda dostlarım Dr. Remzi Oğulcan ÇIRAY, Dr. Doğukan KOÇ, Dr. Mustafa TUNÇTÜRK, Dr. Serkan TURAN,

Hem asistanlığımda hem de tez sürecinde destek olup yakın arkadaşlığını esirgemeyen Dr. Beste Dila EREN SARIKAYA, Dr. Fatma Nur ELMAS, Dr. Emin ÇAĞLAR, Dr. Bahar ŞEN, Dr. Oğuzhan ŞİMŞEK, Dr. Ezgi KARAGÖZ, Dr. Pelin Ünal VARIŞ, Dr. Begüm ŞAHBUDAK, Dr. Bari AY, Dr. Berrin BİLGİÇ, Dr. Tuğçe Cansu ÖZÇELİK, Dr. Elif UYSAL ÇETİNOĞLU, Dr. Gökhan YÖYLER, Dr. Berkin AKBAYDAR, Dr. Zeynep AYDIN, Dr. Ecem İNCE, Dr. Nurten Gözde KAMAR, Dr. Eren HALAÇ, Dr. Buket BELENDİR, Dr. Nurgül NERGİZ, Dr. Tuğçe TURAN, Dr. Seren ATEŞ, Dr. Nazan DÜNDOĞAN, Dr. Ahmet Berkay ESEN, Dr. Eren BAŞ, Dr. Zeynep EVLİYAOĞLU, Dr. Eda ÇELİK, Dr. Duru GÜLER, Dr. Ekin SÜT, Dr. Fadime TOKMAK, Dr. Samet ÇETİN,

Aynı araştırma ekibinde olmaktan dolayı büyük memnuniyet duyduğum ve beraber çalışmaktan keyif aldığım Psikolog Melike TETİK, Psikolog Betül ÖNDER, Psikolog Cansu AYKAÇ,

Asistanlık süresince ihtiyacımız olan her zaman yardımımıza koşan Uzm. Psikolog Esmahan ORÇİN, Psikolog Ümit ŞAHİN, Psikolog Özge KARAKUŞ, Sosyal Hizmet Uzmanı Tülin ASLANER, Sorumlu Hemşire Emel ÇEVRİM, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarımız Gülcan ERSOY, Aysel DURMAZ, Birgül DÖNMEZ, Zeynep AKINCI, ve Rüya DİMEN anabilim dalı sekreterlerimiz Duygu ÖZBEK ve Naciye ÖZEGEMEN, poliklinik sekreterimiz Selcan ULUÇAY, Yasin KÜÇÜKÇAPRAZ, Senem GÜRTAŞ ve Meltem ÇAM KARAASLAN, servis sekreterimiz Gülçin ALGÜLLER, arşiv sorumlumuz Ozan ŞAKAR, personelimiz Şerife DİBEK, Döndü DOĞAN, Suzan DENİZ ve tüm personelimiz,

Bugün bulunduğum noktaya gelmemde en büyük payı olan, desteklerini her zaman yanımda hissederek varlıklarından güç aldığım canım annem ve babam,

Bu zorlu yolda tüm sıkıntılara ortak olan, enerjisiyle daha iyi işler yapmam için bana güç veren, ilham kaynağım, meslektaşım, bir tanecik eşim ***Saliha Selin ÖZUYGUR ERMİŞ***,

Hepinize teşekkür ederim

Çağatay ERMİŞ
İzmir, 2020

ÖZET

BİPOLAR PRODROMU TANILI OLGULARDA NÖROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

Dr. Çağatay ERMİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

E-posta: ermiscagatay@gmail.com

Amaç: Ruhsal hastalıklarda “klinik yüksek risk” kavramının ön plana çıktığı günümüzde, Farklı yüksek risk yaklaşımları arasından, Majör Depresif Bozukluk’a (MDB) eşlik eden karma özellikler (KÖ) çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında yeterince incelenmemiştir. Karma özelliklerle beraber, MDB tanılı olguların nörokognitif özelliklerinin araştırılması bu çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır.

Yöntem: Katılımcıların değerlendirilmesinde, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu, Çocuklar için Depresyon Derecelendirme Ölçeği- Revize Formu, Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Çocuklar için Genel Derecelendirme Ölçeği kullanılmıştır. Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği hastaların prodromal semptomlarının araştırılması için kullanılmıştır. Nörokognitif özellikler Stroop Testi ve İz Sürme Testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: 127 genç (77 olgu ve 50 kontrol) çalışmaya dahil edildi. Olgu grupları, karma özelliklerin eşlik ettiği MDB (MDB-KÖ) (klinik yüksek risk grubu, n=27) ve karma özelliklerin olmadığı Majör Depresif Bozukluk (MDB-KÖÖ) (klinik düşük risk grubu, n=50) şeklinde iki ayrı grup olarak oluşturulmuştur. Atipik özellikler ve psikotik özellikler belirteci MDB-KÖ grubuna daha sık eşlik etmektedir. MDB-KÖ grubu, MDB-KÖÖ grubuna kıyasla daha yüksek oranda duygudurum labilitesi, karışık olma ve kendine zarar verme davranışı sergilemiştir. Ayrıca MDB-KÖ grubu, Stroop testinde renkli basılmış kelimelerde rengin ismini söyleme kartında diğer çalışma gruplarından daha çok bilişsel hata yapmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, ergen popülasyonunda MDB-K'nn ayrı bir klinik durum olduğunu desteklemektedir. Gelecek çalışmalarda inhibisyondaki eksikliklerin BB'ye dnşm öngördürücü zelliėinin araştırılması nemlidir.

Anahtar kelimeler: bipolar prodrom, majr depresif bozukluk, karma zellikler.



ABSTRACT

INVESTIGATING NEUROBIOLOGICAL PROPERTIES OF BIPOLAR PRODROME

Dr. Çağatay ERMİŞ

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry

E-mail: ermiscagatay@gmail.com

Purpose: Regarding the recently emerging “clinical high-risk” concept for mental disorders, Among different approaches to “high-risk” status, major depressive disorder (MDD) with mixed features (MF) was relatively less investigated in the child and adolescent psychiatry field. In addition to mixed features, this study aimed to investigate the neurocognitive features of youth with MDD.

Method: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, Childhood Depression Rating Scale-Revised, State-Trait Anxiety Inventory, Young Mania Rating Scale, Children’s Global Assessment Scale were used for the general evaluation of the cases. Bipolar Prodrome Symptom Scale was also included in the study to investigate prodromal symptoms of cases. Stroop task and Trail Making Test was used for the evaluation of the neurocognitive features.

Results: 127 youth (77 cases vs. 50 controls) were included in the current study. Case groups consisted of MDD with mixed features (MDD-MF) (clinical high risk, n=27) and MDD without mixed features (MDD-non-MF) (clinical low risk, n=50). Atypical features and psychotic features specifier more commonly coexisted in the MDD-MF group. Results also suggested the MDD-MF group had a higher prevalence of mood lability, oppositionality, and self-injurious behavior than MDD-non-MF counterparts. Also, while naming colors in the color-word card, the MDD-MF group made more cognitive mistakes than other study groups.

Conclusion: Results of our study supported the notion that MDD-MF is a clinically distinct entity in adolescents. Related future studies are important to reveal the predictive role of inhibition deficits for the conversion to full bipolar disorders.

Keywords: bipolar prodrome, major depressive disorder, mixed features.



1.GİRİŞ

Ruhsal bozukluklarda prodrom kavramı son yıllarda önem kazanmıştır ve yapılan birçok araştırmada saptanan sonuçlarla bu alandaki literatürde belirgin artış yaşanmıştır. Ruhsal bozukluklarda prodrom kavramı, hastalığın görünür şekilde saptandığı dönemden önceki bulguları ifade etmek için kullanılır ¹⁻³. Ruhsal bozuklukların prodromunu inceleyen araştırmalar, psikoz prodromunun tanımlanmasıyla ve prospektif olarak psikoz prodromu olarak izlenen olguların psikoza dönüşümünün gösterilmesiyle artış göstermiştir ^{1,2,4}.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Bipolar Bozukluk (BB) için %1'den yüksek toplum sıklığı bildirilmektedir ^{5,6}.BB'nin, doğrudan sağlık harcamaları, dolaylı sağlık harcamaları, iş gücü kaybı, işsizlik, bakım ihtiyacı ve artmış intihar riski nedeniyle toplumsal yüklerle yol açtığı bildirilmiştir ⁷⁻¹¹. BB'nin sıklığı, toplumsal yükü ve maliyeti göz önüne alındığında, günümüzde bu bozukluğun koruyucu ruh sağlığı alanındaki önemi artmaktadır.

Erken başlangıçlı BB, çocuk ve ergenlerde saptanan bir antite olup, hızlı döngüsellik ve karma dönemlerin varlığıyla karakterizedir ^{12,13}. Erken başlangıçlı BB, erişkin başlangıçlı formuna benzer şekilde tedavide klinik olarak belirgin güçlüklerle yol açmaktadır; bu bağlamda BB'nin öncüsü olan risk faktörlerinin, hastalık belirteçlerinin erken saptanması ve hastalığın erken tanınması büyük önem taşımaktadır ¹⁴. Güncel literatür, BB'nin erken tanınmasına yönelik öncül risk faktörlerini, klinik bulguları ve belirteçleri içermektedir ¹⁴⁻¹⁶. Bu öncül risk faktörleri, ailesel/genetik risk, psikiyatrik eş tanılar, sirkadiyen anormallikler, eşik altı hipomanik belirtiler, Majör Depresif Bozukluk (MDB) tanısına sahip bireylerin sahip olduğu belirti kümeleri, psikotik bulgular ve hastalığın başlangıcından önce ortaya çıkan eşik altı hipomanik belirtiler olarak sıralanabilir ¹⁴⁻²².

Bahsi geçen BB risk faktörlerinden biri olan MDB, yüksek bir yaşam boyu sıklığa sahiptir ve toplumda yaklaşık her beş kişiden birini etkiler ²³. Ergen popülasyonda görülen MDB'nin sağlık harcamaları bakımından BB'ye benzer şekilde ciddi bir toplumsal yük oluşturduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir ²⁴⁻²⁶. Çocuk ve ergenlerde görülen MDB, uzun vadeli izleminde yüksek tekrarlama ve BB'ye dönüşüm göstermektedir ²⁷. BB tanısı alan çocuk ve ergenlerin ilk olarak sıklıkla depresif yakınmalar yaşadıkları bildirilmektedir ²⁸⁻³². Bunlara

ek olarak çocuk ve ergen popülasyonda görülen depresyonun uzun vadede erişkin ruh sağlığı patolojileri yönünden artmış riske yol açtığı, uzun süreli izlem çalışmalarında ortaya konmuştur^{33,34}. MDB'nin her yaştan geniş bir toplum kesimini etkilemesi, toplumdaki yaygınlığının oldukça fazla olması, çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniğine başvuru sebepleri arasında önemli bir yer tutması önemli bir araştırma odağı olmasına yol açmıştır. Dahası, birçok olgudaki yetersiz tedavi yanıtı, tedaviye yanıtın öngörülmesindeki güçlükler, farklı moderatör ve mediyatör faktörlerin MDB tedavisine etki etmesi nedeniyle, birçok bilimsel çalışma çocuk ve ergenlerdeki MDB'nin prognozuna odaklanmıştır³⁵⁻³⁸. Tedavide yaşanan bu güçlükler günlük pratikte sık servis yatışlarına yol açmaktadır.

Majör Depresif Bozukluk'a eşlik eden karma özellikler, erişkin psikiyatri alanında önemli bir araştırma konusudur³⁹⁻⁴⁸. Duygudurum bozukluğu spektrumundaki hastaların tümü düşünüldüğünde, MDB tanısına eşlik eden karma belirtilerin varlığı, bu olgulardaki olası BB riski için özel tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir⁴⁹. Bu alanda yapılmış çok merkezli ve büyük örneklemli bir araştırma (Bridge-II-Mix çalışması), karma özellikler gösteren MDB tanılı erişkin hastaların özellikleri hakkında önemli veriler sunmuştur^{45-48,50}. Çocuk ve ergen grupta ise yapılan araştırmalar nispeten kısıtlıdır^{51,52}. Bu çalışmalardan birisi, eşik altı düzeydeki karma özellikleri analizlere dahil etmiştir⁵¹. Diğer çalışma ise özgün olmayan mani benzeri karma belirtileri (irritabilite, psikomotor aktivite artışı ya da çelinebilirlik) araştırma kriterlerine dahil ederek incelemiştir⁵².

Nörokognitif testler, kişinin birçok bilişsel alandaki performansını inceleyen nöropsikolojik ölçüm araçlarıdır⁵³. BB ve psikotik bozukluklar başta olmak üzere birçok ruhsal hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve sınıflandırılmasına katkı sunmaktadır⁵⁴⁻⁵⁶. Nörokognitif incelemeler, prodromal olarak düşünülen olguların değerlendirilmesinde merkezi bir role sahiptir. Psikoz prodromu yazınında dönüşüm için daha ayırıcı olduğu düşünülen nörokognitif testler, sözel öğrenme, sözel akıcılık alanları ve Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil testi olmuştur⁵⁷. Farklı psikiyatrik bozukluklara sahip olan olgular, hem kendi aralarında hem de sağlıklı kontrollere göre; dikkat, işlem hızı, organizasyon, inhibisyon, problem çözme, sözel bellek gibi birçok farklı nöropsikolojik unsur yönünden değişken özellikler gösterir^{55,56}. Ayrıca, duygudurum bozukluğu tanısına sahip olan bireyler arasında heterojen olarak farklı nörokognitif özellikleri olan alt popülasyonlar bulunabilir^{58,59}. Çocuk ve ergenlerde yapılan

meta-analizler hem pediatrik BB'nin, hem de genç popülasyonda görülen MDB'nin nörokognitif açıdan etkilendiğine dair ikna edici veriler sunmaktadır ^{60,61}.

Bipolar prodromunu inceleyen çalışmaların sayısı güncel literatürde artmaktadır ^{14,15}. Yine de yapılan prospektif çalışmalarda, MDB'ye eşlik eden karma özellikler yeterince araştırılmamıştır. Araştırmalarda sıklıkla Bipolar Bozukluk Başka Türü Adlandırılmayan (BB-BTA) tanı kriterleri kullanılmaktadır ^{62,63}. Ayrıca mevcut verilerin önemli bir kısmı geriye dönük çalışmalardan elde edilmiştir ^{14,15}. Erişkinlerde unipolar depresyon ile bipolar depresyonun özelliklerini karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır ¹⁹; ancak çocuk ve ergen literatüründe bu veriler halen yetersizdir. Özellikle karma özelliklerin eşlik ettiği MDB (MDB-KÖ) tanısını ergen grupta inceleyen az sayıda araştırma mevcuttur ^{14,51,52}. Bu hasta grubunun BB yönünden 1.3-5.4 kat artmış riske sahip olduğu belirtilmektedir ¹⁴ ve tedavilerinde dikkatli izlemleri önerilmektedir ⁴⁹. Psikoz prodromu tanılı olguların izlem çalışmalarındaki dönüşüm oranlarının 2 yıllık yaklaşık olarak %35 dolaylarında olduğu saptanmıştır⁶⁴. COBY çalışmasında 4 yıllık izlemde BB-BTA'dan bipolar-I bozukluk ve bipolar-II bozukluk tanılarına toplam dönüşüm %38 olarak saptanmıştır ⁶². Araştırmamız, klinik açıdan yüksek risk sayılabilecek MDB-KÖ tanısı bulunan olguların nöropsikolojik özelliklerini incelemeyi hedeflemektedir. Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı – 5. Edisyon'un (DSM-5) ve tedavi kılavuzlarının önerilerine paralel olarak ^{49,65}, MDB-KÖ tanısını, BB prodromunun yakın bir dönemi olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamız, MDB-KÖ'nün BB için yüksek risk grubu olarak incelenmesini ve araştırılmasını hedeflemiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluk ve Bipolar Bozukluk Prodromu

2.1.1 Duygudurum Epizodlarının ve Duygudurum Bozukluklarının Tanımı

Affekt (duygulanım) kişinin yüz ifadesinin içeriğinden ve miktarından yol çıkarak içinde bulunduğu duyguları tanımlamak için kullanılır ⁶⁶. Bir kişinin affekti duygudurumu ile uyumlu, uygunsuz, kısıtlı, düz vb. olabilir ⁶⁶. Duygudurum (mood) ise kişinin sürekli ve devamlı olarak dünyayı, çevresini algıladığı hisler ve duygular olarak tanımlanmaktadır ⁶⁶. Duygudurum bozukluklarında epizod (dönem) kavramı tanısal açıdan önem taşımaktadır. Duygudurum dönemlerinde kişi, geçici ve anlık affektinin dışında, olağan yaşantılarından belirgin derecede farklılık gösteren süregelen duygusal yakınmalar ve bulgular yaşar ⁶⁶. Örneğin Majör Depresif Epizod (MDE) tanılı olgular, olağan mizaçları dışında çökkün, bitkin, keyifsiz, mutsuz, umutsuz, sinirli hissedebilirler; ya da hipomani yaşayan kişiler olağandışı şekilde kendilerini yükselmiş, coşkulu, enerjik ya da sinirli hissederler ⁶⁶. Klinik değerlendirmede, duygudurum dönemleri bireyin olağan yaşantılarından ve hayatının doğal akışından belirgin şekilde ayrıştırılabilir. Bu dönemde kişiler, alışılmışın dışında uyku-iştah değişiklikleri, değersizlik hissi, suçluluk duyguları, umutsuzluk, mutsuzluk, psikomotor yavaşlama, odaklanma güçlüğü ve ölüm düşünceleri deneyimleyebilir ^{65,66}. Hipomanik kutupta, kişinin alışılmışın dışında enerjik, yükselmiş, taşkın, coşkulu ya da sinirli olduğu gözlenebilir ^{66,67}. Yine bu dönemlerde kişiler, alışılmışın dışında daha konuşkan, hızlı düşünen, uyku gereksinimi azalmış, benlik saygısı artmış, tehlikeli sonuçlara yol açabilecek riskli faaliyetlere dahil olan bireyler olabilirler ^{66,67}.

Ergenlik, bireyin fiziksel, cinsel ve ruhsal gelişiminin hızlandığı; akademik ve sosyal bağımsızlığının arttığı bir dönemdir ⁶⁸. Gelişimin bu evresinde ergenlerin, zaman zaman tutarsız, riskli davranışlar sergilediğine tanık olunabilir; ancak çoğu gençte herhangi bir psikiyatrik bozukluk bulunmaz ⁶⁸. Bireyin gelişiminin hızlandığı bu dönemde, gözlenen davranışların ergenlik döneminin doğasına özgü bir dönem özelliği mi olduğu ya da psikiyatrik bir bozukluğa ait bulgu mu olduğu ruh sağlığı profesyonelleri için de zorlayıcı olmaktadır ⁶⁹. Gözlenen değişikliklerin gelişim sürecinin bir parçası olmadığını, duygudurum bozukluğunun bir bileşeni olduğunu doğrulamak için titiz ve dikkatli bir sorgulama gereklidir.

2.1.2 Epidemiyoloji ve Toplum Sağlığındaki Önemi

Duygudurum bozuklukları yaşam boyu yüksek sıklığa sahip bir psikiyatrik bozukluk kümesidir ^{5,6,23}. Güncel olarak, duygudurum bozuklukları BB ve MDB olarak ikili bir sınıflandırma yapısına sahiptir ^{41,70}. BB yaşam boyu yaklaşık %1'den yüksek sıklığa sahip olup, ciddi kişisel, mesleki ve toplumsal yüke yol açan bir psikiyatrik bozukluktur ⁵⁻¹⁰. MDB ise görece yüksek yaşam boyu sıklığı nedeniyle oldukça geniş bir popülasyonu etkiler ²³. MDB de BB'ye benzer şekilde tek bir duygudurum epizodundan oluşabileceği gibi dirençli, süregelen bir seyre sahip olabilir ve tedavilere tam yanıt vermeyebilir ^{35,36,38}. Ayrıca, ergenlerde görülen MDB'nin izleminde, yüksek tekrarlama ve BB'ye dönüşüm riskine sahip olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir ²⁷.

Duygudurum bozukluklarının birtakım ciddi psikososyal sonuçları bulunmaktadır. BB tanısı olan hastalar, çok sayıda tekrarlayan duygudurum epizodları, hastane yatışı, işsizlik, iş gücü kaybı, madde kullanımı ve kişinin kendi bakımını sağlamasında güçlükler yaşayabilmektedirler ^{7-10,71,72}. Ayrıca bu bireyler metabolik sendrom, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve yaşam süresinde kısalma gibi diğer tıbbi durumlar için de ek risk altındadır ⁷³⁻⁸¹.

Duygudurum bozukluklarının ve semptomlarının ergen popülasyon erken yaşta riskli cinsel davranışlar ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi ciddi ek komplikasyonları da mevcuttur ⁸²⁻⁸⁵. Bu popülasyon, madde kullanımı yönünden de belirgin risk taşımaktadır ⁸⁶⁻⁸⁹. MDB'nin, kronik gidiş ya da tekrarlama gösterebildiği önceki yazında mevcuttur ⁹⁰. Ayrıca duygudurum bozuklukları yeterince tedavi edilemediğinde, intihar girişimi ve tamamlanmış intihar yönünden de belirgin risk taşımaktadır ^{8,11,91,92}.

2.1.3 Ruhsal Bozukluklarda Prodrom Kavramı

Prodrom kavramı Yunanca 'prodromos' kelimesinden köken almakta olup, hastalığın tanısall ve özgün bulgularının ortaya çıkmasından önceki döneme karşılık gelir ⁹³. Bu alandaki

ilk çalışmalar psikoz prodromu alanında ortaya konmuştur ^{3,94,95}. Daha sonraki yıllarda, bipolar prodromu ile ilgili sistematik çalışmalar yapılmıştır ^{16,17}. Halen birçok psikiyatrik hastalığın öncül bulgu ve belirtilerinin tanımlanması için çalışmalar yürütülmektedir.

Bu alana öncülük eden psikoz prodromunda yaygın kullanılan araştırma kriterleri, eşik altı pozitif semptomları (psikoz-benzeri yakınmaları) içermektedir ⁹⁶. Genetik riskin, işlevsellikteki kaybın ve pozitif bulguların klinik önemi göz önüne alınarak Psikoz-Risk Sendromları Kriterleri (PRSK) tanımlanmıştır ⁹⁶. PRSK'nin tanımlanabilmesi için ilk olarak Psikotik Semptomların Varlığı Kriterleri'nin (PSVK) dışlanması gerekmektedir ⁹⁶. Psikotik semptomların varlığı, eşik üstü düzeydeki (yani “şiddetli ve psikotik”) en az bir sanrı, varsanı ya da dezorganizasyonun, bir aylık süre boyunca, en az haftada dört gün ve günde bir saat var olması, psikotik şiddette olan ve süre kriterini karşılamayan semptomun ciddi dezorganizasyona ya da tehlikeye yol açması şeklinde tanımlanmaktadır ⁹⁶. PSVK'nin dışlanması sonrası PRSK için değerlendirme yapılmaktadır:

- a) Zayıf Psikoz Semptomları Sendromu (ZPSS) (Attenuated Psychosis Syndrome, APS): Yakın zamanda ortaya çıkan ve psikotik şiddette olmayan psikoz benzeri semptomları tanımlamak için kullanılır ⁹⁶. Bu yakınmalar orta ya da şiddetli düzeyde olmalıdır ancak psikotik seviyeye ulaşmamalıdır ⁹⁶. Semptomlar son 12 ay içinde başlamalı ya da semptom şiddeti bir derecelendirme puanı artmalıdır (Psikoz Risk Sendromu Ölçeğinde 3-5 puan aralığına karşılık gelmektedir) ⁹⁶. Semptomların son bir ayda meydana gelme sıklığı haftada bir olmalıdır ⁹⁶.
- b) Kısa Aralıklı Psikoz Sendromu (KAPS) (Brief Intermittent Psychotic Syndrome, BIPS): Bu risk sendromu, semptomların son üç ay içinde kısa süreli olarak ortaya çıkan ve psikotik şiddete ulaşan yakınmaları tanımlamak için kullanılır ⁹⁶. Yakınmalar ortalama ayda en az bir kez ortaya çıkmaktadır ve en azından birkaç dakika olan semptomları tanımlamak için kullanılır ⁹⁶. Bu risk sendromu tanısı için, sendromik psikotik bozukluk kriterlerinin süre, sıklık, dezorganizasyon ya da aciliyet olarak tanı kriterlerinin hiçbir zaman karşılanmamış olması gerekmektedir ⁹⁶.

- c) Genetik Risk ve Kötüleşme Sendromu (GRKS) (Genetic Risk and Deterioration Prodrome Syndrome): Psikoz kriterlerini karşılamayan, ancak birinci derece akrabalarının herhangi birinde affektif ya da affektif olmayan psikoz bulunan bireyleri ya da eşik üstü şizotipal kişilik bozukluğu özellikleri olan bireyleri kapsar ⁹⁶. İlk kriteri karşılayan bireylerin, son bir yılda içindeki en yüksek işlevsellik skorlarına göre güncel işlevsellik skorlarında %30 ya da daha fazla düşüş olması halinde GRKS tanısı konur ⁹⁶.

PRSK, psikoz prodromu alanında genel olarak kabul görmüş olmakla birlikte, psikozu kesin şekilde öngördürücü olmaması, damgalanma riski taşımaları ve antipsikotik ilaçların tedavide gereğinden fazla kullanılmasından dolayı duyulan endişe nedeniyle, ZPSS DSM-5'te ileri araştırma gereken psikiyatrik durumlar altında sınıflandırılmıştır ⁹⁷. Klinik pratikte en sık rastlanan durum ZPSS olsa da araştırma amaçlı oluşturulmuş bu kriterlerin kategorik olması, süre ve sıklık kriterleri içermesi de önemli bir kısıtlılıktır ⁴. Bu nedenle günümüzde psikoz prodromu için daha boyutsal yaklaşımlar da önerilmektedir ⁹⁸.

Diğer yandan temel semptomlar da ("basic symptoms"), psikotik bozukluğun oluşumundan önce ortaya çıkmaktadır ⁹⁹. Bu bulgular değerlendirilirken Şizofreni Yatkınlık Envanteri ("Schizophrenia Proneness Instrument") kullanılmaktadır ^{100,101}. Temel semptomların risk grubu kriterlerinde Bilişsel ve Algısal Düzensizlikler ("Cognitive and Perceptual Disturbances", COPER) ve Bilişsel Bozukluklar ("Cognitive Disturbances", COGDIS) kriterleri kullanılmaktadır ¹⁰¹.

2.1.4 Bipolar Bozukluk İçin Klinik Yüksek Risk Yaklaşımları

Bipolar Bozuklukta prodromun tanımlanmasının, 2000'li yılların başlarında önemli bir kavram olarak ortaya çıkmasında psikoz prodromunun önemli bir rolü olmuştur ¹⁷. Psikoz prodromunda pozitif semptomlara dayalı olarak yapılan ampirik tanımlama (negatif bulguların duygudurum spektrumu ile karışabileceği, ve genel belirtilerin yeterince özgül olmaması nedeniyle) genel popülasyona göre artmış klinik dönüşüm oranlarının saptanmasına imkan sağlamıştır ^{102,103}. Dahası, risk altında olan olgular için Bilişsel Davranışçı Terapi ve düşük doz

antipsikotik ilaçlarla yapılan koruma tedavilerinin başarılı olması, BB prodromunu tanımlamaya yönelik çalışmalara cesaret vermiştir ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Correll ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği Retrospektif Formu kullanılmış olup, çalışmaya 51 genç katılmıştır ¹⁷. Yapılan analizlere orta şiddette ve yeni ortaya çıkmış semptomlar dahil edilmiştir ¹⁷. Çalışmadaki olgular, ilk mani epizodunun ortaya çıkışı hızının %51.9 oranında yavaş başlangıç (> 1 yıl), %44.2 oranında subakut başlangıç (1-12 ay) ve %3.8 oranında akut (<1 ay) başlangıç olarak bildirmişlerdir ¹⁷. Çalışmada mani prodromunun süresi psikotik mani grubu için 1.7 ± 1.8 yıl ve psikotik olmayan mani grubu için 1.9 ± 1.5 yıl olarak saptanmıştır ($p=0.70$) ¹⁷. Yine bu çalışmanın ikinci kısmında, bipolar prodromu ve psikoz prodromu literatür verileri kullanılarak karşılaştırılmıştır ¹⁷. Eşik altı psikotik belirtilerin varlığı psikoz prodromu lehine iken (5.3 kat); dikkat sorunları (3.6 kat), psikomotor ajitasyon (2.8 kat), çökkün duygudurum (3.7 kat), ölüm düşünceleri (6.3 kat), enerji azlığı (3.5 kat), düşünme ve konsantrasyon güçlükleri (4.0 kat), duygudurum değişkenliği (2.9 kat), obsesif kompulsif semptomlar (7.3 kat) söz konusu evrenin BB lehine olduğunu desteklemektedir ¹⁷.

Bipolar prodromu için tanımlanmış risk faktörlerinin varlığı önemli bir role sahiptir ²². Leopold ve arkadaşları 2012 yılında yayınladıkları bir derlemede; genetik risk, madde kullanımı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), işlevsellikteki düşüş, eşik altı duygudurum bulguları, sirkadiyen ritim/uyku bozuklukları, duygudurum değişkenliği, anksiyete semptomları ve dissosiyatif semptomlar risk kümesi ("risk constellations") olarak tanımlanmıştır ²². Günümüzde birçok özgün ve özgün olmayan risk faktörleri BB ile ilişkilendirilmiş olup ¹⁴, çeşitli klinik perspektiflerden farklı araştırma tasarımları yapılabilmektedir. Aşağıda bipolar prodromu yönünden risk oluşturan ve yaygın olarak araştırılan çeşitli risk faktörleri açıklanmıştır.

2.1.4.1 Genetik Risk

Bipolar Bozukluk yönünden yüksek risk taşıyan durumlardan biri genetik risk olarak tanımlanabilir ^{15,22}. Ailesinde BB tanısı olan bireylerin BB için artmış riske sahip oldukları geçmiş literatürde gösterilmiştir ¹⁰⁷. Ayrıca ailedeki genetik hastalık yükü arttıkça bireyin BB

tanısına sahip olma olasılığı belirgin artış gösterir ¹⁰⁸. Örneğin, ailesinde iki bireyde BB tanısı olan bireyler için bu oran %25 dolaylarındadır ¹⁰⁸. Her ne kadar ailedeki BB öyküsünün klinik önemi belirgin olsa da, bu bireylerde farklı eksen-I bozukları yönünden de artmış riskten söz edilebilir ¹⁰⁹. Ayrıca birçok olgu takipte depresif yakınmalar ile polikliniğe başvurmakta olup, doğrudan manik epizod ile başvurma olasılığı daha düşük gözükmemektedir ³⁰. Ayrıca genetik risk çalışmalarında BB için yüksek dönüşüm oranları saptanmamaktadır ^{30,109-111}. BB tanılı bireylerin çocuklarının 12 yıl boyunca takip edildiği 108 katılımcılı bir çalışmada da, katılımcıların %54'ünün bir duygudurum bozukluğu deneyimlediği, %12'sinin BB spektrumu içinden bir tanı aldığı; ancak sadece %3'ünün Bipolar-I Bozukluk tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır ¹¹¹. Bu anlamda genetik risk taşıyan olguların araştırma koşullarında dönüşüm oranlarını arttıracak düşünülebilir; ancak klinik koşullarda birçok olgunun ailesinde BB riskine sahip olmayabileceği akılda tutulmalıdır. ^{15,22}

2.1.4.2 Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları

Alkol ve madde kullanım bozuklukları psikotik bozukluklarda olduğu gibi BB için de risk faktörüdür ^{112,113}. Özellikle kannabis kullanımının BB için risk artışına yol açtığına yönelik ikna edici kanıtlar mevcut olsa da, hastalığın ortaya çıkışındaki mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır ^{113,114}. Alkol kullanımının da benzer şekilde BB riskiyle ilişkili olduğu klinik ve toplum bazlı örneklemelerle desteklenmiştir ^{115,116}. Sedatif, hipnotik ve opioid etkili ajanların yüksek dozlarda ve sık aralıklarla kullanılmasının BB riski ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur ^{14,117}. Yine de altta yatan mekanizmaların ve aracı faktörlerin daha iyi aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Zira psikiyatrik yakınmaların kendisinin de alkol-madde kullanımına yatkınlık oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır ¹¹⁴. Kannabis kullanımı ile BB ortaya çıkışı arasında bir ilişki saptanmış olsa da, bu bağlantıya sosyal faktörlerin de aracılık edebileceği göz önüne alınmalıdır ¹¹⁴. Hem BB hem de kannabis kullanımı düşük sosyoekonomik düzey, işsizlik gibi sosyal faktörlerden etkileniyor olabilir ¹¹⁴. Aynı zamanda kannabis kullanımının kendisi de BB prodromundaki yakınmalara ikincil olarak ortaya çıkan semptomlardan biri olarak görülebilir ¹¹⁴. Benzer şekilde, zamansal olarak bakıldığında, BB'nin ilk bulguları 20 yaş dolaylarında ortaya çıkarken, alkol kullanımı ile ilişkili sorunlar 20'li yaşlardan sonra hızlı artış gösterir ¹¹⁶.

2.1.4.3 Duygudurum Labilitesi ve Mizaç Özellikleri

Literatürde farklı kavramlar olarak araştırılmış olmalarına rağmen, hem siklotimik mizaç özelliklerinin hem de duygudurum değişkenliğinin BB ile ilişkili olduğu birçok çalışmada tekrarlanmıştır ^{15,22,118}. Yakın zamanda yapılmış bir meta-analiz, siklotimik ve irritabl mizaç skorlarının BB tanılı olgularda sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğunu saptamıştır ¹¹⁹. Aynı zamanda bu çalışmada BB tanılı olguların akrabalarında irritabl, siklotimik, ve anksiyöz mizaç özellikleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek saptanmıştır ¹¹⁹. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da hipertimik mizacın BB tanılı olguların akrabalarında sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğu saptanmıştır ¹²⁰.

Duygudurum değişkenliği, geçmişte yapılan araştırmalarda BB için bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür ^{121,122}. Erişkin psikiyatri literatüründe duygudurum değişkenliğinin yeterli özgüllüğe sahip olmasına karşın, duyarlılığının %40 dolaylarında olduğu bildirilmiştir ¹²¹. Erken duygudurum dalgalanmalarının ilerideki yıllarda ortaya çıkacak BB için risk faktörü olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur ^{123,124}. 2017’de yapılan uzunlamasına bir çalışmada depresyon/anksiyete gibi psikiyatrik yakınmalara eklenen duygudurum değişkenliğinin BB riski yönünden belirgin artışa yol açtığı gösterilmiştir ¹²³. Benzer şekilde, depresif epizodu olan MDB ve BB tanılı olgularda, duygudurum reaktivitesinin ve duygudurum değişkenliğinin atipik özelliklerle bağlantılı olduğu ortaya konmuştur ¹²⁵.

2.1.4.4 Majör Depresif Bozuklukla İlişkili Risk Faktörleri

Depresif yakınmalar birçok hastada BB tanısından önceki prodromal dönemde yaygın olarak bulunur ^{16,126,127}. Depresif yakınmaların antidepresanlarla yaygın ve etkili tedavisinin bir komplikasyonu olarak antidepresanla manik kayma görülmesi; çocuk, ergen ve erişkin ruh sağlığının önemli araştırma konularından biridir ^{128,129}. Özellikle tedavi anındaki kronolojik yaştan düşük olması antidepresanla manik kayma görülme riskini önlemektedir. ^{129,130}. Ayrıca antidepresan tedavisi ile görülen davranışsal aktivasyon sendromu özellikle çocuk popülasyonda görece sık meydana gelmektedir ¹³¹. Ön planda sinirlilik ve psikomotor aktivasyon ile karakterize olan bu tablo BB ile ilişkilendirilmemiştir ⁶⁵.

Majör Depresif Bozukluk, BB tanılı olgularda hastalığın sıklıkla ilk epizodu olması nedeniyle klinik bir öneme sahiptir ²⁸⁻³². Hillegers ve arkadaşları (2005), ailesinde BB tanısı olan gençlerin 5 yıllık izleminde depresif tipteki epizodların baskın şekilde BB'den önce ortaya çıktığını göstermişlerdir ²⁹. Benzer şekilde, Duffy ve arkadaşları 2007 ve 2009 yılında yaptıkları çalışmalarında, ailesinde BB tanısı olan gençlerin, yaşadıkları ilk duygudurum epizodunun çoğunlukla (%90.0) depresif epizod olduğunu ifade etmişlerdir ^{30,31}.

Bipolar Bozukluk ile ilişkili depresif dönemde, unipolar depresyondan daha sık saptanan yakınmalar önceki yazında incelenmiştir ¹⁹. BB ile ilişki faktörler, MDB'de görülen değersizlik hissi, azalmış özgüven, anhedoniyle ilişkili olarak beklentinin azalması, karamsarlık, uyku-iştah artışı, kilo alımı, atipik özellikler, odaklanma güçlüğü, duygudurum değişkenliği, yarışan düşünceler, madde kullanım bozukluğu (MKB), suçluluk duygusu, psikotik özellikler, referans düşünceler, retardasyon, öfke ve pozitif aile öyküsü olarak sıralanabilir ¹⁹. Özellikle, aile öyküsünün, karma belirtilerin, psikomotor retardasyonun, psikotik ve atipik (özellikle iştah artışı, hipersomni ve kurşun paralizi) yüksek BB riski ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir ¹⁹. Leonpacher ve arkadaşları 2015 yılındaki çalışmalarında karma belirtilerin, antidepresanla ortaya çıkan mani benzeri bulguların, depresif epizodunun kısa olmasının, çok sayıda tekrarlayan epizod varlığının, işlevsellik kaybının, sanrılarının ve psikomotor retardasyonun unipolar depresyona kıyasla bipolar depresyonla ilişkili olduğunu saptamıştır ¹⁸.

2.1.4.5 Eşik Altı Hipomanik Belirtiler

Yardım arayışı olan çocuk ve ergen popülasyonda, DSM kriterlerine göre Bipolar-I Bozukluk ve Bipolar-II Bozukluk tanısını karşılamayan olgularda eşik altı hipomanik belirtilerin kapsamlı şekilde incelenmesi, COBY çalışmasında Birmaher ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ^{62,63}. Bu kriterler, en az dört gün (ardışık olma zorunluluğu gerekmez) taşkın/yükselmiş duyguduruma eşlik eden iki hipomanik belirtinin ya da sinirli/irritabl duyguduruma eşlik eden üç hipomanik belirtinin gün içinde en az dört saat boyunca gözle görülür şekilde olmasını gerektirmektedir ^{62,63}. Sonuçta bu tanı kriterlerini karşılayan ve BB-BTA araştırma tanısı ile takip edilen gençlerin %38'i 4 yıl sürenin sonunda Bipolar-I Bozukluk ya da Bipolar-II Bozukluk tanı kriterlerini karşılamıştır ⁶².

2014 yılında Correll ve arkadaşları tarafından retrospektif bir çalışmaya dahil edilen 51 olgu yavaş başlangıç (> 4 ay), hızlı başlangıç (< 4 ay) ve hızlı kötüleşme (< 1 ay) olarak incelenmiş, manik epizodun ortaya çıkma hızı tespit edilmiştir ¹⁶. Hastalar “yavaş başlangıçlı yavaş kötüleşen”, “yavaş başlangıçlı hızlı kötüleşen” ve “hızlı başlangıçlı hızlı kötüleşen” gruplar olarak sınıflandırılmıştır ¹⁶. Bu çalışmada olguların %59.6’sının “yavaş başlangıçlı yavaş kötüleşen” grupta olduğu, %28.5’inin “yavaş başlangıçlı hızlı kötüleşen” grupta yer aldığı ve sadece %11.5’inin ise “hızlı başlangıçlı hızlı kötüleşen” grupta bulunduğu saptanmıştır ¹⁶. Mani prodromunun süresi en az bir adet yeni başlangıçlı özgün manik semptomu olan olgular için 18.8 ± 19.2 (%95 GA: 13.4 – 24.2) ay; en az iki tane yeni başlangıçlı özgün manik semptomu olan olgular için 12.6 ± 16.8 ay (%95 GA: 8.0 – 17.3), en az üç adet yeni başlangıçlı özgün manik semptomu olan olgular için 10.3 ± 14.4 ay (%95 GA: 6.3 – 14.4) olarak bulunmuştur ¹⁶.

2.1.4.6 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu

DEHB ile BB arasında bildirilen yüksek komorbidite oranları, DEHB’nin BB’ye öncül bir klinik tablo olabileceğini düşündürmektedir ¹³². İyi tasarlanmış prospektif çalışmalar DEHB ve Davranım Bozukluğu (DB) ile izlenen olgularda BB için artmış risk bildirmektedir ^{133–135}. Bir ailesel geçiş çalışmasında, BB-DEHB komorbiditesi, sadece BB, sadece DEHB tanısı olan bireylerin akrabaları, sağlıklı kontrollerin akrabaları ile birlikte incelenmiştir ¹³⁶. Bu çalışmada BB ile birlikte DEHB komorbiditesi olan olguların ailesel olarak ayrı bir klinik durum oluşturduğu ve ailesel geçiş gösterdiği saptanmıştır ¹³⁶. Yine de klinik pratikte BB ile DEHB ve DB tanılarının komorbid olduğu durumların ayırıcı tanısı zorluk oluşturmaktadır ¹³⁷. DEHB, DB ve BB’nin, fenomenolojik olarak örtüşen yönleri nedeniyle doğru tanısı için dikkatli bir inceleme gerekmektedir ¹³⁷.

2.1.4.7 Anksiyete Bozuklukları, Sirkadyen Anormallikler ve Diğer Risk Faktörleri

Anksiyete bozuklukları çok sayıda farklı prospektif çalışmada artmış BB riski ile ilişkili bulunmuştur ¹⁴. Bununla birlikte, unipolar depresyon kutbundaki hastalarda da anksiyete bozuklukları sıklıkla görülebilmektedir ¹⁹. Daha özgül olarak uykudaki düzensizlikler ve

sirkadiyen anormallikler BB için risk oluşturuyor olabilir ²². Özellikle uyku bozukluklarının BB tanısından önce ortaya çıkması geçmiş literatürde gösterilmiştir ^{127,138}. Uykuya dalma güçlüğüne ve sabah erken uyanmanın BB gelişiminden önce ortaya çıkması, on yıllık bir izlem çalışmasında gösterilmiştir ²¹. Sirkadiyen anormalliklerin BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında da bulunması, bu durumun ailesel geçişe sahip olabileceğini düşündürmektedir ²⁰.

Literatürde prenatal maruziyetler, maternal influenza ve gelişimsel sorunlar ile ilgili farklı risk faktörleri tanımlanmıştır ¹⁴. İşlevsellikte düşmenin, Travma Sonrası Stres Bozukluğu'nun (TSSB), artmış yaratıcılığın ve dissosiyatif semptomların da BB ile ilişkili olduğuna dair literatürde çalışmalar tanımlanmıştır ²². Yine de bu bulguların BB ile ilişkisini değerlendirmek için risk altındaki olguları inceleyen, büyük örneklemli uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2 Duygudurum Bozukluklarında Karma Özellikler

2.2.1 Karma Özelliklerin Güncel Tanımı

Karma epizodun tanımında ve tanı kriterlerinde, DSM-5'e geçişte önemli değişiklikler meydana gelmiştir ^{65,139}. DSM'nin bir önceki edisyonunda, karma epizod tanısı için hem manik epizod kriterlerinin hem de MDE kriterlerinin (süre hariç) 1 hafta boyunca karşılanmasını gerekmektedir ¹³⁹. Ayrıca bu durumda kişinin sosyal, mesleki işlevsellik düzeyinin belirgin düzeyde düşmesini veya bu durumun kendisine ya da çevresine zararını engellemek için hastane yatışını gerektirmesini ya da psikotik özelliklerin varlığını gerektirmektedir ¹³⁹. Bu kriterler karma epizod tanısı için, manik epizodu olan bir bireyin aynı anda MDE tanı kriterlerini karşılamasını gerektirir ¹³⁹.

DSM-5 karma epizodu ayrı bir tanı kategorisi olarak tanımlamamaktadır ⁶⁵. Baskın duygudurum döneminin kriterlerinin karşılanmasına ek olarak, her iki kutupta da görülmeyen ve örtüşmeyen özgün hipomanik ya da depresif semptomlardan üç tanesinin eşlik etmesini şart koşmaktadır ⁶⁵. Burada örtüşen ("overlapping") semptomlar her iki epizodun da parçası olabilen irritabilite, odaklanmada azalma ve psikomotor aktivitede artış, hem depresif hem de hipomanik kutupta görülebileceği için karma özellikler arasından çıkartılmıştır ⁶⁵.

2.2.2 Karma Özelliklerin Tarihçesi

Karma durumlar (“mixed states”) ilk defa Kraepelin tarafından manik ve depresif hastalıkların bir kesişme noktası olarak tanımlanmıştır ⁴⁴. Kraepelin, manik-depresif hastalığı, tekrarlayan duygudurum epizodlarına sahip hastaların klinik durumu tanımlamak için kullanmıştır ^{41,70}. Güncel tedavilerin ortaya çıktığı yıllardan önce, sık tekrarlayan, görece kötü prognozlu, psikotik özellikleri veya bulunmayan olguları bir arada ele almıştır ⁷⁰. Birkaç on yıl sonra, Leonhard hastaların bir bölümünün sadece depresif kutupta yakınmalara sahipken, bir kısım hastanın hem depresif kutuptan hem de manik kutuptan yakınmalara sahip olduğunu ortaya koymuştur ^{70,140}. Leonhard bu tanımlamayla tekrarlayan duygudurum epizodu olan hastaları bipolar (iki kutuplu) ve unipolar (tek kutuplu) olarak ayırmıştır ^{41,70}. Günümüzde kullanılan DSM yaklaşımının Kraepelin’den ziyade Leonhard’ın bakış açısıyla daha çok benzeştiği savunulmaktadır ^{41,70}. Leonhard’ın bakış açısının hastalığın tekrarlamasını göz ardı etmediği, ancak DSM’nin güncel yaklaşımının, epizodun tekrarlamasından daha ziyade polariteyi ön plana çıkardığı ifade edilmektedir ⁴⁴. Yakın geçmişte, Perugi (1997), Akiskal (1998), Koukopoulos (1999) ve Benazzi (2000) gibi modern araştırmacılar “karma durumlarla” ilgili farklı tanımlamalar öne sürmüşlerse de bu öneriler DSM’ye doğrudan dahil edilmemiştir ⁴⁴.

2.2.3 Karma Özelliklerin Eşlik Ettiği Majör Depresif Bozukluk

DSM-5, MDB-KÖ tanısı için MDB ile örtüşmeyen, özgün manik belirti ve yakınmalardan (ÖMB) üç tanesinin duygudurum epizodu boyunca çoğu gün, günün önemli bir kısmında olması gerekliliğini şart koşmuştur ⁶⁵. Karma epizod tanı kriterleri arasından özgün olmayan manik belirti ve yakınmalar (ÖOMB) çıkartılmıştır ⁶⁵. İrritabilite, çelinebilirlik ve psikomotor ajitasyonun kriterlerden çıkartılması klinik popülasyonda tanı almayı zorlaştırmıştır ⁷⁰. Öte yandan, karma durumların iki farklı duygudurum bozukluğu için ayrı ayrı tanımlanmış olması nedeniyle, BB tanısı olmayan depresif hastalar için DSM’nin önceki edisyonlarında bulunmayan yeni bir kategori ortaya çıkmıştır ⁶⁵. Karma özelliklerin eşlik ettiği MDE, MDE tanı kriterlerinin tam olarak karşılandığı bir dönem boyunca, MDE örtüşmeyen (“non-overlapping”) hipomanik semptomlardan 3 tanesinin MDE boyunca çoğu gün, günün önemli bir kısmında olmasını gerektirir ⁶⁵:

Karma özellikler belirtecini tanı kriterleri, depresyon tanı kriterlerinin karşılandığı dönem boyunca, yükselmiş duygudurum, benlik saygısında artma, aşırı konuşkanlık, yarışan düşünceler, amaca yönelik aktivite artışı, uyku gereksiniminde azalma ve kötü sonuçlar doğurabilecek risk alan davranışların günlerin çoğunda ve günün büyük kısmında davranışlarda değişikliğe yol açacak gözlenebilir düzeyde bulunmasını gerektirir⁶⁵. Aynı anda hem hipomani hem de depresif dönem kriterlerinin karşılandığı durumlar BB olarak sınıflandırılmaktadır.

2.2.4. Karma Özelliklerin Prodromal Olgulardaki Önemi

Önceki yazında farklı yüksek risk kriterleri ile yapılmış birçok araştırma mevcut olup, çalışma tasarımlarında değişik yüksek risk tanımlarının kullanılmasının klinik pratikte BB riskini değerlendirmeye katkısı olacaktır^{14,15,22}. Öte yandan çocuk ve ergen ruh sağlığı literatüründe çok az çalışma karma özellikli depresyon kriterlerini araştırmıştır^{51,52}. DSM-5, MDB-KÖ'yü BB riski yönünden takip etmeyi önermektedir⁶⁵. Ayrıca Stahl ve arkadaşları (2017), MDB-KÖ'nün BB riski göz önünde bulundurularak tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır⁴⁹. Bununla beraber, çocuk ve ergen psikiyatrisi literatüründe yeterli çalışma mevcut değildir. Güncel olarak yapılan risk çalışmalarının önemli bir kısmı BB riskini farklı tanı kategorilerinde incelemiştir^{14,62,123}. Bunların arasından, BB-BTA ile MDB-KÖ tanılı olguların kısmen fenomenolojik bir örtüşmeye sahip olduğu düşünülebilir. Yine de çocuk ve ergen popülasyonda MDB-KÖ'yü inceleyen çalışmalar DSM-5 kriterlerini ÖMB için uygulamamıştır⁵². Karma özellikler, klinik olarak BB-BTA araştırma kriterlerinden irritabilite, psikomotor ajitasyon ve çelinebilirlik semptomlarını dahil etmemektedir⁶⁵. Daha özgül olarak, MDB-KÖ'nün depresyon ile örtüşmeyen hipomanik semptomları epizodun büyük kısmında MDB kriterleriyle birlikte gerektirmesi, BB-BTA kriterlerinden ayırtırmaktadır^{62,63}.

2.3 Nörokopsikolojik Testlerin Psikiyatrik Bozukluklardaki Nörobiyolojik Önemi

2.3.1 Nörokopsikolojik Testlerin Tanımı ve Önemi

Nöropsikolojik testler, farklı bilişsel becerileri ölçmeye yarayan objektif ölçüm araçlarıdır⁵³. Psikotik bozukluklar, BB ve MDB başta olmak üzere birçok farklı psikiyatrik bozukluğun aydınlatılmasında nöropsikolojik testlerden yararlanılmaktadır^{54-56,58-61}. DSM-5

şizofreni ve diğer psikotik spektrum bozuklukları için tanımladığı 9 ana semptom kümesine nörokognitif profillerindeki bozulmayı da dahil etmiştir ⁶⁵.

İz Sürme Testi (İST) ve Stroop testlerinin dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks gibi farklı beyin bölgeleriyle ilişkili olduğu önceki literatürde gösterilmiştir ¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Stroop testindeki gerekli olan seçici dikkatte, anterior singulat korteks işlevlerinin sorumlu olduğu öne sürülmüştür ¹⁴⁴. Sosyoekonomik düzey ile İST B formu arasındaki ilişkiye, dorsolateral prefrontal korteks hacminin aracılık ettiği gösterilmiştir ¹⁴². Benzer şekilde yürütücü işlevlerle daha yakın ilişkili olduğu düşünülen İST B formunun, bilateral dorsomedial prefrontal korteks kalınlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır ¹⁴¹. Bir çalışmada, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme analizlerinde, dorsolateral prefrontal korteksin ve bağlantılarının yürütücü işlevler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir ¹⁴³. Ayrıca, dorsolateral prefrontal korteksin “default-mode network” bağlantılarının inhibisyonla, oksipital-parietal bağlantılarının sözel yürütücü işlevlerle ve görsel merkezlerle olan bağlantılarının set değiştirmeye ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁴³. Son olarak, İST sırasında farklı beyin bölgelerinin bir arada işlev gösterdiğini destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır ¹⁴⁵.

2.3.2 Nöropsikolojik Testlerin Duygudurum Bozukluklarındaki Yeri

Yazında, BB tanılı hastalarda, nörokognitif işlevlerin bozulduğuna dair kapsamlı incelemeler ve meta-analizler bulunmaktadır ⁵⁴⁻⁵⁶. 2018’de yayınlanmış bir meta-analizde BB tanılı hastalarda, sözel bellek, işlem hızı, işleyen bellek, sosyal kognisyon ve yürütücü işlev hızı alanlarında düşük etki boyutunda fakat anlamlı düzeyde bozukluk olduğu saptanmıştır ⁵⁴. Ayrıca psikotik özellikler gösteren olguların ve Bipolar-I Bozukluk tanılı olguların nörokognitif açıdan görece daha çok bozulmaya sahip olduğu belirlenmiştir ⁵⁴. Başka bir meta-analizde de Bipolar-II Bozukluğu, sözel akıcılık ve görsel bellek dışındaki tüm alanlarda Bipolar-I Bozukluk ile benzer oranlarda nörokognitif bozulmaya sahip olduğu ortaya konmuştur ⁵⁶. Bu meta-analiz aynı zamanda Bipolar-II Bozukluk tanılı olguların ötimik dönemlerde de nörokognitif kayba sahip olduğu sonucuna ulaşmıştır ⁵⁶. Bora ve Pantelis’in 2015’te yaptığı başka bir meta-analizde de ilk atak psikoz olgularının, ilk atak BB olgularına göre daha ağır düzeyde nörokognitif bozukluk gösterdiği saptanmıştır ⁵⁵. Ayrıca, bu çalışmada ilk atak BB tanılı olguların küçük-orta etki boyutunda nörokognitif bozulmaya sahip olduğu ortaya konmuştur ⁵⁵.

Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen duygudurum bozukluklarını inceleyen birçok araştırma, BB ve MDB tanısına sahip çocuk ve ergen olgulardaki nörokognitif etkilenmeyi ortaya koymuştur^{60,61}. Elias ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları meta-analizlerinde BB tanılı gençleri sağlıklı kontrollerle kıyaslamışlardır⁶⁰. Bu meta-analiz sonuçlarında BB tanılı gençlerde global kognisyonda (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 saptamışlardır⁶⁰. MDB tanısı olan gençleri sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir meta-analizde de MDB tanılı gençlerin sağlıklı kontrollere göre dikkat, sözel bellek, görsel bellek, mantık yürütme ve tüm puan IQ alanlarında anlamlı düzeyde bozulma saptanmıştır⁶¹.

Farklı psikiyatrik bozuklukların, nörokognitif açıdan sağlıklı kontrollerden ayrıştığı ve kendi aralarında farklılık gösterdiği geçmiş literatürde ortaya konmuştur^{55,56,60,61}. Ayrıca, BB kategorisi içerisinde de heterojenite olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur⁵⁸. Bora ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında, BB tanılı erişkin hastaların ve sağlıklı kontrollerin yürütücü işlevlerini latent sınıf analizi (“latent class analysis”) kullanarak sınıflandırmışlardır⁵⁸. Yaptıkları sınıf analizinde, nörokognitif 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 saptamışlardır⁵⁸. Hermens ve arkadaşları (2011), küme analizi yaptıkları çalışmalarında farklı tanılara sahip depresif yakınmaları olan ergen ve genç erişkinlerin üç küme oluşturduğunu saptamışlardır⁵⁹. Katılımcılar, “bellekte zayıflığı olanlar”, “bilişsel esneklikte eksikliği olanlar” ve “tüm alanlardaki eksikliğin yanı sıra dikkat ve bellekte bozulma olanlar” şeklinde üç küme oluşturmuşlardır⁵⁹.

2.3.3 Yürütücü İşlevlerin Prodromal Olguların Ayırıcı Tanısındaki Önemi

Özellikle hastalığın erken dönemini inceleyen çalışmalar psikotik spektrum ile bipolar spektrumunun farklılaşan özelliklerini saptamaya çalışmaktadır^{55,146}. BB için genetik risk taşıyan bireylerin sözel bellek, görsel bellek, yürütücü işlevler ve inhibisyon yönünden

bozulmalar gösterdiği önceki literatürde öne sürülmüştür ¹⁴⁷. Tüm puan IQ için yapılan analizler birçok farklı çalışmada BB tanısı alan bireylerle sağlıklı kontroller benzer bulunmuştur ¹⁴⁷. Psikoz prodromu araştırmalarının nörokognitif verilerini inceleyen bir meta-analizde, sağlıklı kontroller, “psikoza dönüşen” ve “psikoza dönüşmeyen” olgular karşılaştırılmıştır ⁵⁷. Psikoz prodromu tanılı olguların global kognisyon, dikkat, sözel öğrenme, işlem hızı, sosyal kognisyon, sözel öğrenme ve işleyen bellek alanlarında sağlıklı kontrollere göre küçük-orta etki boyutunda bozulmalarının olduğu saptanmıştır ⁵⁷. Psikoza dönüşüm gösteren olguların dikkat, sözel öğrenme ve işleyen bellek skorlarında psikoza dönüşüm göstermeyen olgulara göre anlamlı düzeyde bozulma saptanmıştır ⁵⁷. Bu analizde sözel öğrenme, sözel akıcılık ve Rey-Osterrieth Kompleks Şekil Testi dönüşüm gösteren ve göstermeyen olgular arasında belirgin düzeyde farklılık göstermiştir ⁵⁷.

Psikotik bozukluk prodromunun takibi sırasında BB tanısına veya psikotik bozukluk tanısına dönüşüm gösteren olguları karşılaştıran bir araştırma, daha düşük tüm puan IQ değerlerinin ve bozulmuş nörokognitif işlevlerin BB’ye kıyasla psikotik bozukluğa dönüşümle ilişkili olduğunu göstermiştir ¹⁴⁸. Bu çalışmada psikotik bozukluk tanısı alan olguların, BB tanısı alanlara göre nörokognitif bozulmaya ek olarak ilk değerlendirme sırasındaki eşik altı psikotik semptomlarının şiddetinin ve antipsikotik ilaç kullanımının da daha fazla olduğu saptanmıştır ¹⁴⁸. Psikoz prodromu ile izlenen olgularda BB tanısı alanlara göre, psikotik bozukluk tanısı alan olguların işlevsellik düzeylerinin de anlamlı derece azalmış olduğu bulunmuştur ¹⁴⁸.

3.AMAÇ

Ülkemizde, BB yönünden risk altında olan olguların ele alındığı çalışmalar görece az sayıdadır. Bu alanda nörokognitif test çalışmalarının eksik olması nedeniyle daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. MDB-KÖ tanılı olguları çocuk ve ergen literatüründe inceleyen çalışmalar erişkin psikiyatrik literatürüne göre daha kısıtlıdır. Ayrıca, DSM-5 kriterleri ile MDB-KÖ tanılı olguları literatürde inceleyen çalışmalar eksiktir. Bu çalışmanın amacı, MDB-KÖ tanısı ile izlenen olguların klinik fenomenolojilerini ve nörokognitif özelliklerini incelemektir.

4.HİPOTEZLER

1. MDB-KÖ gurbunun nörokognitif test sonuçları, MDB tanısı olan ve karma özellikleri olmayan (MDB-KÖO) gruptan farklıdır.
2. MDB tanısına eşlik eden karma semptomların şiddeti ile nörokognitif (nöropsikolojik) testlerdeki bozulmanın şiddeti arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur.
3. MDB-KÖ tanısı olan olgularda, MDB-KÖO tanılı olgulara kıyasla daha çok BB riskini arttıran daha fazla eş tanı ve aile yüklülüğü mevcuttur.

5.YÖNTEM VE ARAÇLAR

5.1 Araştırmanın Türü

Bu çalışma, 10-18 yaş aralığında, MDB-KÖ tanısı olan olgular ile MDB-KÖO tanılı olguları ve sağlıklı bir kontrol grubunun yürütücü işlevlerini ve nöropsikolojik test sonuçlarını karşılaştıran bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

5.2Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.06.2019 tarih ve 2019/14-11 Karar No ile onaylanmıştır (EK-12).

5.3 Araştırmanın Örneklemi

Çalışmada toplam iki olgu grubu ve bir sağlıklı kontrol grubu bulunmaktadır. Çalışma örnekleme, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takipli, 10-18 yaş aralığında, MDB-KÖ ya da MDB-KÖO tanılı olgu gruplarını ve epidemiyolojik alandan seçilmiş sağlıklı kontrol grubunu içermektedir. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan gönüllükler, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi panolarına asılmış olan ilanlar sonucu ulaşılan ve sosyodemografik özellikler yönünden olgu gruplarına benzer özelliklere sahip 10-18 yaş arası gençlerden oluşturulmuştur.

5.4 Örneklemen Seçimi

5.4.1 Yüksek Riskli Grup İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 10-18 yaş aralığında olmak
- DSM-5'e göre MDB tanısını karşılıyor olmak
- DSM-5'e göre klinik görüşme ile doğrulanmış karma özelliklerinin olması
- Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak
- Klinik olarak normal zekâ düzeyine sahip olmak
- Olgular ve ebeveynleri tarafından onam formunun okunarak imzalanması

5.4.2 Düşük Riskli Grup İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 10-18 yaş aralığında olmak
- DSM-5'e göre MDB tanısını karşılıyor olmak
- DSM-5'e göre klinik görüşme ile doğrulanmış karma özelliklerin bulunmaması
- Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak
- Klinik olarak normal zekâ düzeyine sahip olmak
- Olgular ve ebeveynleri tarafından onam formunun okunarak imzalanması

5.4.3 Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 10-18 yaş aralığında olmak
- DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanı kriterlerini karşılamıyor olmak
- Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak
- Klinik olarak normal zekâ düzeyine sahip olmak
- Olgular ve ebeveynler tarafından onam formunun okunarak imzalanması

5.4.4 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

- Şizofreni, bipolar-I bozukluk ve bipolar-II bozukluk, affektif olmayan psikotik bozukluk tanısının olması
- Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısını karşılamak.

- Klinik olarak zihinsel gerilik izlenimi
- Araştırmaya herhangi bir nedenle onam vermemek
- 10-18 yaş aralığında olmamak
- Çalışmada uygulanan ölçeklere ve görüşmelere katılımı önleyecek düzeyde gelişimsel veya bedensel (nörolojik, metabolik, endokrin vb.) sorunları olan çocuk ve ergenler çalışmadan dışlanacaktır.

5.5 Klinik Veri Toplama Araçları

5.5.1. Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

Aydınlatılmış onam formu, ebeveyn ve ergenlere çalışmada uygulanacak görüşmeler ve nöropsikolojik testler hakkında kapsamlı bilgi vermektedir (EK-1). Çalışma hakkında bu bilgiler anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak için gönüllü olunması durumunda doldurulan ve imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

5.5.2 Sosyodemografik Veri Formu

Duygudurum bozuklukları için araştırmacıların oluşturduğu doğum tarihi, cinsiyet, aile yapısı, eğitim düzeyi, demografik bilgiler, ebeveynlerin durumu, özgeçmiş, soygeçmiş, kullanılan ilaç tedavileri, hastane yatışları ve ruhsal travmaların sorulduğu bir bilgi formudur (EK-2).

5.5.3 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime Version, K-SADS)

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu, çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırılmasında kullanılan yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşmedir. Hem çocuklara hem de bakım verenlerine/bilgi verenlere uygulanan görüşmelerin sonucunda psikoz spektrum bozuklukları, duygudurum spektrum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, nörogelişimsel bozukluklar, madde kötüye kullanım bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları ve yeme bozuklukları tanıları değerlendirilir. Kaufman tarafından geliştirilen

görüşmenin DSM-5 formunun Türkçe geçerlilik-güvenilirliği Ünal ve arkadaşları (2016) tarafından gösterilmiştir ^{149,150}.

5.5.4 Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ-R) (Childhood Depression Rating Scale – Revised, CDRS-R)

Çocukluk çağında görülen depresif bozuklukların derecelendirilmesi ve şiddetinin değerlendirmesini sağlayan Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği - Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ-R) toplam 17 maddeden oluşur. İlk 14 madde, görüşmecinin sorularına verilen yanıtlar ve görüşmecinin izlenimleriyle puanlandır. Son üç maddenin puanları ise görüşme sırasında görüşmecinin izlenimlerine dayanarak belirlenir. Meyes ve arkadaşları tarafından psikometrik özellikleri incelenen ¹⁵¹ ÇDDÖ-R'nün, Türkçe Formu'nun psikometrik özellikleri Alşen Güney ve arkadaşları tarafından 2018'de gösterilmiştir ¹⁵².

5.5.5 Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (State Trait Anxiety Inventory, STAI TX-I ve STAI TX-II)

Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI), olguların anksiyete düzeyini ölçmek için Spielger ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, 1-4 aralığında puanlamaya imkân veren likert tipi iki ölçektir ^{153,154}. Durumluk Kaygı Envanteri (STAI TX-I), kişinin deneyimlediği korku, gerilim duygularını ölçer (EK 3). Sürekli Kaygı Envanteri (STAI TX-II) ise mevcut kaygının süreklilik kazanmış halini ölçmektedir (EK-4). Spielger ve ark (1983) tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin ^{153,154}, Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışmasını Özusta ve arkadaşları (1995) yapmıştır. ¹⁵⁵.

5.5.6 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young Mania Rating Scale, YMRS)

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), manik semptomların şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiş likert tipi bir ölçektir (EK-5). 11 maddenin 7 tanesi 0-4 aralığında, diğer 4 madde ise 0-8 puan aralığında derecelendirilir. Tüm maddelerin toplamı ile toplam ölçek

skoru belirlenir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları (2002) tarafından yapılmıştır ¹⁵⁶.

5.5.7 Çocuklar için Genel Derecelendirme Ölçeği (Children's Global Assessment Scale, CGAS)

Çocuklar için Genel Derecelendirme Ölçeği (CGAS), sağlık ve hastalığı boyutsal olarak göz önünde bulundurarak işlevselliğin genel değerlendirmesine imkân sağlayan, tedavi ve psikiyatrik takiplerde yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (EK-6). Klinisyenin genel yaptığı değerlendirmeye dayalı olarak 1-100 puanlık aralıkta en düşük işlevsellikten en yüksek işlevselliğe doğru puan verilir. Ölçek her aralığın örnek durumlarla açıklandığı 10 puanlık aralıklar içerir. Bu örnekler hastanın işlevselliğinin ilgili puan aralığına uygunluğunun değerlendirilmesine olanak sağlar ¹⁵⁷.

5.5.8 Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği – Kısaltılmış Tarama Formu (BPBÖ-KT) (Bipolar Prodrome Symptom Scale – Abbreviated Screen)

Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği – Kısaltılmış Tarama (BPBÖ-KT), son bir yıl içinde görülen hipomanik belirtilerin şiddet ve sıklığını değerlendiren bir tarama formudur (EK-7) ¹⁵⁸. Ölçeğin iki ayrı Bipolar Prodrom Belirti Tarama Ölçeği Kısaltılmış Tarama Hasta Formu (BPBÖ-KT-H) ve Bipolar Prodrom Belirti Tarama Ölçeği Kısaltılmış Tarama Ebeveyn Formu (BPBÖ-KT-E) bulunmaktadır. Türkçe'ye çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılmıştır ¹⁵⁹. 14 maddeden oluşan ölçek, hipomanik belirtilerin şiddetini ve sıklığını 0-5 puan aralığında derecelendirmektedir. Hipomanik belirtilerin taranmasında yeterli psikometrik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir ¹⁵⁹. Van Meter ve arkadaşları (2019) toplam puan hesabında özellikle ilk 11 maddenin toplum taramasında faydalı özelliklere sahip olduğunu göstermiştir ¹⁵⁸.

5.5.9 Young Mani Derecelendirme Ölçeği– Ebeveyn Formu (YMDÖ-E) (Parent-Young Mania Rating Scale, p-YMRS)

Young Mani Derecelendirme Ölçeği Ebeveyn Formu (YMDÖ-E), manik bulguların şiddetini 0-4 ve 0-8 puan aralığında değerlendiren, 11 maddeden oluşan bir mani derecelendirme ölçeğidir (EK-8). Ölçek ebeveynlere ve bakım verenlere uygulanarak, çocuk ve ergenlerin manik semptomlarını değerlendirmeye imkân sağlar. Diler ve arkadaşları, (2007) Young Mani Derecelendirme Ölçeği Ebeveyn Formu’nu Türkçe’ye uyarlamıştır ¹⁶⁰. Young Mani Derecelendirme Ölçeği Ebeveyn Formu’nun manik bulguları saptamada ve toplum örnekleminde BB ayırt etmedeki etkinliği gösterilmiştir ^{161,162}.

5.5.10 Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği – Tam Prospektif Formu (BPBÖ-TP) (Bipolar Prodrome Symptom Scale – Full Prospective)

Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği – Tam Prospektif Formu (BPBÖ-TP), Correll ve arkadaşları (2014) tarafından bipolar prodromunu spesifik ve kapsamlı şekilde değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir görüşme ve ölçektir ¹⁶³. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı’na (DSM-5) uygun şekilde oluşturulmuş yarı yapılandırılmış bir görüşme içerir. Mani, depresyon ve genel psikopatoloji şeklinde üç ayrı kategoride değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği Tam Prospektif Formu, bipolar prodromu çalışmalarında saptanmış, öncül eşik altı ya da eşik üstü belirtileri 7 puanlık aralıkta likert olarak değerlendirmeye olanak tanır ¹⁶³. 10 manik, 12 depresif, 9 adet genel psikopatoloji maddesi içermektedir. Correll ve arkadaşları (2014) tarafından iyi-mükemmel düzeyde psikometrik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir ¹⁶³.

5.5.11 Çocuk Mani Derecelendirme Ölçeği – Ebeveyn Formu (ÇMDÖ) (Child Mania Rating Scale - Parent Version, CMRS)

Çocuk Mani Derecelendirme Ölçeği – Ebeveyn Formu (ÇMDÖ), ebeveynlerden bilgi alınarak, çocuk ve ergenlerde görülen manik ve hipomanik semptomları sıklıklarına göre taramayı amaçlayan bir ölçektir (EK-9). 21 maddeden oluşur, manik ve hipomanik semptomları sırasıyla 0=Hiçbir zaman, 1=Nadiren, 2=Bazen, 3=Çoğu Zaman puan aralığında değerlendirir.

Pavuluri ve arkadaşları 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında ölçeğin psikometrik özelliklerinin, pediatrik maniye ve sağlıklı kontrolleri ayırmada mükemmel duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu öne sürmüşlerdir ¹⁶⁴.

5.5.12 Stroop Testi -Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu (ST-TBAG)

Stroop testinin temel bilimler araştırma grubu formu (ST- TBAG) 5 kart içermektedir. Birinci kart siyah renkli basılmış renk isimlerinin okunmasını içerir. İkinci kartta renkli basılmış ve renk ismi olan kelimeler okunur. Üçüncü kartta renkli basılmış yuvarlak şekillerin renginin söylenmesi gerekir. Dördüncü kartta renkli olarak basılmış ve herhangi bir renk ismi olmayan kelimelerin basıldığı rengin söylenmesi gerekir. Beşinci uygulamada ise, ikinci kart tekrar okunur. Bu kez renkli basılmış ve renk ismi olan kelimelerin renginin söylenmesi gerekir. Yönerge katılımcıya açıklandıktan sonra okuyucuya başlaması söylenir ve süre tutulur. Her okuma sırasında süre, yapılan hatalar ve kendiliğinden yapılan düzeltmeler ayrıca kaydedilir. Stroop testinin TBAG formunun ülkemizdeki geçerlilik güvenilirliği Karakaş ve arkadaşları (1999) tarafından gösterilmiştir ¹⁶⁵.

5.5.13 İz Sürme Testi (İST) (Trail Making Test, TMT)

İz sürme testi, görsel-motor becerileri, işleyen belleği, inhibisyon kontrolünü ve görev değiştirmeyi değerlendirmeye olanak sağlayan yürütücü işlev testidir ¹⁶⁶. Testin A bölümünde 1'den 25 e kadar olan sayıların yer aldığı daireler karışık şekilde yer alır (EK-10). Olgudan kalemi kaldırmadan sayıların sırasını takip ederek, daireleri birleştirmesi istenir. Testin B bölümünde ise A'dan İ'ye kadar olan harfler ve 1'den 13'e kadar olan sayılar karışık olarak yer alır (EK-11). Olgudan sayıların ve harflerin sırasını izleyerek, kalemi kaldırmadan daireleri birleştirmesi istenir (1-A-2-B-3-C-4... şeklinde). Olgunun A ve B formunun uygulanmasından önce sekiz daireden oluşan kısa deneme formunda yönergeleri anlaması sağlanır. Daha sonra olgudan teste başlaması istenir ve süre tutulur. Olgunun formları tamamlama süreleri ve hataları kaydedilir. Türkçe formunun Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır ^{167,168}.

5.6 Verilerin İstatistiksel Analizi

Semptomlar klinik önemleri dikkate alınarak, BPBÖ-TP ölçeğinde $\geq$ orta-şiddet düzeyine (≥ 4 puan) ve orta-sıklık (≥ 5 puan) düzeyine göre kategorize edilmiştir. Yapılan görüşmedeki değerlendirmeler ekip toplantılarında gözden geçirilerek olguların DSM-5 tanıları belirlenmiştir. Travma öyküsü ve depresif epizodun şiddeti ile ilgili değişkenler belirlenirken DSM-5 referans alınmıştır.

Psikomotor hızın kognitif fonksiyonlara olan etkisini azaltmak için İST B formunun süresinden A formunun süresi çıkartılarak “B eksi A” değeri hesaplanmıştır¹⁶⁶. Benzer şekilde Stroop testinin 5. kartındaki okuma süresinden 2. kartın okuma süresi çıkartılarak psikomotor hızın etkisi düzeltilmiştir¹⁶⁵.

Ölçümle elde edilen kategorik değişkenler için frekans yüzdeleri ile bildirilmiştir. Sürekli değişkenler ortanca, ortalama (ort), standart sapma (SS) değerleri ile sunulmuştur. Nörokognitif testlerdeki hata sayıları ortanca, ilk çeyrek (Q1) ve üçüncü çeyrek (Q3) aralıkları ile raporlanmıştır. Olguların intihar girişimi sayıları ve depresif epizod sayıları ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) değerleri ile bildirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, basıklık, çarpıklık değerleri ile bu değerlerin standart hataları, histogram şeması, Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlenmiştir. Olgu grupları arasında sürekli değişkenler karşılaştırılırken, iki grup arasında bağımsız örneklemelerde t testi kullanılmıştır. Tüm katılımcıların dahil edildiği sürekli değişkenlerde üç grup arasında ANOVA varyans analizi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Hücre boyutunun ≤ 5 olduğu durumlarda Fisher’in Kesin Testi (FKT) tercih edilmiştir. Semptomlar ile nörokognitif testler arasında ve ölçekler arasındaki korelasyonun hesaplanmasında Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır. Tüm grupların dahil edildiği korelasyon analizlerinde tip-1 hata olasılığını azaltmak için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. ANOVA varyans analizinde anlamlılık saptanan değişkenler için post-hoc analizlerde Bonferroni yöntemi kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır. Kruskal Wallis testinde anlamlı bulunan değerler post-hoc Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Ki-Kare testinde üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanan değişkenler için, iki grup arasında kıkare testi uygulanmıştır. Anlamlılık saptanan değerler lojistik regresyon analizinde ve çoklu

doğrusal regresyon analizinde regresyon modellerine dahil edilmiştir. Yapılan regresyon analizlerinde geriye doğru eleme yöntemi kullanılmıştır ve $p > 0.1$ olan değişkenler regresyon modelinde denklemden sıra ile çıkartılmıştır. Çalışmanın verileri SPSS versiyon 24.0 paket programında analiz edilmiştir. Tüm analizlerde 0.05'ten küçük p değerleri (iki uçlu) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



6. BULGULAR

6.1 Örneklemen Değerlendirilmesi

6.1.1 Sosyal ve Demografik Değişkenler

Çalışma örneklemine ait sosyodemografik değişkenler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş, Eğitim Düzeyi, Yaşadıkları Yer, Gelir Düzeyi, Aile Yapısı

Değişkenler	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol, n=50	Z/F	p
Yaş, yıl, ort. $\pm$ SS	15.9 $\pm$ 1.5	15.6 $\pm$ 1.7	15.2 $\pm$ 2.0	1.4	0.249
Cinsiyet, kız, n (%)	22 (81.5)	41 (82.0)	37 (74.0)	1.1	0.574
Eğitim Düzeyi, n (%)				5.5	0.485
Ortaokul	2 (7.4)	10 (20.0)	10 (20.0)		
Lise	24 (88.9)	38 (76.0)	40 (80.0)		
Açık Lise	1 (3.7)	1 (2.0)	0 (0.0)		
Devamsız	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)		
Gelir Düzeyi ^a , ort. $\pm$ SS	5806 $\pm$ 3123	5632 $\pm$ 3422	5763 $\pm$ 3787	0.2 ^b	0.889
Beraber yaşadığı kişi, n (%)				4.1	0.132
Her iki ebeveynle	18 (66.7)	31 (62.0)	40 (80.0)		
Diğer	9 (33.3)	19 (38.0)	10 (20.0)		
Aile yapısı, n (%)				18.0	0.056
Evli ve birlikte,	18 (66.7)	31 (62.0)	41 (82.0)		
Boşanmış,	7 (25.9)	10 (20.0)	3 (6.0)		
Ayrı yaşıyor,	1 (3.7)	8 (16.0)	2 (4.0)		
Anne vefat etmiş,	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)		
Baba vefat etmiş,	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (6.0)		
Anne ve baba vefat etmiş,	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)		

^a Aylık gelir düzeyi Türk Lirası olarak yazılmıştır.

^b Gruplar Arası Kruskal Wallis Testi

Çalışmaya tüm katılanların yaş ortalaması (ort.) ve standart sapması (SS) 15.5 ± 1.8 yıl olarak saptanmıştır. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları MDB-KÖ için 15.9 ± 1.5 yıl, MDB-KÖÖ için 15.6 ± 1.7 yıl ve kontrol grubu için 15.2 ± 2.0 yıl olup, aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir. Cinsiyet olarak incelendiğinde tüm örneklemin %78.7'si kız cinsiyette olup, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Sırasıyla MDB-KÖ %81.5; MDB-KÖÖ %82.0 ve Kontrol %74.0 olup, $p=0.574$). Katılımcıların eğitim düzeyleri incelendiğinde, ortaokul %17.3, lise %80.3, açık lise %1.6 ve %0.8 devamsız olup, üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Çalışmaya katılanların ortalama aylık gelir düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tüm gruplar için= 5719 ± 3478 TL/ay, MDB-KÖ = 5806 ± 3123 TL/ay, MDB-KÖÖ = 5632 ± 3422 TL/ay, Kontrol = 5763 ± 3787 TL/ay, $p=0.889$).

Katılımcıların her iki ebeveynle yaşama oranı %70.1 olup, gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Aile yapısında her iki ebeveyni evli olanlar %70.9, ebeveynleri boşanmış olanlar %15.7, ebeveynleri boşanmamış ama ayrı yaşayanlar %8.7 olarak saptanmıştır ve gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 2 olgu ve kontrol gruplarının anne ve babalarına ait sosyodemografik değişkenleri özetlemektedir. Çalışma gruplarının ortalama anne yaşı 44.0 ± 5.6 yıl olup, üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.494$). Katılımcıların annelerinde ilkökul mezunu %20.8, ortaokul mezunu %16.0, lise mezunu %28.8, üniversite mezunu %34.4 olup üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Gönüllülerin annelerin çalışma oranları %58.4 olarak saptanmış olup, %5.6'sı emeklidir. Üç grup karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Gönüllülerin babalarına ait yaş ortalaması arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır (MDB-KÖ= 49.1 ± 7.3 yıl, MDB-KÖÖ= 48.7 ± 5.6 yıl, kontrol grubu= 46.3 ± 6.1 yıl, $p=0.137$). Katılımcıların babalarının çalışma oranları %86.1'dir ve %8.2'si emeklidir (Gruplar arası $p=0.058$). Yine katılımcıların babalarının eğitim düzeyleri incelendiğinde çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0.302$).

Tablo 2: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Anne Yaşı, Baba Yaşı, Anne Eğitim Düzeyi, Baba Eğitim Düzeyi, Annenin Çalışma Durumu ve Babanın Çalışma Durumu

Değişkenler	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol, n=50	X ²	p
Anne					
Yaş, yıl, ort. ± SS	43.6 ± 6.5	44.6 ± 5.3	43.7 ± 5.4	1.4 ^a	0.494
Çalışma durumu				3.4	0.498
Çalışıyor	18 (66.7)	26 (53.1)	29 (59.2)		
Çalışmıyor	7 (25.9)	19 (38.8)	19 (38.8)		
Emekli	2 (7.4)	4 (8.2)	1 (2.0)		
Eğitim Düzeyi, n (%)				5.5	0.480
İlkokul	3 (11.1)	13 (26.5)	10 (20.4)		
Ortaokul	4 (14.8)	5 (10.2)	11 (22.4)		
Lise	8 (29.6)	15 (30.6)	13 (26.5)		
Üniversite	12 (44.4)	16 (32.7)	15 (30.6)		
Baba					
Yaş, yıl, ort. ± SS	49.1 ± 7.3	48.7 ± 5.6	46.3 ± 6.1	4.0 ^a	0.137
Çalışma durumu				9.1	0.058
Çalışıyor	19 (73.1)	43 (86.0)	43 (93.5)		
Çalışmıyor	2 (7.7)	2 (4.0)	3 (6.5)		
Emekli	5 (19.2)	5 (10.0)	0 (0.0)		
Eğitim Düzeyi, n (%)				7.2	0.302
İlkokul	4 (15.4)	14 (28.0)	8 (17.4)		
Ortaokul	5 (19.2)	3 (6.0)	7 (15.2)		
Lise	6 (23.1)	15 (30.0)	18 (39.1)		
Üniversite	11 (42.3)	18 (36.0)	13 (28.3)		

^a Gruplar arası Kruskal Wallis Testi

6.1.2 Sigara, Alkol ve Madde Kullanımları

Tablo 3'te çalışma gruplarının sigara, alkol ve madde kullanımları özetlenmektedir.

Tablo 3: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Sigara, Alkol ve Madde Kullanımları

Değişkenler	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol, n=50	X ²	p
Sigara kullanımı, n (%) ^a	14 (51.9)	16 (32.0)	1 (2.0)	26.2	<0.001*
Alkol kullanımı, n (%) ^b	9 (33.3)	4 (8.0)	1 (2.0)	18.3	< 0.001**
Madde kullanımı, n (%)	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19.3	< 0.001**

^a 100 sigaradan fazla tüketmiş ve halen sigara içmekte olan olgular

^b Ayda en az 4 standart içki veya daha fazla içen olgular

*MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol

**MDB-KÖ > MDB-KÖÖ = Kontrol

Çalışma grupları güncel sigara tüketme oranlarına göre kıyaslandığında, katılımcıların MDB-KÖ'de %51.9, MDB-KÖÖ'da %32.0 ve kontrol grubunda %2.0 sigara kullanım oranları bildirilmektedir ($p < 0.001$; MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol). Ayrıca alkol tüketim grupları arasında anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır (MDB-KÖ için %33.3, MDB-KÖÖ için %8.0, kontrol grubu için %2.0, $p < 0.001$; MDB-KÖ > MDB-KÖÖ = Kontrol). Madde kullanımına bakıldığında katılımcılar arasında madde kullanımı bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.001$; MDB-KÖ > MDB-KÖÖ = Kontrol).

6.1.3 Boy, Kilo, Vücut Kitle İndeksi, Ders Başarısı ve Arkadaş İlişkileri

Tablo 4 olgu gruplarının ve kontrol grubunun boy, kilo, VKİ, ders başarısı ve arkadaşlık ilişkileri göstermektedir.

Tablo 4: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Ders Başarısı ve Arkadaşlık İlişkileri

Değişkenler	MDB-KÖ, n=27	MDB- KÖO, n=50	Kontrol, n=50	X ² / F	p
Boy, m, ort. $\pm$ SS	1.66 $\pm$ 0.07	1.65 $\pm$ 0.09	1.64 $\pm$ 0.09	0.5 ^a	0.778
Kilo, kg, ort. $\pm$ SS	61.0 $\pm$ 13.4	58.9 $\pm$ 14.9	57.3 $\pm$ 10.4	1.2 ^a	0.539
VKİ, kg/m ² , ort. $\pm$ SS	22.1 $\pm$ 4.0	21.7 $\pm$ 5.3	21.2 $\pm$ 3.3	0.4	0.660
Ders başarısı				10.4	0.006*
Kötü, n (%)	9 (33.3)	20 (40.0)	6 (12.0)		
İyi, n (%)	18 (66.7)	30 (60.0)	44 (88.0)		
Arkadaş ilişkileri				21.0	<0.001*
Kötü, n (%)	15 (55.6)	27 (54.0)	7 (14.0)		
İyi, n (%)	12 (44.4)	23 (46.0)	43 (86.0)		

^a Gruplar arası Kruskal Wallis Testi

* MDB-KÖ=MDB-KÖO > Kontrol

Çalışmaya katılanların boy, kilo ve VKİ'si karşılaştırılmıştır. Boy için çalışmaya katılanların ortalaması 1.65 $\pm$ 0.08 m, ağırlık ortalaması 58.7 $\pm$ 13.0 kg, ve vücut kitle indeks ortalamaları 21,6 $\pm$ 4.2 kg/m² olarak saptanmıştır. Sırasıyla MDB-KÖ'nün ortalamaları 1.66 $\pm$ 0.07 m, 61.0 $\pm$ 13.4 kg, 22.1 $\pm$ 4.0 kg/m²; MDB-KÖO'nun ortalamaları 1.65 $\pm$ 0.09 m, 58.9 $\pm$ 14.9 kg, 21.7 $\pm$ 5.3 kg/m²; Kontrol grubunun ortalamaları 1.64 $\pm$ 0.09 m, 57.3 $\pm$ 10.4 kg, 21.2 $\pm$ 3.3 kg/m² olarak saptanmıştır. Çalışma grupları arasında boy, kilo ve VKİ için istatistiksel farklılık mevcut değildir (tüm p değerleri>0.05).

Ayrıca olgu tüm gruplarda ders başarısını kötü olarak tanımlayanların yüzdesi %27.6 olup, ders başarısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır (MDB-KÖ %33.3, MDB-KÖO %40.0, Kontrol %12.0 olarak saptanmıştır; p=0.006). Arkadaş

ilişkilerinde MDB-KÖ'de olguların %55.6'sı, MDB-KÖÖ'da %54.0'ı ve kontrol grubunda ise katılımcıların %14.0'ı arkadaş ilişkilerini kötü olarak tanımlamıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ($p < 0.001$; MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol).

6.1.4 Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

Katılımcıların ailelerindeki psikiyatrik bozukluk tanıları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun 1. ve 2. Derece Akrabalarındaki Psikiyatrik Bozukluklar

Değişkenler, n (%)	MDB-KÖ, n=26 ^a	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol , n=50	X ²	p
Bipolar Bozukluk öyküsü					
Birinci derece akrabada	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1.5	0.465
İkinci derece akrabada	3 (11.5)	3 (6.5)	0 (0.0)	5.3	0.071
Birinci ya da ikinci derece akrabada	3 (11.5)	4 (8.0)	0 (0.0)	5.3	0.071
Majör Depresif Bozukluk öyküsü					
Birinci derece akrabada	13 (50.0)	21 (42.0)	3 (6.0)	22.3	<0.001*
İkinci derece akrabada	5 (19.2)	10 (20.0)	7 (14.0)	0.7	0.706
Birinci ya da ikinci derece akrabada	15 (57.7)	26 (52.0)	8 (16.0)	18.5	<0.001*
Psikotik Bozukluk öyküsü					
Birinci derece akrabada	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1.5	0.465
İkinci derece akrabada	5 (19.2)	7 (14.0)	2 (4.0)	4.7	0.095
Birinci ya da ikinci derece akrabada	5 (19.2)	7 (14.0)	2 (4.0)	4.7	0.095

^a Bir çocuk evlatlık edinilmiştir.

*MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol

Çalışmaya katılan olgularda birinci derece akrabalarda BB öyküsü olan olgular sırasıyla MDB-KÖ için %0.0, MDB-KÖÖ için %2.0, kontrol grubu için %0.0'dır ($p=0.465$) İkinci derece akrabalar için bu oranlar gruplar için sırasıyla %11.5, %6.5 ve %0.0 olarak saptanmıştır. Birinci ya da ikinci derece akrabalarda BB öyküsü varlığı yönünden gruplar arası anlamlı

farklılık saptanmamıştır (MDB-KÖ için %11.5, MDB-KÖO için %8.0, kontrol grubu için %0.0 olup, $p=0.071$).

Ailede MDB varlığı yönünden olgular karşılaştırıldığında ise birinci derece akrabasında MDB öyküsü olan olgular çalışma örnekleminde %29.1 olup, çalışma grupları istatistiksel olarak farklı saptanmıştır ($p<0.001$). İkinci derece akrabalarında MDB öyküsü olan olgular için üç grup arasındaki farklılık anlamlı düzeyde değildir. Ayrıca, birinci ya da ikinci derece akrabalarında MDB olan olgular karşılaştırıldığında da gruplar arasında farklılık mevcuttur (MDB-KÖ= %57.7, MDB-KÖO=%52.0, kontrol grubu=%16.0, $p<0.001$; MDB-KÖ= MDB-KÖO > Kontrol).

Ailede psikotik bozukluk tanısı yönünden gruplar karşılaştırıldığında çalışmada birinci derece akrabalarında psikotik bozukluk varlığı çalışma grupları arasında benzer olarak saptanmıştır (MDB-KÖ= %0.0, MDB-KÖO= %2.0, kontrol grubu= %0.0, $p=0.465$). İkinci derece akrabalarında psikotik bozukluk varlığı da gruplar arasında benzer bulunmuştur (MDB-KÖ= %19.2, MDB-KÖO= %14.0, kontrol grubu= %4.0, $p=0.095$). Ayrıca, birinci ya da ikinci derece akrabalarında psikotik bozukluk varlığı gruplar arasında farklı düzeyde saptanmamıştır (MDB-KÖ= %19.2, MDB-KÖO= %14.0, kontrol grubu= %4.0, $p=0.095$).

6.1.5 Hastalık Karakteristikleri, Tedavileri ve Psikiyatrik Eş Tanıları

Çalışmaya katılan gönüllülerin işlevsellik düzeyleri ve ruhsal travma öyküleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun İşlevsellik Düzeyleri ve Geçmişlerinde Ruhsal Travma Varlığı

Değişkenler	MDB-KÖ, n=27	MDB- KÖO, n=50	Kontrol, n=50	X ² /F	p
İşlevsellik düzeyi ^a					
En düşük, ort. ± SS	33.3 ± 15.5	38.4 ± 13.3	72.7 ± 6.6	144.9	<0.001*
Güncel, ort. ± SS	41.5 ± 12.4	44.7 ± 11.0	74.2 ± 7.3	141.3	<0.001*
En yüksek, ort. ± SS	52.1 ± 11.2	54.3 ± 10.1	75.6 ± 7.8	81.4	<0.001*
Travma öyküsü, n (%) ^b	7 (25.9)	12 (24.0)	2 (4.0)	9.4	0.009**

^a Son bir yıl için

^b Ruhsal travma DSM-5'in Travma Sonrası Stres Bozukluğu A kriterini karşılayan olgular için raporlanmışdır ⁶⁵.

^c İntihar niyeti taşıyan herhangi bir eylem.

*Post-hoc Bonferroni testi MDB-KÖ=Group 2 < Kontrol

** MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol

Grupların işlevsellik düzeyi güncel, son bir yılın en yüksek değeri ve son bir yılın düşük değeri olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır (tüm p değerleri <0.001). Yapılan Post-Hoc analizlerde tüm CGAS skorları MDB-KÖ ve MDB-KÖO arasında benzer bulunmuştur ve kontrol grubunda her iki gruptan daha düşük bulunmuştur (güncel CGAS skorları, MDB-KÖ= 41.5 ± 12.4, MDB-KÖO= 44.7 ± 11.0, kontrol grubu=74.2 ± 7.3).

MDB-KÖ, MDB-KÖO ve Kontrol travmatik yaşam olayları yönünden karşılaştırıldığında MDB-KÖ'de %25.9, MDB-KÖO'da %24.0 ve kontrol grubunda %4.0 oranında ruhsal travma bildirilmiştir (p=0.009; post-hoc MDB-KÖ= MDB-KÖO> Kontrol).

Tablo 7 olgu gruplarının güncel ve geçmişteki psikiyatrik tedavilerini göstermektedir.

Tablo 7: Olgu Gruplarının Psikiyatrik Tedavileri

İlaçlar, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Her iki Grup, n=77	X ²	p
Güncel Psikiyatrik İlaçlar					
Antidepresanlar	12 (44.4)	26 (52.0)	38 (49.4)	0.4	0.527
Antipsikotikler	16 (59.3)	23 (46.0)	39 (50.6)	1.2	0.267
Duygudurum dengeleyiciler	4 (14.8)	1 (2.0)	5 (6.5)	FKT ^a	0.048
Stimulanlar	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	FKT ^a	0.120
Sedatif ve hipnotikler	1 (3.7)	1 (2.0)	2 (2.6)	FKT ^a	1.0
Atomoksetin	-	-	-	-	-
Geçmiş Psikiyatrik İlaçlar					
Antidepresanlar	10 (37.0)	16 (32.0)	26 (33.8)	0.2	0.656
Antipsikotikler	14 (51.9)	9 (18.0)	23 (29.9)	9.6	0.002
Duygudurum dengeleyiciler	3 (11.1)	3 (6.0)	6 (7.8)	FKT ^a	0.659
Stimulanlar	2 (7.4)	5 (10.0)	7 (9.1)	FKT ^a	1.0
Sedatif ve hipnotikler	3 (11.1)	0 (0.0)	3 (3.9)	FKT ^a	0.040
Atomoksetin	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	FKT ^a	0.351

^a Fisher'in kesin testi

Olgu grupları (MDB-KÖ ve MDB-KÖÖ) güncel tedavileri yönünden karşılaştırıldığında antidepresanlar %49.4, antipsikotikler %50.6, duygudurum dengeleyiciler %6.5, stimulanlar %2.6, sedatif ve hipnotikler %2.6 oranında kullanılmaktadır. MDB-KÖÖ'daki olgular MDB-KÖ'den daha az oranda duygudurum dengeleyici tedavi almaktadırlar (2.0%'a karşı %14.8, p=0.048).

Olgu gruplarının geçmiş tedavileri kıyaslandığında antidepresanlar 33.8%, antipsikotikler %29.9, duygudurum dengeleyiciler %7.8, stimulanlar %9.1, sedatif ve hipnotikler %3.9, atomoksetin %1.3 oranında mevcut olup, MDB-KÖ'de geçmiş antipsikotik tedaviler MDB-KÖÖ'dan anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur (%51.9'a karşı %18.0, p=0.002).

Tablo 8 olgu gruplarının depresif epizod karakteristiklerini göstermektedir.

Tablo 8: Olgu Gruplarının Depresif Epizod Karakteristikleri

Depresif Epizod Karakteristikleri	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Her iki Grup, n=77	X ² / Z	p
Epizod süresi, ay, ort. $\pm$ SS ^a	7.0 $\pm$ 7.8	8.1 $\pm$ 7.2	7.7 $\pm$ 7.4	1.1 ^b	0.260
Prodrom süresi, ay, ort. $\pm$ SS ^a	7.8 $\pm$ 12.4	13.5 $\pm$ 15.1	11.6 $\pm$ 14.4	1.8 ^b	0.066
Epizod sayısı, ortanca $\pm$ IQR	2.0 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 1.0	1.3 ^b	0.179
Atipik özellikler, n (%)	14 (51.9)	14 (28.0)	28 (36.4)	4.3	0.038
Psikotik özellikler, n (%)	9 (33.3)	4 (8.0)	13 (16.9)	FKT ^c	0.009
Varsanılar, n (%)	8 (29.6)	4 (8.0)	12 (15.6)	FKT ^c	0.020
Şüphencilik, n (%)	3 (11.1)	1 (2.0)	4 (5.2)	FKT ^c	0.121
Sanrılar, n (%)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	FKT ^c	0.051
Melankolik özellikler, n (%)	0 (0.0)	9 (18.0)	9 (11.7)	FKT ^c	0.023
İntihar Düşünceleri, n (%)	22 (81.5)	34 (68.0)	56 (72.7)	1.6	0.205
İntihar girişimi, ortanca $\pm$ IQR ^d	1.0 $\pm$ 2.0	0.0 $\pm$ 1.0	0.0 $\pm$ 1.0	1.80	0.080
Epizodun Şiddeti, n (%) ^e				2.7	0.264
Hafif Şiddette	2 (7.4)	4 (8.0)	6 (7.8)		
Orta Şiddette	6 (22.2)	20 (40.0)	26 (33.8)		
Ağır Şiddette	19 (70.4)	26 (52.0)	45 (58.4)		

^a Son depresif epizodun karakteristikleri

^b Mann-Whitney U testi

^c Fisher'ın Kesin Testi

^d Geçmişte intihar girişimi sayısı

^e Major depresif epizodun şiddeti belirlenirken DSM-5 kılavuzunun sınıflandırması kullanılmıştır ⁶⁵.

Olgu gruplarının MDB süresi ortalama 7.7 $\pm$ 7.4 ay ve depresif prodromun ortalama süresi 11.6 $\pm$ 14.4 ay olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında MDB süresi ve depresif prodrom süresi yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır. MDE süresi MDB-KÖ'de 7.0 $\pm$ 7.8 ay, MDB-KÖÖ'da 8.1 $\pm$ 7.2 ay olarak bulunmuştur (p=0.260). Depresif

prodromun süresi MDB-KÖ için 7.8 ± 12.4 ay, MDB-KÖÖ için 13.5 ± 15.1 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0.066$).

MDB-KÖ ve MDB-KÖÖ'da saptanan atipik özellikler belirteci sırasıyla %51.9 ve %28.0 olup istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0.038$). Psikotik özellikler belirteci MDB-KÖ'de daha sık olarak saptanmıştır (%33.3'a karşı %8.0, $p=0.009$). Melankolik özellikler belirteci ise MDB-KÖÖ'da MDB-KÖ'den daha sık olarak mevcuttur (%18.0'e karşı %0.0 %, $p=0.023$).

Çalışma grupları intihar düşünceleri ve intihar girişimleri yönünden karşılaştırıldığında, MDB-KÖ %81.5, MDB-KÖÖ %68.0 oranında intihar düşüncesi tarif etmektedir ($p=0.205$). MDB-KÖ ve MDB-KÖÖ arasında geçmişteki intihar girişimleri yönünden anlamlı farklılık mevcut değildir (ortanca $\pm$ IQR, MDB-KÖ= 1.0 ± 2.0 'e karşı MDB-KÖÖ= 0.0 ± 1.0 , $p=0.080$).

Tablo 9 olgu gruplarının psikiyatrik eştanılarını özetlemektedir. Psikiyatrik eş tanılar yönünden gruplar incelendiğinde persistan depresif bozukluk %51.9, sosyal anksiyete bozukluğu %26.0, yaygın anksiyete bozukluğu %19.5 ve panik bozukluk %15.6 düzeyinde saptanmıştır. Olgu gruplarında, DEHB %44.2, Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu (KOKGB) %22.1, DB %5.2, MKB %6.5, eşik altı BB %24.7, Sınırdaki kişilik özellikleri/bozukluğu %37.7, dissosiyatif bozukluklar %13.0, anoreksiya nervoza %3.9 ve bulimiya nervoza %2.0 olarak saptanmıştır. MDB-KÖ ve MDB-KÖÖ arasında psikiyatrik eş tanılar yönünden DB (%14.8'e karşı %0.0, $p=0.013$), MKB (%18.5'e karşı %0.0, $p=0.004$) ve eşik altı BB yönünden (%63.0'e karşı %4.0, $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

Tablo 9: Olgu Gruplarının Psikiyatrik Eş Tanıları

Psikiyatrik eş tanılar, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Her iki Grup, n=77	X ² / Z	p
Persistan Depresif Bozukluk	13 (48.1)	27 (54.0)	40 (51.9)	0.2	0.624
Sosyal Anksiyete Bozukluğu	6 (22.2)	14 (28.0)	20 (26.0)	0.3	0.581
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	7 (25.9)	8 (16.0)	15 (19.5)	1.1	0.294
Panik Bozukluk	4 (14.8)	8 (16.0)	12 (15.6)	FKT	1.0
DEHB	12 (44.4)	22 (44.0)	34 (44.2)	0.0	0.970
KOKGB	5 (18.5)	12 (24.0)	17 (22.1)	0.3	0.580
DB	4 (14.8)	0 (0.0)	4 (5.2)	FKT	0.013
MKB	5 (18.5)	0 (0.0)	5 (6.5)	FKT	0.004
Eşik altı BB ^a	17 (63.0)	2 (4.0)	19 (24.7)	32.8	<0.001
Sınırdaki Kişilik Özellikleri ^b	14 (51.9)	15 (30.0)	29 (37.7)	3.6	0.059
OKB	2 (7.4)	7 (14.0)	9 (11.7)	FKT	0.481
Travma Sonrası Stres	2 (7.4)	8 (16.0)	10 (13.0)	FKT	0.479
Bozukluğu	3 (11.1)	7 (14.0)	10 (13.0)	FKT	1.0
Dissosiyatif Bozukluklar ^c	1 (3.7)	2 (4.0)	3 (3.9)	FKT	1.0
Anoreksiya Nervoza	2 (2.6)	1 (3.7)	1 (2.0)	FKT	1.0
Bulimiya Nervoza					

^a Başka türlü tanımlanmış/tanımlanmamış olguları içerir. Başka türlü tanımlanmamış olgular COBY araştırma kriterlerine göre belirlenmiştir ⁶³.

^b DSM-5 kriterlerine göre klinik görüşme sonucunda DSM-5 tanı kriterlerinden en az 4'ünü eşik üstü düzeyde karşılayan olguları içerir.

^c DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir dissosiyatif bozukluk tanısını karşılayan olguları içerir.

6.1.6 Olgu Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Karakteristikleri Yönünden Karşılaştırılması

Olgu gruplarının sigara, alkol, madde kullanımlarının, geçmiş travma öykülerinin ve akrabalarındaki psikiyatrik bozuklukları Tablo 10'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 10: Olgu Gruplarının Sigara, Alkol, Madde Kullanımlarının, Ders Başarılarının, Arkadaş İlişkilerinin, Geçmiş Travma Öykülerinin ve Akrabalarındaki Psikiyatrik Bozuklukların Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması

Değişkenler, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	X ²	p	Tahmini Rölatif Risk (%95 Güven Aralığı)
Sigara kullanımı	14 (51.9)	16 (32.0)	2.9	0.088	2.3 (0.9 – 6.0)
Alkol kullanımı	9 (33.3)	4 (8.0)	FKT ^a	0.009	5.8 (1.6 – 21.1)
Madde kullanımı	5 (18.5)	0 (0.0)	FKT ^a	0.004	-
Ders başarısı, iyi	18 (66.7)	30 (60.0)	0.3	0.565	1.3 (0.5 – 3.6)
Arkadaş ilişkileri, iyi	12 (44.4)	23 (46.0)	0.0	0.896	0.9 (0.4- 2.4)
Travma öyküsü ^b	7 (25.9)	12 (24.0)	0.0	0.852	1.1 (0.4 – 3.3)
Aile Öyküsü ^c					
Ailede BB öyküsü					
Birinci derece akraba	0 (0.0)	1 (2.0)	FKT ^a	1.0	-
Birinci ya da ikinci derece akraba	3 (11.5)	4 (8.0)	FKT ^a	0.685	1.5 (0.3 – 7.3)
Ailede MDB öyküsü					
Birinci derece akraba,	13 (50.0)	21 (42.0)	0.4	0.506	1.4 (0.5 – 3.6)
Birinci ya da ikinci derece akraba	15 (57.7)	26 (52.0)	0.2	0.637	1.3 (0.5 – 3.3)
Ailede Psikotik Bozukluk öyküsü					
Birinci derece akraba,	0 (0.0)	1 (2.0)	FKT ^a	1.0	-
Birinci ya da ikinci derece akraba	5 (19.2)	7 (14.0)	FKT ^a	0.741	1.5 (0.4 – 5.2)

^a Fisher'ın Kesin Testi

^b Ruhsal travma DSM-5'in Travma Sonrası Stres Bozukluğu A kriterine göre belirlenmiştir⁶⁵.

^c MDB-KÖ'de bir çocuk evlatlık edinilmiştir.

Ailede birinci derece akrabada BB varlığı yönünden olgu grupları arasında fark saptanmamıştır (MDB-KÖ= %0.0'a karşın MDB-KÖÖ= %2.0, $p=1.0$). Birinci ya da ikinci derece akrabalarda BB varlığı yönünden çalışma grupları benzerdir (MDB-KÖ=%11.5'e karşı MDB-KÖÖ=%8.0, $p=0.685$). Sigara kullanımı, ders başarıları, arkadaş ilişkileri ve travma öyküleri yönünden olgu grupları benzer bulunmuştur. Alkol kullanımı MDB-KÖ'de MDB-KÖÖ'dan anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır (MDB-KÖ= %33.3'e karşı MDB-KÖÖ=%8.0, $p=0.009$, tahmini rölatif risk=5.8). Ayrıca madde kullanımı MDB-KÖ'de, MDB-KÖÖ'dan anlamlı düzeyde daha sık olarak mevcuttur (MDB-KÖ=%18.5'e karşı MDB-KÖÖ=%0.0, $p=0.004$).

Olgu gruplarının güncel ve geçmiş tedavileri, depresif epizod karakteristikleri ve psikiyatrik eş tanıları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösteren değişkenlere ait tahmini rölatif riskler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Olgu Gruplarının Güncel ve Geçmiş Psikiyatrik Tedavilerinin, Depresif Epizod Karakteristiklerinin ve Psikiyatrik Eş Tanılarının Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması

Değişkenler, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB- KÖÖ, n=50	X ²	p	Tahmini Rölatif Risk (%95 Güven Aralığı) ^a
Güncel Psikiyatrik İlaçlar					
Duygudurum dengeleyiciler	4 (14.8)	1 (2.0)	FKT ^b	0.048	8.5 (0.9 – 80.6)
Geçmiş Psikiyatrik İlaçlar					
Antipsikotikler	14 (51.9)	9 (18.0)	9.6	0.002	4.9 (1.7 – 13.9)
Sedatif ve hipnotikler	3 (11.1)	0 (0.0)	FKT ^b	0.040	-
MDB özellikleri,					
Atipik özellikler	14 (51.9)	14 (28.0)	4.3	0.038	2.8 (1.0 – 7.3)
Psikotik özellikler	9 (33.3)	4 (8.0)	FKT ^b	0.009	5.8 (1.6 – 21.1)
Varsanılar	8 (29.6)	4 (8.0)	FKT ^b	0.020	4.8 (1.3 – 18.0)
Melankolik özellikler	0 (0.0)	9 (18.0)	FKT ^b	0.023	-
Psikiyatrik Eş Tanılar					
DB	4 (14.8)	0 (0.0)	FKT ^b	0.013	-
MKB	5 (18.5)	0 (0.0)	FKT ^b	0.004	-
Eşik altı BB ^c	17 (63.0)	2 (4.0)	32.8	<0.001	40.8 (8.1 – 205.3)

^a Tahmini rölatif riskin 1'den büyük olması, MDB-KÖ için artmış riski ifade eder.

^b Fisher'ın Kesin Testi

^c COBY araştırma kriterlerine göre ⁶³.

Eşik altı BB için tahmini rölatif risk 40.8 (%95 GA= 8.1- 205.3) olarak saptanmıştır. Tahmini rölatif risk psikotik özellikler için 5.8 (% 95 GA= 1.6 – 21.1), geçmişteki antipsikotik kullanımı için 4.9 (%95 GA= 1.7 - 13.9), varsanılar için 4.8 (%95 GA= 1.3 -18.0) ve atipik özellikler için 2.8 (%95 GA= 1.0 – 7.3) olarak bulunmuştur.

6.2 Saptanan Psikiyatrik Semptomların Değerlendirilmesi

6.2.1 Depresif Yakınmalar ve Bulgular

Olgu gruplarında saptanan depresif yakınmalar tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Depresif Yakınmaları ve Bulguları

≥ Orta Şiddetli Yakınmalar, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB- KÖO, n=50	Kontrol, n=50	X ² /F	p
Çökkün Duygudurum	27 (100.0)	47 (94.0)	0 (0.0)	115.4	< 0.001*
Anhedoni	23 (85.2)	46 (92.0)	0 (0.0)	98.4	< 0.001*
Enerji Azlığı	21 (77.8)	42 (84.0)	1 (2.0)	77.5	< 0.001*
Değersizlik Duyguları	20 (74.1)	42 (84.0)	0 (0.0)	79.4	< 0.001*
Psikomotor Yavaşlama	7 (25.9)	26 (52.0)	0 (0.0)	35.1	< 0.001**
Odaklanma Güçlüğü	21 (77.8)	37 (74.0)	3 (6.0)	58.5	< 0.001*
Suisidalite	17 (63.0)	19 (38.0)	0 (0.0)	38.0	< 0.001***
İnsomni	12 (44.4)	20 (40.0)	3 (6.0)	19.4	< 0.001*
İştahta Azalma	8 (29.6)	16 (32.0)	1 (2.0)	16.4	< 0.001*
İştahta Artma	12 (44.4)	12 (24.0)	2 (4.0)	18.2	< 0.001*
Hipersomni	4 (14.8)	13 (26.0)	0 (0.0)	14.6	0.001*
Kararsızlık	12 (44.4)	17 (34.0)	0 (0.0)	25.5	< 0.001*
Ölçek Skorları, ort. ± SS					
Depresyon İndeks Skoru, ^a	36.2 ± 8.2	37.5 ± 8.1	5.1 ± 4.6	321.8	< 0.001*
Total ÇDDÖ-R skoru,	63.0 ± 11.6	68.6 ± 11.0	23.4 ± 5.2	328.7	< 0.001**

^a BPBÖ-TP’ye göre toplam şiddet indeksi

*MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol

** MDB-KÖO > MDB-KÖ > Kontrol

*** MDB-KÖ > MDB-KÖO > Kontrol

Çalışma örneklemini depresif yakınmalar yönünden incelendiğinde, üç grup arasında tüm depresif yakınmalar yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır. Post-hoc analizlerde psikomotor yavaşlama için MDB-KÖO > MDB-KÖ > Kontrol; suisidalite sıklığı için MDB-KÖ > MDB-

KÖO > Kontrol sıralaması mevcuttur. Diğer tüm depresif yakınmaların sıklığı için MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol saptanmıştır. Ayrıca ÇDDÖ-R total skoru gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (MDB-KÖ 63.0 ± 11.6 , MDB-KÖO için 68.6 ± 11.0 , kontrol grubu için 23.4 ± 5.2 $p<0.001$).



6.2.2 Manik Yakınmalar ve Bulgular

Olgu gruplarının özgün manik belirtileri Tablo 13’de sunulmuştur.

Tablo 13: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Özgün Olan Manik Yakınmaları ve Bulguları

Özgün Manik Yakınmalar ve Bulgular, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol, n=50	X^2 / F	p
$\geq$ Orta şiddet düzeyi, n (%)					
Aşırı Konuşkanlık	17 (63.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	62.1	< 0.001*
Yarışan Düşünceler	21 (77.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	78.2	< 0.001*
Amaca Yönelik Aktivite Artışı	11 (40.7)	3 (6.0)	0 (0.0)	31.8	< 0.001*
Risk Alan Davranış	10 (37.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	25.3	< 0.001*
Yükselmiş Duygudurum	12 (44.4)	0 (0.0)	1 (2.0)	43.8	< 0.001*
Uyku Gereksiniminde Azalma	11 (40.7)	4 (8.0)	7 (14.0)	13.8	0.001*
Benlik Saygısında Artma	7 (25.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	22.5	< 0.001*
$\geq$ Orta sıklık düzeyi, n (%)					
Aşırı Konuşkanlık	17 (63.0)	3 (6.0)	7 (14.0)	36.6	0.001*
Yarışan Düşünceler	20 (74.1)	9 (18.0)	9 (18.0)	31.9	< 0.001*
Amaca Yönelik Aktivite Artışı	11 (40.7)	2 (4.8)	5 (10.0)	20.6	< 0.001*
Risk Alan Davranış	8 (29.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	26.6	< 0.001*
Yükselmiş Duygudurum	10 (37.0)	4 (8.0)	5 (10.0)	13.2	0.001*
Uyku Gereksiniminde Azalma	5 (18.5)	2 (4.0)	3 (6.0)	5.5	0.064
Benlik Saygısında Artma	6 (22.2)	2 (4.0)	1 (2.0)	12.1	0.002*
Ölçek Skorları ^a , ort. $\pm$ SS					
Total Şiddet Skoru,	17.0 $\pm$ 7.0	5.0 $\pm$ 4.8	3.4 $\pm$ 3.8	70.8	< 0.001*
Toplam Sıklık Skoru	19.4 $\pm$ 7.6	5.8 $\pm$ 6.2	5.7 $\pm$ 6.6	44.4	< 0.001*

^a BPBÖ-TP’ye göre özgün olan manik yakınmaların toplam şiddet ve sıklık indeksi

*MDB-KÖ > MDB-KÖÖ = Kontrol

Çalışma grupları özgün manik belirtiler için karşılaştırıldığında tüm özgün manik belirtiler şiddeti üç grup arasında farklılık göstermektedir. MDB-KÖ'de yarışan düşünceler (%77.8), aşırı konuşkanlık (%63.0) en sık tarif edilen özgün manik belirtilerdir. İkili yapılan post-hoc analizlerde tüm özgün manik belirtiler MDB-KÖ > MDB-KÖÖ = Kontrol sıklık sırasını göstermektedir.

Sıklık bakımından kıyaslandığında, üç grup arasında farklılık göstermeyen tek özgün manik belirti uyku gereksiniminde azalma ($p=0.064$) olup, diğer tüm özgün manik belirtiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (tüm p değerleri < 0.05). Benzer şekilde yarışan düşünceler (%74.1) ve aşırı konuşkanlık (%63.0) MDB-KÖ'de en sık saptanan özgün manik belirtilerdir. Post-hoc analizlerde gruplar arasında farklılık gösteren tüm manik belirtiler MDB-KÖ'de, MDB-KÖÖ'dan ve kontrol grubundan daha sık bulunmuş olup, MDB-KÖÖ ve Kontrol arasında benzer saptanmıştır.

Tablo 14: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Özgün Olmayan Manik Yakınmaları ve Bulguları

Özgün Olmayan Manik Yakınmalar ve Bulgular, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol, n=50	X ² /F	p
≥ Orta şiddet düzeyi, n (%)					
Sinirlilik/irritabilite	23 (85.2)	29 (58.0)	1 (2.0)	58.9	< 0.001*
Psikomotor Aktivite Artışı	10 (37.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	27.8	< 0.001**
Çelinebilirlik	19 (70.4)	31 (62.0)	5 (10.0)	37.8	< 0.001***
≥ Orta sıklık düzeyi, n (%)					
Sinirlilik/irritabilite	18 (66.7)	35 (70.0)	10 (20.0)	29.0	< 0.001***
Psikomotor Aktivite Artışı	12 (44.4)	11 (22.0)	8 (16.0)	7.9	0.019**
Çelinebilirlik	22 (81.5)	36 (72.0)	19 (38.0)	18.4	< 0.001***
Ölçek Skorları ^a, ort. ± SS					
Toplam Şiddet Skoru	10.2 ± 3.1	7.9 ± 3.3	3.0 ± 2.8	57.5	< 0.001*
Toplam Sıklık Skoru	12.9 ± 4.2	10.8 ± 4.3	5.2 ± 4.8	32.3	< 0.001***
Mani İndeks Skorları ^b, ort. ± SS					
Toplam Şiddet Skoru	27.2 ± 7.9	12.8 ± 6.9	13.4 ± 10.1	92.2	< 0.001*
Toplam Sıklık Skoru	32.2 ± 9.5	16.7 ± 8.4	10.9 ± 8.9	51.9	< 0.001*

^a BPBÖ-TP'ye göre özgün olmayan manik yakınmaların toplam şiddet ve sıklık indeksi

^b BPBÖ-TP'ye göre tüm manik yakınmaların toplam şiddet ve sıklık indeksi

*MDB-KÖ > MDB-KÖÖ > Kontrol

** MDB-KÖ > MDB-KÖÖ = Kontrol

*** MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol

Katılımcıların özgün olmayan manik yakınmaları Tablo 14.'de sunulmuştur. Orta-şiddetli düzeyin üstünde şiddette en sık saptanan manik yakınma irritabilite olup, üç grup arasında irritabilite yönünden fark bulunmuştur (MDB-KÖ= %85.2, MDB-KÖÖ= %58.0, kontrol grubu= %2.0; p<0.001; Post-hoc MDB-KÖ > MDB-KÖÖ > Kontrol). Çelinebilirlik olgu gruplarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (MDB-KÖ= %70.4, MDB-KÖÖ= %62.0 ve kontrol grubu= %10.0, p <0.001; Post-hoc MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol). Psikomotor aktivite artışı üç grup arasında istatistiksel olarak

farklılık göstermiştir (MDB-KÖ=%37.0, MDB-KÖO= %6.0 ve kontrol grubu= %0.0, $p < 0.001$; MDB-KÖ > MDB-KÖO = Kontrol). Ayrıca özgün olmayan manik yakınmaların ve tüm manik yakınmaların toplam şiddet ve sıklık skorları arasında istatistiksel olarak farklılık mevcuttur (Tablo 14.).

Tablo 15 Olgu ve kontrol gruplarının toplam mani ölçek skorlarının karşılaştırmasını içermektedir.

Tablo 15: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Manik Semptomlarının Ölçek Skorları

Toplam Mani Ölçek Skorları	MDB-KÖ, n=27	MDB- KÖO, n=50	Kontrol, n=50	F	p
YMDÖ Skoru, ort. $\pm$ SS	17.0 $\pm$ 8.2	6.6 $\pm$ 4.5	2.1 $\pm$ 2.5	80.4	< 0.001*
YMDÖ-E Skoru, ort. $\pm$ SS	18.4 $\pm$ 10.8	13.4 $\pm$ 7.6	6.1 $\pm$ 5.9	24.1	< 0.001*
ÇMDÖ Skoru, ort. $\pm$ SS	23.7 $\pm$ 10.3	19.6 $\pm$ 10.6	11.4 $\pm$ 8.8	16.0	< 0.001**
BPBÖ-KT Skoru, ort. $\pm$ SS ^a					
Ebeveyn Formu Şiddet Skoru,	24.2 $\pm$ 12.3	19.3 $\pm$ 11.3	9.4 $\pm$ 8.3	20.1	< 0.001**
Ebeveyn Formu Sıklık Skoru,	25.0 $\pm$ 11.6	19.1 $\pm$ 11.1	9.9 $\pm$ 8.9	19.7	< 0.001**
Hasta Formu Şiddet Skoru,	34.4 $\pm$ 11.3	22.7 $\pm$ 11.5	11.0 $\pm$ 8.5	46.8	< 0.001*
Hasta Formu Sıklık Skoru,	31.1 $\pm$ 10.4	22.9 $\pm$ 9.9	11.1 $\pm$ 8.5	42.1	< 0.001*

^a BPBÖ-KT hasta ve ebeveyn formlarının toplam şiddet ve sıklık skorları

*MDB-KÖ > MDB-KÖO > Kontrol

**MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol

Tablo 15'te YMDÖ, YMDÖ-E, ÇMDÖ, BPBÖ-KT Şiddet ve BPBÖ-KT Sıklık skorları karşılaştırılmıştır. Tüm ölçekler için üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p < 0.001$). YMDÖ ortalamaları MDB-KÖ için 17.0 $\pm$ 8.2, MDB-KÖO için 6.6 $\pm$ 4.5 ve kontrol grubu için 2.1 $\pm$ 2.5 (üç grup için $p < 0.001$; post-hoc analizlerde MDB-KÖ > MDB-KÖO > Kontrol) olarak bulunmuştur. YMDÖ-E ölçeği toplam skoru MDB-KÖ'de 18.4 $\pm$ 10.8, MDB-KÖO'da 13.4 $\pm$ 7.6 ve kontrol grubunda 6.1 $\pm$ 5.9 olarak saptanmıştır (üç grup için $p < 0.001$). Post-hoc analizlerde MDB-KÖ > MDB-KÖO > Kontrol olarak üç grup arasında farklılık mevcuttur. ÇMDÖ ortalamaları MDB-KÖ için 23.7 $\pm$ 10.3, MDB-KÖO için 19.6 $\pm$ 10.6, kontrol grubu için 11.4 $\pm$ 8.8 olup, üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır

($p < 0.001$) ve post-hoc analizlerde gruplar MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol olarak bulunmuştur.

BPBÖ-KT şiddet ve sıklık skorları hem hasta hem de bakım veren için Tablo 13'te özetlenmiştir. Tüm karşılaştırmalar $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı olarak bulunmuştur. Post-hoc analizlerde ebeveyn ölçekleri MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol ve hasta ölçekleri MDB-KÖ > MDB-KÖÖ > Kontrol sıralaması göstermiştir.



6.2.3 Genel Psikiyatrik Yakınmalar ve Bulgular

Olgu ve kontrol gruplarının psikotik olmayan genel semptomları Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Psikotik Olmayan Genel Psikiyatrik Yakınmaları ve Bulguları

Psikotik Olmayan Genel Psikiyatrik Yakınmalar ve Bulgular, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol, n=50	X ² /F	p
≥ Orta Şiddette Yakınmalar, n (%)					
Duygudurum değişkenliği	22 (81.5)	28 (56.0)	2 (4.0)	51.3	< 0.001*
Anksiyete	8 (29.6)	21 (42.0)	2 (4.0)	20.1	< 0.001**
Karşıt Olma	10 (37.0)	6 (12.0)	0 (0.0)	21.9	< 0.001*
Öfke	8 (29.6)	15 (30.0)	2 (4.0)	12.8	0.002**
Kendine Zarar Verme Davranışı	9 (33.3)	6 (12.0)	0 (0.0)	18.7	< 0.001*
Obsesyonlar/Kompülsiyonlar	2 (7.4)	5 (10.0)	0 (0.0)	5.0	0.081
≥ Orta Sıklıkta Yakınmalar, n (%)					
Duygudurum değişkenliği	22 (81.5)	27 (54.0)	4 (8.0)	44.0	< 0.001*
Anksiyete	13 (48.1)	25 (50.0)	6 (12.0)	18.7	< 0.001**
Karşıt Olma	18 (66.7)	18 (36.0)	9 (18.0)	18.2	< 0.001*
Öfke	11 (40.7)	17 (34.0)	3 (6.0)	15.6	< 0.001**
Kendine Zarar Verme Davranışı	4 (14.8)	5 (10.0)	0 (0.0)	6.9	0.032**
Obsesyonlar/Kompülsiyonlar	8 (29.6)	13 (26.0)	9 (18.0)	1.6	0.455
Toplam Ölçek Skorları, ort. ± SS					
Toplam STAI TX-I Skoru,	44.2 ± 11.8	42.7 ± 9.8	28.7 ± 7.3	36.6	< 0.001**
Toplam STAI TX-II Skoru,	57.4 ± 10.6	56.8 ± 9.1	38.0 ± 9.5	59.3	< 0.001**

*MDB-KÖ > MDB-KÖÖ > Kontrol

**MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol

Orta veya şiddetli düzeydeki duygudurum değişkenliği, kendine zarar verme davranışı ve karşıt olma yakınmaları MDB-KÖ'de, MDB-KÖÖ'dan ve kontrol grubundan daha sık düzeyde yüksek saptanmıştır. Sırasıyla duygudurum değişkenliği MDB-KÖ'de %81.5, MDB-KÖÖ'da %56.0 ve kontrol grubunda %4.0 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Karşıt olma, MDB-KÖ'de %37.0, MDB-KÖÖ'da %12.0 ve kontrol grubunda %0.0 düzeyinde bildirilmiştir ($p<0.001$). Kendine zarar verme davranışı MDB-KÖ'de %33.3, MDB-KÖÖ'da %12.0 ve kontrol grubunda %0.0 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Benzer şekilde, duygudurum değişkenliği ve karşıt olma sıklık yönünden MDB-KÖ'de, MDB-KÖÖ'dan ve kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha fazladır. Orta sıklıkta veya daha sık düzeydeki duygudurum değişkenliği MDB-KÖ'de %81.5, MDB-KÖÖ'da %54.0 ve kontrol grubunda %8.0 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Karşıt olma MDB-KÖ'de %66.7, MDB-KÖÖ'da %36.0 ve kontrol grubunda %18.0 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplar arasında STAI TX-I toplam skoru anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (MDB-KÖ = 44.2 ± 11.8 , MDB-KÖÖ = 42.7 ± 9.8 ve kontrol grubu = 28.7 ± 7.3 , $p<0.001$ ve post-hoc analizlerde MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol) . STAI TX-II toplam skoru da üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (MDB-KÖ = 57.4 ± 10.6 , MDB-KÖÖ = 56.8 ± 9.1 ve kontrol grubu = 38.0 ± 9.5 , $p<0.001$ ve post-hoc analizlerde MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol).

Olguların sendromal ve prodromal düzeydeki psikotik belirtileri Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Psikotik Olan Genel Psikiyatrik Yakınmaları

Prodromal/Sendromal Psikotik Yakınmalar ve Bulgular, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	Kontrol, n=50	X ² // F	P
≥ Orta Şiddette Yakınmalar, n (%)					
Pozitif Psikotik Belirtiler	12 (44.4)	14 (28.0)	1 (2.0)	21.1	<0.001*
Negatif Psikotik Belirtiler	1 (3.7)	5 (10.0)	0 (0.0)	5.6	0.060
Dezorganize Psikotik Belirtiler	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1.6	0.460
≥ Orta Sıklıkta Yakınmalar, n (%)					
Pozitif Psikotik Belirtiler	13 (48.1)	21 (42.0)	2 (4.0)	24.4	< 0.001*
Negatif Psikotik Belirtiler	12 (44.4)	27 (54.0)	5 (10.0)	22.8	< 0.001*
Dezorganize Psikotik Belirtiler	3 (11.1)	6 (12.0)	0 (0.0)	6.3	0.043*
Tüm Genel Semptomlar, ort. ± SS ^a					
Toplam Şiddet Skoru,	19.2 ± 7.3	15.6 ± 7.0	3.3 ± 3.5	81.3	< 0.001**
Toplam Sıklık Skoru,	26.6 ± 10.1	22.1 ± 9.8	6.0 ± 6.5	64.3	< 0.001*

^a BPBÖ-TP’ye göre genel semptomların toplam şiddet ve sıklık indeksi

*MDB-KÖ = MDB-KÖÖ > Kontrol

**MDB-KÖ > MDB-KÖÖ > Kontrol

Psikotik yakınmalar şiddet bakımından karşılaştırıldığında, sadece pozitif psikotik semptomlar gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (MDB-KÖ=%44.4, MDB-KÖÖ=%28.0 kontrol grubu= %2.0; p<0.001 ve post-hoc analizlerde MDB-KÖ= MDB-KÖÖ > Kontrol). Ayrıca, orta ve daha yüksek sıklık düzeyi için yapılan analizlerde gruplar arasında psikotik semptomlar yönünden anlamlı düzeyde farklılık mevcuttur (Tüm analizler için p<0.05 ve MDB-KÖ= MDB-KÖÖ> Kontrol).

6.2.4 Olgu Gruplarının Depresif Yakınmalar ve Bulgular Yönünden Karşılaştırılması

Olgu gruplarının depresif semptomları Tablo 18’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 18: Olgu Gruplarının Depresif Yakınmalarının ve Bulgularının Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması

≥ Orta Şiddetli Yakınmalar, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	X ²	p	Tahmini Rölatif Risk (%95 Güven Aralığı) ^a
Çökkün Duygudurum	27 (100.0)	47 (94.0)	FKT ^b	0.548	-
Anhedoni	23 (85.2)	46 (92.0)	FKT ^b	0.440	0.5 (0.1 -2.2)
Enerji Azlığı	21 (77.8)	42 (84.0)	FKT ^b	0.545	0.7 (0.2 -2.2)
Değersizlik Duyguları	20 (74.1)	42 (84.0)	1.1	0.294	0.5 (0.2 – 1.7)
Psikomotor Yavaşlama	7 (25.9)	26 (52.0)	4.9	0.027	0.3 (0.1 – 0.9)
Odaklanma Güçlüğü	21 (77.8)	37 (74.0)	0.1	0.714	1.2 (0.4 – 3.7)
Suisidalite	17 (63.0)	19 (38.0)	4.4	0.036	2.8 (1.1 – 7.3)
İnsomni	12 (44.4)	20 (40.0)	0.1	0.706	1.2 (0.5 – 3.1)
İştahta Azalma	8 (29.6)	16 (32.0)	0.0	0.830	0.9 (0.3 – 2.5)
İştahta Artma	12 (44.4)	12 (24.0)	3.4	0.065	2.5 (0.9 – 6.9)
Hipersomni	4 (14.8)	13 (26.0)	1.3	0.259	0.5 (0.1 – 1.7)
Kararsızlık	12 (44.4)	17 (34.0)	0.8	0.367	1.6 (0.6 – 4.0)

^a Tahmini rölatif riskin 1’den büyük olması, MDB-KÖ için artmış riski ifade eder.

^b Fisher’ın Kesin Testi

Depresif yakınmalar yönünden olgu grupları karşılaştırıldığında çökkün duygudurum, anhedoni, enerji azlığı, değersizlik duyguları, odaklanma güçlüğü, kararsızlık uykusu ve iştah değişiklikleri yönünden olgu grupları arasında fark saptanmamıştır (p>0.05). Psikomotor yavaşlama varlığı bakımından gruplar karşılaştırıldığında olgu grupları arasında fark mevcut olup, MDB-KÖ’de, MDB-KÖÖ’de daha az düzeyde psikomotor yavaşlama saptanmıştır (MDB-KÖ= %25.9’a karşın MDB-KÖÖ= %52.0, p=0.027, tahmini rölatif risk=0.3). Ayrıca MDB-KÖ, MDB-KÖÖ’den daha yüksek oranda suisidal düşünceler göstermektedir (MDB-KÖ=%63.0’a karşın MDB-KÖÖ=%38.0, p=0.036, tahmini rölatif risk=2.8).

6.2.5 Olgu Gruplarının Manik ve Genel Semptomlar Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 19’da olgu gruplarının orta şiddetin üstündeki manik semptomları ve genel semptomları karşılaştırılmıştır.

Tablo 19: Olgu Gruplarının Manik ve Genel Semptomlarının Tahmini Rölatif Risklerinin Hesaplanması

≥ Orta Şiddette Yakınmalar, n (%)	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖÖ, n=50	X ²	p	Tahmini Rölatif Risk (%95 Güven Aralığı) ^a
Aşırı Konuşkanlık	17 (63.0)	1 (2.0)	36.4	<0.001	83.3 (9.9 – 699.8)
Yarışan Düşünceler	21 (77.8)	3 (6.0)	42.1	<0.001	54.8 (12.5 -240.5)
Amaca Yönelik Aktivite Artışı	11 (40.7)	3 (6.0)	FKT ^b	<0.001	10.8 (2.7 – 43.5)
Risk Alan Davranış	10 (37.0)	4 (8.0)	FKT ^b	0.004	6.8 (1.9 – 24.5)
Yükselmiş Duygudurum	12 (44.4)	0 (0.0)	FKT ^b	<0.001	-
Uyku Gereksiniminde Azalma	11 (40.7)	4 (8.0)	12.0	0.001	7.9 (2.2 – 28.4)
Benlik Saygısında Artma	7 (25.9)	1 (2.0)	FKT ^b	0.002	17.2 (2.0 – 148.5)
Sinirlilik/irritabilite	23 (85.2)	29 (58.0)	5.9	0.015	4.2 (1.3 -13.8)
Psikomotor Aktivite Artışı	10 (37.0)	3 (6.0)	FKT ^b	0.001	9.2 (2.3 – 37.5)
Çelinebilirlik	19 (70.4)	31 (62.0)	0.5	0.463	1.5 (0.5 – 4.0)
Duygudurum labilitesi	22 (81.5)	28 (56.0)	5.0	0.025	3.5 (1.1 – 10.6)
Anksiyete	8 (29.6)	21 (42.0)	1.1	0.285	0.6 (0.2 – 1.6)
Karşıt Olma	10 (37.0)	6 (12.0)	6.7	0.010	4.3 (1.4 – 13.7)
Öfke	8 (29.6)	15 (30.0)	0.0	0.973	1.0 (0.4 – 2.7)
Kendine Zarar Verme Davranışı	9 (33.3)	6 (12.0)	5.1	0.024	3.7 (1.1 – 11.8)
Obsesyonlar/Kompülsiyonlar	2 (7.4)	5 (10.0)	FKT ^b	1.0	0.7 (0.1 – 4.0)
Pozitif Psikotik Belirtiler	12 (44.4)	14 (28.0)	2.1	0.145	2.1 (0.8 – 5.5)
Dezorganize Psikotik Belirtiler	0 (0.0)	1 (2.0)	FKT ^b	1.0	-

^a Tahmini rölatif riskin 1’den büyük olması, MDB-KÖ için artmış riski ifade eder.

^b Fisher’in Kesin Testi

Yükselmiş duygudurum, aşırı konuşkanlık (tahmini rölatif risk= 83.3), yarışan düşünceler (tahmini rölatif risk= 54.8), benlik saygısında artma (tahmini rölatif risk=17.2),

amaca yönelik aktivite artışı (tahmini rölâtif risk=10.8), psikomotor aktivite artışı (tahmini rölâtif risk=9.2), uyku gereksiniminde azalma (tahmini rölâtif risk=7.9), risk alan davranışlar (tahmini rölâtif risk=6.8) ve iritabilite (tahmini rölâtif risk=4.2) MDB-KÖ’de daha sık olarak saptanmıştır. Genel semptomlar arasından duygudurum labilitesi (tahmini rölâtif risk=3.5), karşıt olma (tahmini rölâtif risk=4.3) ve kendine zarar verme davranışı (tahmini rölâtif risk=3.7) MDB-KÖ’de daha sık olarak bulunmuştur. Öfke, anksiyete ve obsesyonlar/kompulsiyonlar yönünden olgu grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

6.2.6 Olgu Gruplarının Toplam Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması

Olgu gruplarının toplam ölçek skorları yönünden karşılaştırmaları Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: Olgu Gruplarının Toplam Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Toplam Ölçek Skorları, ort. $\pm$ SS	MDB-KÖ, n=27	MDB- KÖÖ, n=50	t	p
Total ÇDDÖ-R skoru	63.0 $\pm$ 11.6	68.6 $\pm$ 11.0	-2.1	0.041
Toplam Depresyon İndeks Şiddet Skoru ^a	36.2 $\pm$ 8.2	37.5 $\pm$ 8.1	-0.7	0.488
Toplam Mani İndeksi Şiddet Skoru ^a	27.2 $\pm$ 7.9	12.8 $\pm$ 6.9	8.3	<0.001
Toplam Mani İndeksi Sıklık Skoru ^a	32.2 $\pm$ 9.5	16.7 $\pm$ 8.4	7.4	<0.001
Toplam YMDÖ Skoru	17.0 $\pm$ 8.2	6.6 $\pm$ 4.5	6.1	<0.001
Toplam YMDÖ-E Skoru	18.4 $\pm$ 10.8	13.4 $\pm$ 7.6	2.4	0.020
Toplam ÇMDÖ Skoru	23.7 $\pm$ 10.3	19.6 $\pm$ 10.6	1.6	0.106
Toplam STAI TX-I Skoru	44.2 $\pm$ 11.8	42.7 $\pm$ 9.8	0.6	0.559
Toplam STAI TX-II Skoru	57.4 $\pm$ 10.6	56.8 $\pm$ 9.1	0.2	0.812
Toplam Genel Semptom Şiddet Skoru ^a	19.2 $\pm$ 7.3	15.6 $\pm$ 7.0	2.1	0.037
Toplam Genel Semptom Sıklık Skoru ^a	26.6 $\pm$ 10.1	22.1 $\pm$ 9.8	1.9	0.064
Total BPBÖ-KT Skoru, ort. $\pm$ SS				
Ebeveyn Formu Şiddet Skoru	24.2 $\pm$ 12.3	19.3 $\pm$ 11.3	1.8	0.080
Ebeveyn Formu Sıklık Skoru	25.0 $\pm$ 11.6	19.1 $\pm$ 11.1	2.2	0.031
Hasta Formu Şiddet Skoru	34.4 $\pm$ 11.3	22.7 $\pm$ 11.5	4.3	<0.001
Hasta Formu Sıklık Skoru	31.1 $\pm$ 10.4	22.9 $\pm$ 9.9	3.4	0.001

^a BPBÖ-TP’ye göre yakınmaların toplam şiddet ve sıklık skoru

MDB-KÖ'nün toplam ÇDDÖ-R skorları MDB-KÖO'dan daha düşük olarak saptanmıştır ($p=0.041$). Toplam depresyon indeks şiddet skoru ($p=0.488$), toplam ÇMDÖ skoru ($p=0.106$), toplam STAI TX-I skoru ($p=0.559$), toplam STAI TX-II skoru ($p=0.812$), toplam genel semptom sıklık skoru ($p=0.064$) ve BPBÖ-KT ebeveyn formu şiddet skoru ($p=0.080$) yönünden gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Toplam mani indeksi şiddet skoru ($p<0.001$), toplam mani indeksi sıklık skoru ($p<0.001$), toplam YMDÖ skoru ($p<0.001$), toplam YMDÖ-E skoru ($p=0.020$), toplam genel semptom indeksi şiddet skoru ($p=0.037$) MDB-KÖ'de, MDB-KÖO'dan daha yüksek olarak saptanmıştır. BPBÖ-KT ebeveyn formu sıklık skoru ($p=0.031$), BPBÖ-KT hasta formu şiddet skoru ($p<0.001$) ve sıklık skoru ($p=0.001$) da MDB-KÖ'de MDB-KÖO'dan yüksek olarak saptanmıştır.



6.3 Yürütücü İşlevlerin İncelenmesi

6.3.1 Yürütücü İşlevlerdeki Hız ve Doğruluğun Değerlendirilmesi

Olgu gruplarının ve kontrol grubunun işlem hızları Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun İşlem Hızlarının Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler / Dikkat ve İşlem Hızı	MDB-KÖ, n=27	MDB- KÖO, n=50	Kontrol, n=50	X ² /F	p
İST, ort. ± SS					
A formu süre, saniye	29.5 ± 11.0	28.3 ± 9.0	22.6 ± 6.2	8.1	< 0.001*
B formu süre, saniye	75.3 ± 30.0	78.7 ± 35.4	57.1 ± 15.6	14.3 ^a	0.001*
B eksi A süre, saniye ^b	45.8 ± 28.6	50.3 ± 32.2	34.5 ± 13.7	6.7 ^a	0.035**
Stroop Testi, ort. ± SS					
1. kart süre, saniye	9.2 ± 2.0	9.9 ± 2.3	8.9 ± 1.5	4.7 ^a	0.093
2. kart süre, saniye	9.8 ± 2.3	10.2 ± 3.4	8.9 ± 1.7	6.3 ^a	0.043**
3. kart süre, saniye	14.2 ± 3.7	13.5 ± 2.9	12.1 ± 2.6	11.1 ^a	0.004*
4. kart süre, saniye	18.0 ± 5.0	17.7 ± 4.8	15.2 ± 4.0	8.8 ^a	0.012**
5. kart süre, saniye	28.5 ± 8.8	27.6 ± 7.8	23.3 ± 5.3	11.8 ^a	0.003*
5. kart eksi 2. kart, saniye ^c	18.7 ± 7.6	17.4 ± 6.1	14.4 ± 5.0	5.4	0.006*

^a Gruplar arası Kruskal Wallis Testi ve post-hoc gruplar arası Mann Whitney U testi

^b B eksi A = B Formun süresi – A formun Süresi

^c 5. kartın süresinden 2. kartın süresi çıkartılarak hesaplanmıştır.

*MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol

** MDB-KÖO > Kontrol, MDB-KÖ= MDB-KÖO, MDB-KÖ= Kontrol

İşlem hızları yönünde gruplar karşılaştırıldığında İST A formu MDB-KÖ ortalaması 29.5 ± 11.0 saniye, MDB-KÖO ortalaması 28.3 ± 9.0 saniye ve Kontrol ortalaması 22.6 ± 6.2 saniyedir. İST A formunun tamamlanma süresi yönünden üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001; Post-hoc MDB-KÖ= MDB-KÖO> Kontrol). İST B formunda, MDB-

KÖ ortalaması 75.3 ± 30.0 saniye, MDB-KÖO ortalaması 78.7 ± 35.4 saniye ve Kontrol ortalaması 57.1 ± 15.6 saniye olarak bulunmuştur ($p < 0.001$; Post-hoc MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol).

İST'de hesaplanan B eksi A süresi için üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. MDB-KÖO (50.3 ± 32.2 saniye), kontrol grubundan (34.5 ± 13.7 saniye) daha yüksek B eksi A süre değerine sahiptir ($p = 0.035$). İST B eksi A değeri için MDB-KÖ ile Kontrol arasında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.05$).

Stroop testi 2. kart okuma süresi MDB-KÖ için 9.8 ± 2.3 saniye, MDB-KÖO için 10.2 ± 3.4 saniye ve kontrol grubu için 8.9 ± 1.7 saniyedir ve üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p = 0.043$). Ek olarak, Stroop testi 5. kart okuma süresi karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (MDB-KÖ = 28.5 ± 8.8 saniye, MDB-KÖO = 27.6 ± 7.8 saniye ve kontrol grubu için 23.3 ± 5.3 saniye, $p = 0.003$; post-hoc: MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol).

Stroop testinde 5. kartın süresinden 2. kartın süresi çıkartılarak 5. kart eksi 2. kart süre değeri hesaplandığında, MDB-KÖ (18.7 ± 7.6 saniye) ve MDB-KÖO (17.4 ± 6.1 saniye), kontrol grubundan (14.4 ± 5.0 saniye) daha uzun 5. kart eksi 2. kart süre değerine sahipti. MDB-KÖ ve MDB-KÖO arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Post hoc Bonferroni karşılaştırması için $p > 0.05$).

Yürütücü işlevlerin doğruluğu ve yapılan testlerdeki hata sayıları ortanca değer, Q1 ve Q3 değerleri ile birlikte Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22: Olgu Gruplarının ve Kontrol Grubunun Nörokognitif Testlerdeki Hatalarının Karşılaştırılması

Yürütücü İşlevlerin Doğruluğu, ortanca (Q1-Q3) ^a	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖO, n=50	Kontrol, n=50	X ²	p
İz Sürme Testi,					
Hata sayısı					
A formu hata	0.0 (0.0 – 1.0)	1.0 (0.0 – 1.0)	0.0 (0.0 -1.0)	8.2 ^b	0.017*
B formu hata	2.0 (0.0 – 4.0)	2.0 (0.8 – 3.0)	1.0 (0.0 – 1.3)	14.2 ^b	0.001**
Stroop Testi ^{a,c}					
Hata + (düzeltme/2)					
1. kart	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	1.3 ^b	0.534
2. kart	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.4 ^b	0.802
3. kart	0.0 (0.0 – 0.5)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	5.0 ^b	0.084
4. kart	0.0 (0.0 – 0.5)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	3.9 ^b	0.140
5. kart	1.0 (0.0 – 3.0)	0.5 (0.0 – 1.0)	0.5 (0.0 – 0.6)	11.1 ^b	0.004***

^a Sonuçlar ortanca değer, ilk çeyrek (Q1) ve üçüncü çeyrek (Q3) değeri olarak raporlanmıştır.

^b Gruplar arası Kruskal Wallis testi

^c Stroop kartında yapılan hata değerine spontan düzeltme değerinin yarısı eklenerek hesaplanmıştır.

*Post-hoc MDB-KÖO > Kontrol; MDB-KÖ = MDB-KÖO, MDB-KÖ= Kontrol,

** Post-hoc MDB-KÖ = MDB-KÖO > Kontrol

*** Post-hoc MDB-KÖ > MDB-KÖO = Kontrol

İST A formundaki ve B formundaki hata sayıları incelendiğinde, üç grup arasında yapılan Kruskal Wallis testinde MDB-KÖ, MDB-KÖO ve Kontrol arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır. Ayrıca post-hoc analizlerde İST A formundaki hata sayısı MDB-KÖO’da, kontrol grubundan fazla saptanmıştır. MDB-KÖ ile MDB-KÖO’nun hata sayıları

benzer bulunmuştur. Ek olarak İST B formundaki hata sayısı MDB-KÖ ve MDB-KÖÖ için benzer olup, iki grupta da kontrol grubundan fazladır.

Stroop testinde, “hata sayısı + (düzeltme sayısı/2)” formülü ile hesaplanan hata sayısında, sadece 5. kart için yapılan hata sayısı üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p=0.004$). MDB-KÖ’nün hata sayısı (ortanca 1.0), hem MDB-KÖÖ’den (ortanca= 0.5) hem de kontrol grubundan (ortanca=0.5) istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur.



6.3.2 Olgu Gruplarının Yürütücü İşlevlerinin Karşılaştırılması

Olgu gruplarının nörokognitif test sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Olgu Gruplarının Nörokognitif Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Nörokognitif Testler	MDB-KÖ, n=27	MDB-KÖO, n=50	Z ^a	p
İz Sürme Testi, Süre, ort. $\pm$ SS				
A formu süre, saniye	29.5 $\pm$ 11.0	28.3 $\pm$ 9.0	- 0.3	0.761
B formu süre, saniye	75.3 $\pm$ 30.0	78.7 $\pm$ 35.4	- 0.4	0.725
B eksi A süre, saniye	45.8 $\pm$ 28.6	50.3 $\pm$ 32.2	- 0.6	0.522
Stroop Testi, Süre, ort. $\pm$ SS				
1. kart süre, saniye	9.2 $\pm$ 2.0	9.9 $\pm$ 2.3	- 1.1	0.258
2. kart süre, saniye	9.8 $\pm$ 2.3	10.2 $\pm$ 3.4	- 0.1	0.894
3. kart süre, saniye	14.2 $\pm$ 3.7	13.5 $\pm$ 2.9	-0.7	0.511
4. kart süre, saniye	18.0 $\pm$ 5.0	17.7 $\pm$ 4.8	- 0.1	0.919
5. kart süre, saniye	28.5 $\pm$ 8.8	27.6 $\pm$ 7.8	- 0.2	0.806
5. kart eksi 2. kart, saniye	18.7 $\pm$ 7.6	17.4 $\pm$ 6.1	- 0.8	0.420
İz Sürme Testi, Hata Sayısı				
A formu hata, ortanca (Q1-Q3) ^b	0.0 (0.0 – 1.0)	1.0 (0.0 – 1.0)	- 1.0	0.325
B formu hata, ortanca (Q1-Q3) ^b	2.0 (0.0 – 4.0)	2.0 (0.8 – 3.0)	-0.4	0.687
Stroop Testi				
Hata + (düzeltme/2), ^{b,c}				
1. kart, ortanca (Q1-Q3)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	-1.0	0.296
2. kart, ortanca (Q1-Q3)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	-0.2	0.871
3. kart, ortanca (Q1-Q3)	0.0 (0.0 – 0.5)	0.0 (0.0 – 0.0)	-2.1	0.040
4. kart, ortanca (Q1-Q3)	0.0 (0.0 – 0.5)	0.0 (0.0 – 0.0)	- 1.9	0.057
5. kart, ortanca (Q1-Q3)	1.0 (0.0 – 3.0)	0.5 (0.0 – 1.0)	-2.6	0.010

^a Mann-Whitney U testi

^b Sonuçlar ortanca değer, ilk çeyrek (Q1) ve üçüncü çeyrek (Q3) değeri olarak raporlanmıştır.

^c Stroop kartında yapılan hata değerine spontan düzeltme değerinin yarısı eklenerek hesaplanmıştır.

Olgu grupları arasında İST A formu süre değeri ($p=0.761$), B formu süre değeri ($p=0.725$) ve B eksi A süre değeri ($p=0.522$) yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgu gruplarının Stroop kartlarını tamamlama süreleri benzer bulunmuştur. İST A formunda ($p=0.325$) ve İST B formunda ($p=0.687$) yapılan hata sayıları yönünden olgu grupları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. MDB-KÖ'deki katılımcılar, Stroop testi 3. kartta ($p=0.040$) ve Stroop testi 5. kartta ($p=0.010$) MDB-KÖ'dan daha çok hata yapmışlardır. Stroop testinin diğer kartlarında yapılan hata ları benzerdir ($p>0.05$).

6.3.3 Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu

Yürütücü işlevlerin ölçeklerle korelasyonu incelendiğinde İST A formunun süresi, İST B formunun süresi, İST B eksi A süre değeri, Stroop 5. kartın süresi ve Stroop 5. kart eksi 2. kart süre değeri analize dahil edilmiştir. Tablo 24'te Pearson korelasyon analizlerinin sonuçları gösterilmiştir.

Özetle korelasyon analizlerinde, İST A Formunun süre değeri ile toplam ÇDDÖ-R skoru, BPBÖ-TP depresyon şiddet skoru ve BPBÖ-TP genel semptom şiddet skoru arasında düşük düzeyde korelasyon olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0.336$; $r= 0.370$; $r=0.311$, $p < 0.001$). Benzer şekilde İST B formundaki süre değeri ile toplam ÇDDÖ-R skoru, toplam BPBÖ-TP depresyon ve BPBÖ-TP genel semptom şiddet skoru arasında düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.323$; $r= 0.321$; $r=0.333$, $p < 0.001$).

Stroop 5. kart süre değeri ile toplam ÇDDÖ-R skoru, toplam BPBÖ-TP genel semptom ve BPBÖ-TP depresyon şiddet skoru düşük düzeyde korelasyon göstermiştir ($r>0.3$). Ek olarak STAI TX -I ve STAI TX-II toplam ölçek skorları, Stroop 5. kartın süre değeri (STAI TX-I için $r=0.354$, $p< 0.001$ ve STAI TX-II için $r=0.315$, $p< 0.001$) arasında korelasyon bulunmuştur.

Tablo 24: Yürütücü İşlevlerin Semptom ve Bulgularla Korelasyonu

Toplam Ölçek Skorları		İST A formu Süre	İST B formu Süre	İST B eksi A	Stroop 5. kart süre	Stroop 5. kart eksi 2. kart
BPBÖ-TP ÖMB	r	0.097	0.015	0.016	0.088	0.091
toplam şiddet skoru	p	0.280	0.864	0.861	0.325	0.307
BPBÖ-TP ÖOMB	r	0.139	0.206	0.183	0.251	0.267
toplam şiddet skoru	p	0.120	0.020	0.039	0.004	0.002
BPBÖ-TP mani indeksi	r	0.128	0.098	0.066	0.169	0.178
toplam şiddet skoru	p	0.151	0.274	0.462	0.057	0.045
Toplam YMDÖ skoru	r	0.191	0.099	0.045	0.170	0.146
	p	0.032	0.270	0.612	0.056	0.102
Toplam YMDÖ-E skoru	r	0.251	0.155	0.088	0.357	0.334
	p	0.004	0.082	0.326	< 0.001*	< 0.001
Toplam ÇMDÖ skoru	r	0.252	0.181	0.116	0.246	0.229
	p	0.004	0.042	0.193	0.005	0.010
BPBÖ-TP toplam	r	0.370	0.321	0.233	0.349	0.303
depresyon şiddet skoru	p	< 0.001*	< 0.001*	0.008	< 0.001*	0.001
Toplam ÇDDÖ-R skoru,	r	0.336	0.323	0.247	0.334	0.287
	p	< 0.001*	< 0.001*	0.005	< 0.001*	0.001
BPBÖ-TP genel semptom	r	0.311	0.333	0.267	0.374	0.297
toplam şiddet skoru	p	< 0.001*	< 0.001*	0.002	< 0.001*	0.001
STAI TX-I toplam skoru	r	0.288	0.151	0.071	0.354	0.317
	p	0.001	0.089	0.426	< 0.001*	< 0.001*
STAI TX-II toplam skoru	r	0.282	0.234	0.165	0.315	0.283
	p	0.001	0.008	0.063	< 0.001*	0.001

*Pearson korelasyon testi, Bonferroni düzeltmesi sonrası $p < 0.00091$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 25’de MDB-KÖ’deki olguların dahil edildiği Spearman korelasyon test sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 25: Karma Özellik Gösteren Olgularda Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu

Toplam Ölçek Skorları / Nöropsikolojik Test Sonuçları ^a		İST A formu Süre, n=27	İST B formu Süre, n=27	İST B eksi A süre değeri, n=27	Stroop 5. kart süre değeri, n=27	Stroop 5. kart eksi 2. kart süre değeri, n=27
BPBÖ-TP ÖMB	r	- 0.150	- 0.278	- 0.185	- 0.276	-0.326
toplam şiddet skoru	p	0.454	0.160	0.355	0.163	0.097
BPBÖ-TP ÖOMB	r	0.109	0.092	0.118	0.149	0.151
toplam şiddet skoru	p	0.588	0.648	0.557	0.457	0.452
BPBÖ-TP mani indeksi	r	-0.055	- 0.135	-0.041	- 0.119	-0.175
toplam şiddet skoru	p	0.785	0.502	0.838	0.555	0.383
Toplam YMDÖ skoru	r	0.129	- 0.084	- 0.178	-0.047	-0.128
	p	0.520	0.675	0.374	0.817	0.525
Toplam YMDÖ-E skoru	r	0.460	0.161	0.011	0.329	0.200
	p	0.016	0.423	0.958	0.094	0.318
Toplam ÇMDÖ skoru	r	0.432	0.353	0.191	0.084	-0.009
	p	0.024	0.071	0.341	0.676	0.966
BPBÖ-TP toplam	r	0.211	-0.004	- 0.053	0.146	0.147
depresyon şiddet skoru	p	0.290	0.986	0.793	0.468	0.465
Toplam ÇDDÖ-R skoru,	r	0.115	0.144	0.139	0.125	0.114
	p	0.566	0.474	0.490	0.536	0.572
BPBÖ-TP genel	r	0.209	0.112	0.041	0.179	0.109
semptom şiddet skoru	p	0.296	0.578	0.840	0.371	0.587
STAI TX-I toplam skoru	r	0.504	0.007	-0.174	0.131	0.169
	p	0.007	0.972	0.384	0.515	0.400
STAI TX-II toplam skoru	r	0.585	0.038	-0.137	0.170	0.197
	p	0.001	0.851	0.494	0.396	0.325

^a Spearman korelasyon analizi

Semptom şiddetleri ile nörokognitif test sonuçları arasındaki korelasyonlara bakıldığında İST A formunun süre değeri, toplam YMDÖ-E skoru ($r=0.460$, $p=0.016$), toplam ÇMDÖ skoru ($r=0.432$, $p=0.024$), toplam STAI TX-I skoru ($r=0.504$, $p=0.007$) ve toplam STAI TX-II skoru ($r=0.585$, $p=0.001$) arasında anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttur. Diğer nörokognitif test sonuçları ve semptom şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 26'da MDB-KÖO'daki olguların dahil olduğu Pearson korelasyon analizinin sonuçları gösterilmektedir. İST A formu süre değeri ile BPBÖ-TP toplam ÖOMB şiddet skoru arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=-0.293$, $p=0.039$). Ayrıca Stroop 5. kartın süre değeri ile BPBÖ-TP toplam depresyon şiddet skoru ($r=0.293$, $p=0.039$), toplam ÇDDÖ-R skoru ($r=0.283$, $p=0.046$) ve BPBÖ-TP genel semptom alt ölçeği toplam şiddet skoru ($r=0.364$, $p=0.009$) arasında anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttur. Diğer kognitif testlerle, semptomlar arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 27'de sağlıklı kontrollerin dahil edildiği korelasyon analizleri sunulmuştur. Nöropsikolojik testler ile semptomlar arasındaki korelasyona bakıldığında, Stroop 5. kart süre değeri ile toplam YMDÖ-E skoru arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0.404$, $p=0.004$). Ayrıca, Strop 5. kart eksi 2. kart süre değeri ile toplam YMDÖ-E skoru ($r=0.439$, $p=0.001$) ve toplam ÇMDÖ skoru ($r=0.300$, $p=0.034$) arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur.

Tablo 26: Karma Özellik Göstermeyen Olgularda Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu

Toplam Ölçek Skorları / Nöropsikolojik Test Sonuçları ^a		İST A formu Süre, n=50	İST B formu Süre, n=50	İST B eksi A süre değeri, n=50	Stroop 5. kart süre değeri, n=50	Stroop 5. kart eksi 2. kart süre değeri, n=50
BPBÖ-TP ÖMB	r	-0.191	-0.185	-0.150	0.024	-0.032
toplam şiddet skoru	p	0.184	0.198	0.298	0.870	0.826
BPBÖ-TP ÖOMB	r	-0.293	-0.066	0.010	0.067	0.093
toplam şiddet skoru	p	0.039	0.650	0.947	0.645	0.519
BPBÖ-TP mani indeksi	r	-0.274	-0.161	-0.100	0.049	0.023
toplam şiddet skoru	p	0.054	0.264	0.489	0.737	0.875
Toplam YMDÖ skoru	r	-0.108	-0.045	-0.019	0.099	0.023
	p	0.454	0.755	0.893	0.494	0.874
Toplam YMDÖ-E skoru	r	-0.170	-0.082	-0.043	0.133	0.186
	p	0.238	0.571	0.768	0.358	0.196
Toplam ÇMDÖ skoru	r	0.059	0.008	-0.007	0.101	0.132
	p	0.686	0.955	0.959	0.484	0.362
BPBÖ-TP toplam	r	0.161	0.042	0.000	0.293	0.265
depresyon şiddet skoru	p	0.263	0.775	0.997	0.039	0.063
Toplam ÇDDÖ-R skoru,	r	0.138	0.076	0.045	0.283	0.249
	p	0.338	0.598	0.755	0.046	0.082
BPBÖ-TP genel semptom	r	0.014	0.199	0.215	0.364	0.219
toplam şiddet skoru	p	0.923	0.167	0.135	0.009	0.127
STAI TX-I toplam skoru	r	-0.033	-0.131	-0.135	0.234	0.151
	p	0.819	0.363	0.349	0.103	0.294
STAI TX-II toplam skoru	r	-0.160	-0.076	-0.039	0.138	0.053
	p	0.266	0.599	0.789	0.340	0.715

^a Pearson korelasyon analizi

Tablo 27: Sağlık Kontrol Grubunda Yürütücü İşlevlerin Semptomlarla Korelasyonu

Toplam Ölçek Skorları / Nöropsikolojik Test Sonuçları ^a		İST A formu Süre, n=50	İST B formu Süre, n=50	İST B eksi A süre değeri, n=50	Stroop 5. kart süre değeri, n=50	Stroop 5. kart eksi 2. kart süre değeri, n=50
BPBÖ-TP ÖMB	r	0.027	0.052	0.044	-0.092	-0.028
toplam şiddet skoru	p	0.854	0.721	0.762	0.525	0.845
BPBÖ-TP ÖOMB	r	0.042	-0.033	-0.005	-0.048	0.064
toplam şiddet skoru	p	0.774	0.819	0.975	0.738	0.659
BPBÖ-TP mani indeksi	r	0.100	0.054	0.031	-0.020	0.097
toplam şiddet skoru	p	0.489	0.707	0.830	0.891	0.505
Toplam YMDÖ skoru	r	-0.083	-0.139	-0.086	-0.042	0.050
	p	0.566	0.335	0.553	0.771	0.728
Toplam YMDÖ-E skoru	r	0.074	-0.026	-0.032	0.404	0.439
	p	0.608	0.858	0.824	0.004	0.001
Toplam ÇMDÖ skoru	r	-0.096	-0.062	0.004	0.265	0.300
	p	0.509	0.667	0.976	0.063	0.034
BPBÖ-TP toplam	r	0.181	0.127	0.066	-0.069	-0.081
depresyon şiddet skoru	p	0.207	0.378	0.650	0.633	0.578
Toplam ÇDDÖ-R skoru,	r	0.046	-0.107	-0.108	-0.091	-0.077
	p	0.751	0.461	0.457	0.529	0.595
BPBÖ-TP genel semptom	r	0.004	-0.052	-0.040	-0.014	0.066
toplam şiddet skoru	p	0.979	0.721	0.784	0.924	0.651
STAI TX-I toplam skoru	r	-0.108	0.091	0.204	0.149	0.162
	p	0.454	0.528	0.155	0.300	0.261
STAI TX-II toplam skoru	r	-0.009	0.181	0.214	0.174	0.218
	p	0.952	0.209	0.135	0.226	0.127

^a Spearman korelasyon analizi

6.4 Katılımcıların İşlevsellik Düzeylerinin Semptomlarla Korelasyonu

Tablo 28’de tüm katılımcıların son bir yıldaki işlevselliklerinin en düşük düzeyi, en yüksek düzeyi ve mevcut CGAS düzeylerinin korelasyonları incelenmiştir

Tablo 28: Katılımcıların Son Bir Yıldaki En Düşük, En Yüksek ve Güncel İşlevsellik Düzeylerinin Yürütücü İşlevlerle ve Semptom Şiddetleri ile Korelasyonu

Toplam Ölçek Skorları / Nöropsikolojik Test Sonuçları		Son bir yılın en düşük CGAS skoru	Güncel CGAS skoru	Son bir yılın en yüksek CGAS skoru
BPBÖ-TP ÖMB şiddet skoru	r	- 0.386	- 0.326	- 0.280
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
BPBÖ-TP ÖOMB şiddet skoru	r	- 0.629	- 0.607	- 0.600
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
BPBÖ-TP toplam mani şiddeti	r	- 0.543	- 0.491	- 0.462
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
Toplam ÇDDÖ-R skoru	r	-0.853	- 0.895	-0.808
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
BPBÖ-TP genel semptom şiddeti	r	- 0.749	- 0.783	- 0.746
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
İST A Formu süre	r	-0.356	- 0.456	-0.406
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
İST B Formu süre	r	-0.365	- 0.338	-0.317
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
İST B eksi A süre değeri	r	-0.287	-0.223	-0.216
	p	< 0.001*	0.012	0.015
Stroop 5. kart süre değeri	r	-0.374	- 0.408	-0.400
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
Stroop 5. kart eksi 2. kart Süre	r	-0.350	- 0.375	-0.321
	p	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*

* Pearson korelasyon testi, Bonferroni düzeltmesi sonrası $p < 0.0017$ anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 28’de Nöropsikolojik test sonuçları ve psikiyatrik semptomların şiddeti korelasyon analizlerine dahil edilmiştir. Güncel CGAS skorunun en yüksek korelasyon gösterdiği ($r = -0.895$) ölçek ÇDDÖ-R olup, toplam mani şiddetinin güncel işlevsellik düzeyi ile arasındaki korelasyon düzeyi $r = -0.491$ olarak bulunmuştur. Nöropsikolojik testlerden CGAS skoru ile İST’nin A formunun süresi ($r = -0.456$) ve B formunun süresi ($r = -0.338$) düşük düzeyde korelasyon göstermektedir.

Tablo 29’da olgu gruplarının ve kontrol grubunun güncel işlevsellik değerlerinin semptomlarla ve yürütücü işlevlerle ilişkisini gösteren korelasyon analizleri bulunmaktadır. MDB-KÖ’de güncel CGAS skoru ile toplam ÇDDÖ-R skoru ($r = -0.536$, $p = 0.004$), BPBÖ-TP genel semptom alt ölçeği toplam şiddet skoru ($r = -0.590$, $p = 0.001$) ve İST A formu süre değeri ($r = -0.459$, $p = 0.016$) arasında korelasyon saptanmıştır. Diğer psikiyatrik ölçekler ve nöropsikolojik testlerle MDB-KÖ’nün güncel işlevsellik düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

MDB-KÖ’nün güncel işlevsellik düzeyi ile BPBÖ-TP ÖMB toplam şiddet skoru arasında ($r = 0.313$, $p = 0.027$), toplam ÇDDÖ-R skoru arasında ($r = -0.690$, $p < 0.001$), İST A formu süre değeri arasında ($r = -0.347$, $p = 0.014$), Stroop testi 5. kart süre değeri arasında ($r = -0.302$, $p = 0.033$) ve Stroop 5. kart eksi 2. kart süre değeri arasında ($r = -0.314$, $p = 0.026$) anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Kontrol grubunun güncel işlevsellik düzeyi ile BPBÖ-TP toplam ÖOMB şiddet skoru arasında ($r = -0.548$, $p < 0.001$), BPBÖ-TP toplam mani indeksi şiddet skoru ile arasında ($r = -0.439$, $p = 0.001$), toplam ÇDDÖ-R skoru ile arasında ($r = -0.668$, $p < 0.001$), BPBÖ-TP toplam genel semptom alt ölçeği şiddet skoru arasında ($r = -0.563$, $p < 0.001$) anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttu.

Tablo 29: Olgu Gruplarının Güncel İşlevsellik Düzeylerinin Yürütücü İşlevlerle ve Semptom Şiddetleri ile Korelasyonu

Toplam Ölçek Skorları / Nöropsikolojik Test Sonuçları		MDB-KÖ grubunun güncel CGAS skoru, n=27	MDB-KÖÖ grubunun güncel CGAS skoru, n=50	Kontrol grubunun güncel CGAS skoru, n=50
BPBÖ-TP ÖMB şiddet skoru	r	0.218	0.313	-0.068
	p	0.275	0.027	0.641
BPBÖ-TP ÖOMB şiddet skoru	r	0.144	-0.023	-0.548
	p	0.474	0.874	<0.001
BPBÖ-TP toplam mani şiddeti	r	0.248	0.173	-0.439
	p	0.213	0.228	0.001
Toplam ÇDDÖ-R skoru	r	- 0.536	-0.690	-0.668
	p	0.004	< 0.001	<0.001
Toplam BPBÖ-TP genel semptom şiddeti	r	-0.590	-0.273	-0.563
	p	0.001	0.055	<0.001
İST A Formu süre	r	-0.459	-0.347	-0.099
	p	0.016	0.014	0.494
İST B Formu süre	r	-0.247	-0.231	0.016
	p	0.215	0.107	0.915
İST B eksi A süre değeri	r	0.000	-0.147	0.035
	p	0.999	0.309	0.809
Stroop 5. kart süre değeri	r	-0.348	-0.302	-0.140
	p	0.076	0.033	0.332
Stroop 5. kart eksi 2. kart Süre	r	-0.305	-0.314	-0.116
	p	0.122	0.026	0.424

6.5 Ölçekler Arası Korelasyonların İncelenmesi

6.5.1 BPPS-TP Ölçeğinin Çalışmada Kullanılan Ölçeklerle Korelasyonu

BPBÖ toplam depresyon şiddet ölçeği ile toplam ÇDDÖ-R skoru arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır (Spearman korelasyon analizi $\rho=0.921$, $p<0.001$). BPBÖ mani indeksi toplam şiddet skoru ile YMDÖ arasında Spearman korelasyonunda yüksek korelasyon saptanmıştır ($\rho=0.794$, $p<0.001$). Son olarak, BPBÖ-KT hasta ve ebeveyn şiddet ölçekleri, YMDÖ korelasyon göstermektedir (sırasıyla hasta için Spearman $\rho=0.628$ ve ebeveyn için Spearman $\rho=0.488$ her ikisi için p değerleri <0.001).

6.5.2 Mani Ölçeklerinin Klinisyen Tarafından Derecelendirilen Ölçeklerle Korelasyonu

Tablo 30'da öz bildirime dayalı mani ölçeklerinin, klinisyen tarafından skorlanan mani ölçekleri ile olan Spearman korelasyon analizleri gösterilmiştir.

Tablo 30: Klinisyen Tarafından Ölçülen Mani Benzeri Semptomların Öz bildirime Dayalı Ölçeklerle Korelasyonu

Mani Semptom Ölçekleri ^a		Semptomların Şiddetini Ölçen Öz bildirime Dayalı Ölçekler			Semptomların Sıklığını Ölçen Öz bildirime Dayalı Ölçekler		
Ölçek Toplam Skorları		BPBÖ-KT-E toplam şiddet skoru	BPBÖ-KT-H toplam şiddet skoru	YMDÖ-E toplam şiddet skoru	ÇMDÖ Toplam skoru	BPBÖ-KT-E toplam sıklık skoru	BPBÖ-KT-H toplam sıklık skoru
Toplam YMDÖ skoru	r	0.488	0.628	0.542	0.451	0.503	0.622
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
BPBÖ-TP toplam mani şiddet skoru	r	0.528	0.745	0.448	0.433	0.513	0.704
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001
BPBÖ-TP toplam mani sıklık skoru	r	0.452	0.706	0.388	0.371	0.444	0.690
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001	0.001

^a Spearman korelasyon analizi

BPBÖ-KT-E ve BPBÖ-KT-H formlarının toplam şiddet ölçeği ile YMDÖ arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $r=0.488$, $p<0.001$; $r=0.628$ $p<0.001$). BPBÖ-KT-E ve BPBÖ-KT-H manik semptom sıklık ölçeği YMDÖ arasındaki korelasyon da anlamlı düzeyde saptanmıştır. Son olarak hastaların bildirimine dayanan YMDÖ-E ve ÇMDÖ toplam puanları YMDÖ ile korelasyon göstermektedir (sırasıyla $r=0.542$, $p<0.001$; $r=0.451$, $p<0.001$).

6.6 Verilerin Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Olgu gruplarının farklı saptanan özelliklerinin lojistik regresyon modelinde karşılaştırılması Tablo 31’de sunulmuştur. Bu modelin sınıflandırma tablosu Şekil 1’de sunulmuştur. Geriye doğru eleme yöntemi ile yapılan lojistik regresyon analizinde, Stroop 5. kart hata + (düzeltme / 2) değeri, psikotik özellikler belirteci, geçmişte kullanılan antipsikotik tedavi ve psikomotor yavaşlama modelde anlamlılığını korumuştur. İST B eksi A süre değeri, mevcut duygudurum dengeleyici kullanımı ve karşıt olma yakınması modelde anlamlı olarak saptanmamıştır. DB, atipik özellikler belirteci, duygudurum labilitesi, kendine zarar verme davranışı ve suisidalite denklemde yer almamıştır. Modelin toplam açıklayıcılığını gösteren Nagelkerke R^2 değeri 0.513 olarak saptanmıştır.

İkinci modelde hasta gruplarının tedavileri ve DB tanısı analiz dışı bırakılarak, lojistik regresyon analizi Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile tekrarlanmıştır (Tablo 32 ve Şekil 2). Stroop 5. kart hata + (düzeltme/2) değeri, psikotik özellikler belirteci, psikomotor yavaşlama ve karşıt olma yakınmaları modelde anlamlı olarak bulunmuştur. Exp (B) değeri ve %95 güven aralığı (GA) psikotik özellikler belirteci için 7.07 (%95 GA: 1.50-33.3), psikomotor yavaşlama için 0.16 (0.04-0.65) ve karşıt olma için 4.48 (1.21 -1.66) olarak saptanmıştır.

Son olarak sağlıklı kontrol ve hastaların güncel işlevsellik düzeylerinin semptom şiddetleri ve nöropsikolojik test sonuçlarıyla öngörülebilmesi için Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır (Tablo 33 ve Şekil 3). Yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde toplam ÇDDÖ-R skoru, BPBÖ-TP genel semptom skoru ve İST A formu süre değeri modeldeki anlamlılığını korumuştur. Stroop testi 5. kart süre değeri,

BPBÖ-TP tüm manik bulgular toplam skoru, İST B formu süre değeri denklemde yer almayan değişkenler olarak saptanmıştır. Modelin düzeltilmiş R^2 değeri 0.836 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 31: Olgü Gruplarının İstatistiksel Olarak Anlamlı Düzeyde Farklılık Gösteren Özelliklerinin Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile Yapılan Lojistik Regresyon Analizinde Değerlendirilmesi

Model 1*	B	SE	p	Exp (B)**	%95 GA
Stroop 5. kart hata + (düzeltme / 2)	0.45	0.18	0.012	1.57	1.10 – 2.23
İz Sürme Test, B eksi A süre değeri	-0.02	0.01	0.111	0.98	0.96 – 1.00
Psikotik Özellikler Belirteci	2.38	0.93	0.011	10.83	1.74 – 67.45
Duygudurum dengeleyici tedavisi	2.40	1.37	0.080	10.97	0.75 – 160.84
Geçmişte antipsikotik tedavisi	1.67	0.76	0.028	5.32	1.19 – 23.70
Psikomotor Yavaşlama	-2.47	0.89	0.006	0.085	0.02 - 0.49
Karşıt Olma	1.53	0.80	0.054	4.62	0.97 – 21.97

*Denklemde yer almayan değişkenler: Davranım Bozukluğu, atipik özellikler belirteci , duygudurum labilitesi, kendine zarar verme davranışı, suisidalite.

Karma özellikler gösteren MDB'nin doğru tahmin oranı: %70.4

Karma özellikler göstermeyen MDB'nin doğru tahmin oranı: %90.0

Hosmer-Lemeshow testi $p=0.120$

Nagelkerke $R^2 = 0.513$

**Exp (B) değeri karma özellikler gösteren MDB için artmış tahmini rölatif riski ifade eder.

Tablo 32: Olgu Gruplarının Tedavileri ve Davranım Bozukluğu Tanısı Dışında İstatistiksel Olarak Anlamlı Düzeyde Farklılık Gösteren Özelliklerinin Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile Yapılan Lojistik Regresyon Analizinde Değerlendirilmesi

Model 2*	B	SE	p	Exp (B)**	%95 GA
Stroop 5. kart hata + (düzeltme / 2)	0.32	0.15	0.035	1.37	1.02 – 1.84
Psikotik Özellikler	1.96	0.79	0.013	7.07	1.50 – 33.3
Psikomotor Yavaşlama	-1.81	0.70	0.010	0.16	0.04 – 0.65
Karşıt Olma	1.50	0.67	0.025	4.48	1.21 – 16.6

*Denklemden yer almayan değişkenler: atipik özellikler belirteci, duygudurum değişkenliği, kendine zarar verme davranışı, suicidalite, İST B eksi A süre değeri.

Karma özellikler gösteren MDB'nin doğru tahmin oranı: % 55.6

Karma özellikler göstermeyen MDB'nin doğru tahmin oranı: % 86.0

Hosmer- Lemeshow testi p=0.301

Nagelkerke $R^2 = 0.368$

**Exp (B) değeri karma özellikler gösteren MDB için artmış tahmini rölatif riski ifade eder.

Tablo 33: Tüm Katılımcıların Güncel İşlevsellik Düzeylerinin Öngörülebilmesi İçin Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile Yapılan Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

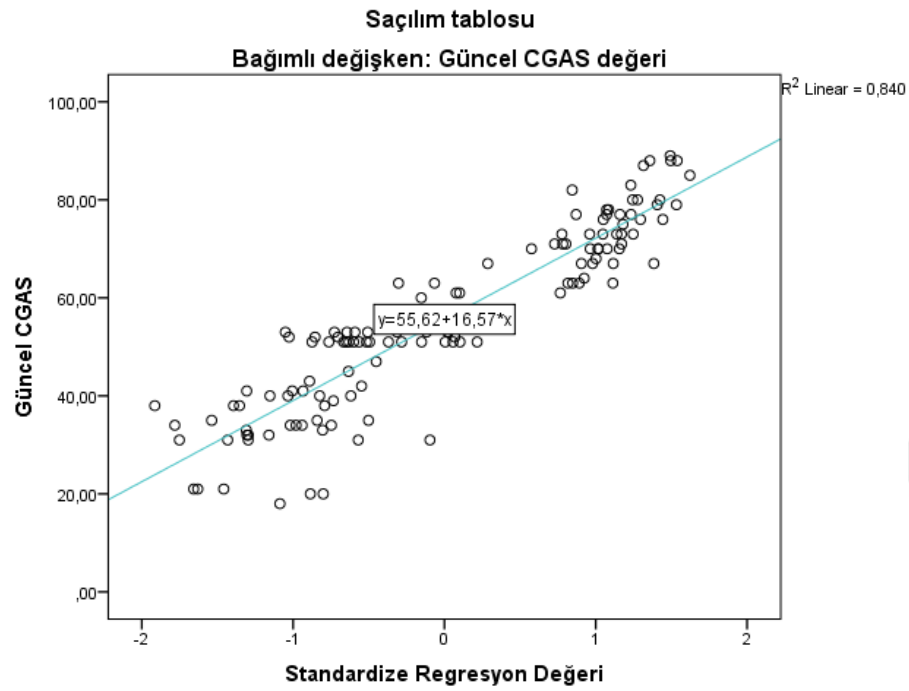
Model 3*	B	SE	β	t	p	VIF
Toplam ÇDDÖ-R skoru	-0.54	0.05	- 0.70	- 11.6	< 0.001	2.8
BPBÖ-TP genel semptom skoru	-0.36	0.12	- 0.18	- 3.0	0.003	2.7
İST A formu süresi	-0.34	0.08	- 0.17	- 4.3	< 0.001	1.1
Sabit	95.52	2.25		42.5	< 0.001	

*Denklemden yer almayan değişkenler: Stroop testi 5. kart süre, BPBÖ-TP tüm manik bulgular toplam skoru, İST B formu süresi.

Dubin-Watson değeri= 1.93

Düzeltilmiş $R^2 = 0.836$

Şekil 1: Çoklu Doğrusal Regresyon Analizindeki Standardize Regresyon Değeri ile Güncel CGAS Skoru Arasındaki Doğrusal İlişkiyi Gösteren Saçılım Tablosu



7. TARTIŞMA

Güncel literatürde, çocuk ve ergen popülasyonda MDB'ye eşlik eden karma özelliklerin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız güncel DSM-5 kriterlerini klinik görüşme ile doğrulayarak karma özelliklerin incelendiği ilk çalışma niteliğindedir.

Çalışmamızda tüm katılımcıların yaş ortalaması 15.5 ± 1.8 yıl olup (MDB-KÖ için 15.9 ± 1.5 yıl ve MDB-KÖO için 15.6 ± 1.7 yıl), örneklemin %78.7'si kız cinsiyettedir (MDB-KÖ için %81.5 ve MDB-KÖO için %82.0). Frazier ve arkadaşları (2017) MDB-KÖ, MDB-KÖO ve BB tanılı depresif gençleri karşılaştırdıkları çalışmalarında MDB-KÖ grubunda yaş ortalamasını 15.2 ± 1.0 yıl ve MDB-KÖO grubunun yaş ortalamasını 15.0 ± 1.4 yıl olarak bulmuşlardır⁵². Ek olarak, bu çalışmada kız cinsiyet oranı MDB-KÖ için %74 olup, MDB-KÖO için %59 olarak saptanmıştır⁵². Correll ve arkadaşlarının 2014'teki yayınladıkları çalışmalarında, duygudurum spektrum bozukluğu olan olguların yaş ortalaması 16.0 yıl olup, %47.2'si kız cinsiyette bulunmuştur¹⁶³. Bizim çalışmamızdaki MDB-KÖO grubundaki kız cinsiyetin temsil oranı bu çalışmalarda saptanan sıklığa yakın olmakla birlikte bir miktar yüksektir.

Goodall ve arkadaşları (2018) çocuk ve ergen popülasyonda MDB grubu ile sağlıklı kontrol grubunun nörokognitif özelliklerini karşılaştırdıkları sistematik derleme ve meta-analizlerinde, dahil edilen çalışmalardaki yaş aralığının 12.8-22.8 yıl olduğunu, 7 çalışmanın 15 yaş ve küçükleri dahil ettiğini, 6 çalışmanın 15 yaş ve büyükleri dahil ettiğini bildirmişlerdir⁶¹. Diler ve arkadaşları (2017) ise bipolar depresyon ile unipolar depresyonu karma özellikler yönünden karşılaştırdıkları araştırmalarında yaş ortalamasını bipolar depresyon grubu için 15.4 ± 3.7 yıl ve unipolar depresyon için 11.8 ± 2.0 yıl olarak bulmuşlardır. Kız cinsiyetin oranı bipolar depresyonda %53.3, unipolar depresyonda ise %55.9 olarak saptanmıştır. İki grubun yaş ortalamaları Diler ve arkadaşlarının çalışmasındaki bipolar depresyon grubunun yaş ortalamasına benzer olarak saptanmıştır⁵¹.

Örnekleminizin yaş ortalaması bu anlamda önceki çalışmalar ile benzer görülmektedir. Kadın cinsiyetin depresyon için bir risk faktörü olabileceği daha önceki literatürde öne sürülmüştür¹⁶⁹. Bu anlamda sonuçlarımız önceki literatürle uyumlu gözükmemektedir.

Çalışmamızda erkek katılımcıların daha düşük oranda saptanmış olması, örneklemimizin yardım arayışı içinde olan toplum bölümünü temsil etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Frazier ve arkadaşlarının çalışmasının hastane servisinde yatan olgularda yapılmış olması ⁵², cinsiyet dağılımındaki farklılığı kısmen açıklıyor olabilir. Bu bağlamda poliklinik başvurusu olan olgularla servis yatışı olan olgular arasında farklı demografik özellikler bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Olgu gruplarının sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda sigara tükettiği saptanmıştır. Alkol ve madde kullanımı yönünden sadece karma özellikler gösteren MDB grubu (Alkol kullanımı %33.3 ve madde kullanımı %18.5) diğer iki gruptan anlamlı düzeyde yüksektir. MDB grubu ve sağlıklı kontroller alkol/madde kullanımı yönünden benzerdi. Olgu gruplarındaki artmış sigara tüketiminin psikopatoloji ile ilişkili olduğu öne sürülebilir ¹⁷⁰. Buna karşın MDB-KÖ grubunda herhangi bir madde kullanım bozukluğunu tanısını karşılama oranının da %18.5 olması BB riski yönünden önem taşımaktadır ¹¹³. Önceki literatürde alkol kullanımı ile BB arasındaki ilişki gösterilmiştir ^{22,116,171}. Kannabis ve diğer psikoaktif maddelerin kullanımının bu grupta semptomlardaki geçici rahatlamaya karşın, karma belirtilere ek bir maruziyet olarak BB riskinde ek artışa yol açabilir. ^{14,22,113,172}.

Çalışmamızda birinci derece akrabasında BB tanısı olan 1 kişi, ikinci derece akrabasında BB tanısı olan 6 kişi mevcuttur. Birinci ve ikinci derece akrabalarda BB varlığı bir arada değerlendirildiğinde, MDB-KÖ grubunda %11.5, MDB-KÖO grubu %8.0 ve kontrol grubu %0.0 BB aile öyküsü saptanmıştır (tüm örneklemde %5.6, $p=0.071$). Hem olgu grupları arasında, hem de tüm çalışma grupları arasında, ailede BB tanısı varlığı yönünden fark olmaması, MDB-KÖ grubunun sadece MDB tanısı olan ve karma özellikleri olmayan olgular göre daha yüksek oranda ailede BB tanısının olacağını öne süren araştırma hipotezini desteklememektedir. Genetik risk yönünden örneklemimizin beklenin altında aile öyküsüne sahip olduğu düşünülebilir. Örneğin bipolar riski yüksek bireylerin takip edildiği Dresden Yüksek-Risk Projesi'nde bildirilen BB aile öyküsü oranları %35 dolaylarında bulunmuştur ¹⁷³. Bu çalışmanın yüksek risk grubunda gerçekleştirilmiş olmasına karşın, bizim olgu grubumuzun poliklinik başvurusu yapan gençlerden oluşması sonuçları etkilemiş olabilir. Yine Frazier ve arkadaşlarının 2017'de hastaneye yatan gençlerle yaptıkları çalışmalarına bakıldığında, ailede pozitif BB öyküsü MDB-KÖ tanısı için %6.9, MDB-KÖO tanısı için %22.2 ve BB tanılı

gençler için %13.9 olarak bildirilmiştir ⁵² . Correll ve arkadaşları (2014) sadece BB tip 1 tanılı olguları dahil ettikleri retrospektif prodrom çalışmalarında birinci derece akrabada BB tanısının varlığını %25.9 ve birinci ya da ikinci derece akrabada BB oranını %49.0 olarak bildirmişlerdir ¹⁶ . Bu çalışmanın erken başlangıçlı BB tanılı olgularda yapılmış olması, aile öyküsünün daha yüksek saptanmış olmasına yol açmış olabilir.

Bipolar bozukluğun tek yumurta ikizlerindeki konkordansının %40-70 aralığında olması, hastalıktaki değişkenliğin %50 oranlarında genetik faktörlerle açıklanabilmesi genetik riski önemli kılmaktadır ^{14,15,22} . Olguların semptomatik olarak prodromal özelliklere sahip olması ancak genetik risk taşıyanların örneklemimizde az temsil edilmiş olması, genetik risk ile semptomlarla ilişkili riskin her zaman bir arada olmayabileceğine işaret etmektedir. Bu bağlamda, bizim örneklemimizde saptanan pozitif aile öyküsü oranının, klinikteki MDB tanılı popülasyonu temsil ettiği; bir yüksek risk araştırma merkezinden daha ziyade çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniğinin çalışma koşullarını yansıttığı düşünülebilir. Olgu gruplarında 1. derece akrabalarda MDB öyküsünün %42.0-50.0 dolaylarında olması ve ikinci derece akrabalarda psikotik bozukluk öyküsünün %15.0-20.0 aralığında bulunmuş olması, olguların genetik açıdan artmış psikopatoloji riskine sahip olduklarını desteklemektedir.

Üç grubun işlevsellik düzeyleri arasında farklılık bulunmakla beraber bu farklılığın depresyonla paralel olduğu düşünülebilir. Olgu gruplarının işlevsellik düzeylerinin CGAS ölçeğinde kontrol grubundan yaklaşık 30 puan daha düşük olduğu, bu nedenle olgu ve kontrol gruplarının arasındaki ayrımın belirgin olduğu söylenebilir. Olgu grupları yaklaşık dörtte bir oranında travmatik yaşam olayı bildirmişlerdir. Olgu gruplarında psikotik özellikler belirtecinin %16.9 oranında bulunması, olguların %58.4'ünün DSM-5'e göre ağır şiddette olması ve %33.8'inin orta şiddet saptanmış olması işlevsellikteki düşmeyi önemli ölçüde açıklıyor gözükmektedir.

Tedavilerdeki farklılıklara bakıldığında güncel duygudurum dengeleyici ve geçmiş öyküde antipsikotik ve sedatif hipnotik kullanımlarının MDB-KÖ grubunda MDB-KÖO'ye anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Antidepresan kullanımı yönünden gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır. Stahl ve arkadaşları (2017) karma depresyon için hazırladıkları tedavi kılavuzunda ilk sıra tedavide antipsikotik ajanlardan ketiyapin, lurasidon, asenapin, aripiprazol ve ziprasidonu önermişlerdir ⁴⁹ . Aynı kılavuz ikinci basamak

tedavide de olanzapin ve kariprazin gibi antipsikotiklere ek olarak lityum, lamotrijin ve valproat önermektedir ⁴⁹. Her ne kadar çalışmaların büyük bölümü BB’de görülen karma durumlar için yapılmış olsa da, güncel kanıtlar karma durumların tedavisi için duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçları önermektedir ³⁹. Olgu gruplarımızın geçmiş ve güncel tedavileri kılavuz önerileri ile uyumludur. Öte yandan çalışmamızda hem güncel hem de geçmişte kullanılan antidepresanların oranı ile ilgili olarak MDB-KÖ ve MDB-KÖO grupları arasında fark saptanmamıştır. Buna karşın birçok çalışmada antidepresanla depresif yakınmaların tedavisi sırasında ortaya yeni çıkan mani bulguları bildirilmiştir ^{131,174–176}. Genç popülasyonun antidepresanlarla ortaya çıkan hipomanik ve manik epizotlara karşı daha duyarlı olduğu geçmiş literatürde öne sürülmüştür ^{129–131,177}. Ergenlik ve çocukluk döneminde antidepresan ilaçların, hipomanik epizodu ya da manik epizodu tetikleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır ^{130,178}. Hipomanik ya da manik epizod dışında, ergen popülasyonda aynı zamanda antidepresan kullanımına bağlı ajitasyonla (aktivasyon) da sıkça karşılaşılabilmektedir ^{179,180}.

MDB-KÖ ve MDB-KÖO gruplarının MDB süresi, MDB prodrom süresi, mevcut intihar düşünceleri varlığı yönünden farklı olmadığı saptanmıştır. Aynı şekilde MDB şiddeti, geçmişteki depresif epizod sayıları ve geçmiş intihar girişimlerinin de benzer olduğu gözlenmiştir. Bu yönden MDB özelliklerinin iki grupta da benzer karakteristiklere sahip olduğu düşünülebilir. Öte yandan MDB’ye eşlik eden diğer belirleyiciler incelendiğinde MDB-KÖ grubu, MDB-KÖO’ye kıyasla daha yüksek oranda psikotik ve atipik özellikler göstermekteydi. Tersine, MDB-KÖ grubunda daha az oranda melankolik özellikler mevcuttu. Melankolik özellikler ile karma özelliklerin MDB kategorisi içinde iki ayrı kutbu temsil ettiği düşünülebilir. Örneğin melankoli tanımı içinde yer alan “hemen hemen hiçbir aktiviteden keyif alamama” ve “duygudurumun gün içinde olumlu olaylarla açılmaması” yakınmaları düşünüldüğünde, karma özelliklerin “yükselmiş/taşkın duygudurum”u içermesi birbirine zıt görünmektedir ⁷⁰. Nitekim bazı araştırmacılar, DSM-5 tarafından tanımlanan karma özelliklerin farklı kriterlerle araştırılması gerektiğini öne sürmüştür ^{179,181–184}. Karma özelliklere atipik ve psikotik özelliklerin eşlik etmesi şaşırtıcı değildir; zira atipik ve psikotik özelliklerin varlığı MDB tanılı olgular için BB’ye dönüşüm riskini arttırmaktadır ¹⁹. Ayrıca, affektif değişkenlik (mood lability) kavramı ile duygudurum reaktivitesi (mood reactivity) kavramlarını inceleyen bir çalışma, affektif değişkenliği eşik altı hipomanik belirtilerle duygudurum reaktivitesi atipik özelliklerle ilişkilendirmiştir ¹²⁵. Benzer şekilde Leonpacher ve arkadaşları (2015) bipolar

depresyonla unipolar depresyon arasında farklılık gösteren semptomları araştırmışlardır ¹⁸. Karma belirtileri, psikomotor ajitasyonu, psikomotor retardasyonu, kendine zarar verme davranışını, sanrıları, varsanıları ve işlevsellikteki düşüşü bipolar depresyon lehine saptamışlardır ¹⁸. Benzer şekilde Diler ve arkadaşları (2017) BB tanısı ile izlenen ebeveynlerin çocukların MDB tanısında toplam atipik ve karma özelliklerin kontrol ebeveynlerden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir ¹⁸⁵. Yine Diler ve arkadaşları (2017) bipolar depresyonda unipolar depresyona kıyasla daha hipersomni ve gün içi yorgunluk olduğunu bildirmişlerdir ⁵¹. Frazier ve arkadaşları (2017) MDB-KÖ grubunda sanrılar, varsanılar ve enkoheransın MDB-KÖO grubuna göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla sanrılar için %15.8'e karşı %0.0; varsanılar için %23.7'ye karşı %4.1; enkoherans için %23.7'ye karşı %0.7) ⁵². Bu anlamda bulgularımızın önceki literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Gruplar arasında psikiyatrik eş tanıların karşılaştırılmasında olgu gruplarının DEHB varlığının %44.2, persistan depresif bozukluk tanısının %51.9, sosyal anksiyete bozukluğu tanısının %26.0 olduğu saptanmıştır. Olgu grupları arasında DEHB, KOKGB, persistan depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları, TSSB, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), yeme bozuklukları yönünden fark bulunmamıştır. DB, BB-BTA ve MKB tanıları yönünden iki grup arasında fark olması bu tanıların BB için artmış riski ile ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabilir ^{14,22}. Bu tanıların MDB-KÖ grubunda MDB-KÖO grubundan daha sık bulunması, BB ile ilişkili komorbiditelerin karma özelliklere daha sık eşlik edeceğini öne süren araştırma hipotezimizi desteklemektedir. DEHB eş tanısının karma özellikleri olan grupta daha sık bulunmaması ise bu hipotezi desteklememektedir. Bu durumun olası bir açıklaması, DEHB'nin klinik örneklemimizde yüksek oranda saptanmış olması olabilir. Önceki literatürde DB'nin ve madde kullanımının BB riski ile ilişkili olması sonuçlarımızla aynı doğrultudadır ¹⁴. Özellikle DB ve MKB'nin varlığı davranış sorunlarının klinik görünümde depresyonun önüne geçmesine yol açabilir. Biederman ve arkadaşları (2009) DEHB tanılı olgularla yaptıkları bir takip çalışmasında unipolar depresyondan BB'ye geçişte davranış sorunlarının risk faktörü olduğunu göstermişlerdir ¹³³. Aynı araştırma ekibi, DEHB'den BB'ye dönüşümde duygusal disregülasyon varlığının yordayıcı olabileceğini öne sürmüştür ¹³⁴. Bu anlamda MDB-KÖ grubunda MKB ve DB gibi komorbiditelerin bulunması, bu olgular için klinik takipte BB yönünden risk oluşturmaktadır ¹⁴. Önceki literatürde, MDB-KÖ ile ilgili yaptıkları araştırmada Frazier ve arkadaşları ek psikiyatrik komorbiditeleri özbildirim ölçekleri ile incelemişler ve

MDB-KÖ grubunun post-travmatik stres düzeylerinin MDB-KÖO'ye göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir ⁵². Bizim çalışmamızda ise TSSB sıklığı iki grup arasında benzer bulunmuştur. TSSB'nin çalışmamızda kategorik olarak değerlendirilmiş olması ve çocukluk çağı travmalarının likert tipi bir ölçekle ölçülmemiş olması grupların benzer bulunmasına yol açmış olabilir.

Olgu gruplarının depresif yakınmaları karşılaştırıldığında, en sık bulguların depresif duygudurum, anhedoni, enerji azlığı, değersizlik duyguları ve odaklanma güçlüğü olduğu saptanmıştır. İki olgu grubu arasındaki istatistiksel fark psikomotor yavaşlama (MDB-KÖ için %25.9; MDB-KÖO için %52.0) ve suisidalite yakınmalarında (MDB-KÖ grubu %63.0; MDB-KÖO grubu %38.0) anlamlı düzeydedir. Psikomotor yavaşlamanın MDB-KÖ grubunda daha az saptanmış olması geçmiş literatürle uyumludur. Psikomotor yavaşlamanın yokluğu, Koukopoulos tarafından önerilen araştırma kriterlerinde de bulunmaktadır ^{179,182,184}. Koukopoulos ve arkadaşları DSM-5 kriterleri yerine Kraepelin'in kavramsallaştırmasına daha yakın olduğunu öne sürdükleri “(1) İçsel gerginlik/ajitasyon, (2) yarışan veya artmış düşünceler, (3) iritabilite ya da reaktif olmayan öfke, (4) psikomotor retardasyona dair klinik bulguların yokluğu, (5) konuşkanlık, (6) hissedilen acının dramatik şekilde dışavurumu ya da sık ağlama atakları, (7) duygudurum değişkenliği ya da duygusal reaktivite, (8) erken insomni” kriterlerini karma özellikler olarak önermişlerdir ^{179,182,184}. Bu bağlamda, psikomotor yavaşlamanın DSM-5 tarafından tanımlanmış karma özellikler gösteren grupta daha az saptanmış olması geçmiş yazınla uyumludur. Ayrıca, bipolar depresyonla unipolar depresyonu ayırt eden öngördürücü faktörlerin araştırıldığı sistematik bir derlemede, psikomotor retardasyonun bipolar depresyon lehine olduğunu, fakat bazı çalışmalarda da iki grup arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir ¹⁹.

İntihar düşüncelerinin ve davranışının şiddet olarak MDB-KÖ grubunda daha fazla olması önceki çalışmalar uyumludur ^{8,50,186}. Popovic ve arkadaşları 2015'te yayınladıkları BRIDGE-II-Mix çalışmasının bir post-hoc analizinde olguları intihar girişiminde bulunan ve bulunmayanlar olarak sınıflandırmışlardır ⁵⁰. Yapılan analizde suisid yapan olguların (n=628), suisid yapmayan olgulara (n=2,183) göre daha yüksek oranda DSM-5'in karma özellikler tanı kriterlerini karşıladığını bildirmişlerdir (sırasıyla DSM-5 tanı kriterleri için %11.9'a karşı. %6.3) ⁵⁰. Ayrıca, bu çalışmada antipsikotik, sedatif, duygudurum düzenleyici ilaçların

kullanımı ve atipik ve psikotik özelliklerin varlığı suisid yapan hasta grubunda daha sık saptanmıştır⁵⁰. Frazier ve arkadaşlarının çalışmasında (2017) ise suisidalite skorları MDB-KÖ grubunda BB tanısını karşılayan olgulardan istatistiksel olarak farklı bulunmuş olup, MDB-KÖO olgular ile aralarındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır⁵². Ayrıca, Diler ve arkadaşları gençlerde bipolar depresyon ile unipolar depresyonu karşılaştırdıkları çalışmalarında suisidalite yönünden fark bulmamışlardır⁵¹. Bu anlamda çalışmamızın sonuçları geçmiş yazından farklılık göstermektedir. Frazier ve arkadaşlarının çalışmasında⁵², örneklemin hastanede yatan olgulardan oluşması bu farkı kısmen açıklayabilir. Günlük pratikte suisidalitenin bir hastane yatış endikasyonu olması bulgularımızın bu çalışmadakinden farklı olmasına yol açmış olabilir.

Son olarak olgu gruplarının toplam ÇDDÖ-R skorları MDB-KÖ grubunda daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığın sınırında olup, klinik olarak büyük bir farklılık oluşturmamaktadır. Frazier ve arkadaşlarının çalışmasında, MDB-KÖ grubu ile MDB-KÖO grubu arasındaki fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır⁵². Bizim çalışmamızdaki iki grup arasındaki farklılık ÇDDÖ-R’de 5.6 puan olarak bulunmuş olup, MDB-KÖ grubu, hipomani benzeri belirtilerinin olması nedeniyle (yükselmiş duygudurum, artmış enerji/amaca yönelik aktivite gibi) ÇDDÖ-R’nün depresif duygudurum ve enerji azlığı maddelerinden daha az puan almış olabilirler. Aynı zamanda depresif bulgulardan psikomotor yavaşlamanın bu grupta daha az bulunması da depresyon belirtilerinin şiddetinin düşük çıkmasına yol açmış olabilir. Yine melankolik özelliklerin MDB-KÖO grubunda daha sık saptanmış olması daha yüksek depresyon şiddeti ile ilişkili olabilir.

MDB-KÖ grubunun ÖMB incelendiğinde, karma özellikler gösteren grupta yarışan düşünceler ve fikir uçuşmalarının yaygın olarak bulunduğu (%77.8), bunu aşırı konuşkanlığın (%63.0) izlediği saptanmıştır. Benlik saygısında artış %25.9 oranında en düşük sıklıkla bildirilen semptom olmuştur. Olgu grupları arasında tüm ÖMB’nin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Önceki literatürde, Takeshima ve Oka (2015), İtalyan psikiyatrist Franco Benazzi’nin karma depresyon tanı kriterlerinin duyarlılık ve özgüllük yönünden DSM-5 tanı kriterleri ile karşılaştırdıkları çalışmaya 92 bipolar depresyon ve 125 unipolar depresyon tanılı olguyu dahil etmişlerdir⁴⁰. Bu çalışmada

ÖMB'den fikir uçuşmaları hem bipolar hem de unipolar depresyonda en yaygın saptanan bulgu olmuştur (%58.7'ye karşın %20.0) ve benzer şekilde konuşkanlık (%31.5'ye karşı %15) ikinci sırada saptanan bulgu olmuştur ⁴⁰. Özgün olmayan manik bulguların üçü de iki grupta en yaygın saptanan dört semptom arasındadır (sırasıyla psikomotor ajitasyon, fikir uçuşmaları/yarışan düşünceler, iritabilite ve çelinebilirlik) ⁴⁰. Bu çalışmanın tüm örnekleminde Benazzi'nin karma depresyonu %33.6 (BB olmayan grupta %12.8) DSM-5'in karma depresyonunu %3.2 oranında saptanmıştır (BB olmayan grupta %0.0). Bundan dolayı yazarlar DSM-5 kriterlerinin fazla kısıtlayıcı olabileceğini öne sürmüştür ⁴⁰.

Çalışmamızda ÖOMB'den sinirlilik/iritabilite ve çelinebilirlik yakınmaları oldukça yaygın olarak bildirilmiştir. Sinirlilik/iritabilite ve psikomotor aktivite artışı MDB-KÖ grubunda MDB-KÖO tanılı olgulara göre anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır. Özellikle, psikomotor aktivite artışı MDB-KÖO olgularda nispeten seyrek görülürken, MDB-KÖ grubun yaklaşık üçte birinde saptanmıştır. Bu anlamda sonuçlarımız önceki literatürle uyumlu gözükmektedir. Bu semptomlar DSM-5 tarafından örtüşen (overlapping) semptomlar olarak tarif edilmektedir ve karma depresyon tanımının dışına çıkartılmıştır ⁶⁵. Literatürde bu kriterlerin dışlanması sensitiviteyi düşürdüğüne dair veriler ve tanı kriterleri hakkında bir tartışma mevcuttur ^{40,43-45}. Koukopoulos iritabilite/öfke ve psikomotor ajitasyonu içeren alternatif araştırma kriterleri önermektedir ^{181,182,184}. Bu kriterler elevasyon, enerji/aktivite artışını ve uyku gereksiniminde azalmayı içermemekte; affektif labilite/duygudurum reaktivitesini, psikomotor retardasyonun yokluğunu ve erken insomniayı kapsamaktadır ^{181,182,184}. ÖMB'den sadece artmış konuşkanlık ve fikir uçuşmaları/yarışan düşünceler bu tanı kriterlerinde yer almaktadır ^{181,182,184}. Brancati ve arkadaşları 2019'da BRIDGE-II-Mix verileriyle yaptıkları bir küme analizinde karma özelliklerin içinde duygudurum labilitesi/reaktivitesi, iritabilite, çelinebilirlik, iştah azalması ve psikomotor ajitasyon yakınmalarını; karma özellikleri olan depresyonu belirlemede ÖMB'den daha öngördürücü olarak saptanmışlardır ⁴⁵. Her ne kadar tanı kriterleri arasında yer almasa da, iritabilite ve psikomotor aktivite artışının çalışmamıza dahil olan olgu grupları arasında farklılık göstermesi klinik açıdan önemli gözükmektedir. İritabilitenin MDB-KÖO tanısı olan olguların yaklaşık yarısında bulunmasına karşın, psikomotor aktivite artışını seyrek görülmesi klinik pratikte bu semptomun karma

özellikleri olan olgularda daha sık bulunabileceğini de desteklemektedir.

Erişkin psikiyatri literatüründe ÖMB ile ÖOMB inceleyen birçok çalışmanın aksine, çocuk ve ergen psikiyatri literatüründeki az sayıdaki çalışma DSM-5'in getirdiği yeni tanı kriterlerini incelemiştir. Frazier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada duygudurum elevasyonu (A kriteri) dışlama kriteri olarak alınmış ve iritabilite/öfke dahil etme kriterlerine alınmamıştır⁵². K-SADS Mani Derecelendirme Ölçeği'nin kullanıldığı çalışmada, psikotik bulgular, ÖMB ve ÖOMB karma depresyon için dahil etme kriterlerinde yer almıştır⁵². Bu çalışmada MDB-KÖ grubunda iritabilite %71.1, yarışan düşünceler %52.6, fikir uçuşmaları %26.3, basınçlı konuşma %10.5, uyku gereksiniminde azalma %31.6, grandiyözite %5.3, hiperaktivite %18.4, enerji artışı %44.7, amaca yönelik aktivite artışı %0.0, çelinebilirlik %42.1, artmış üretkenlik 0.0%, duygudurum labilitesi %81.6 ve hiperseksüalite %5.3 olarak bulunmuştur⁵². Uyku gereksiniminde azalma, amaca yönelik aktivite artışı ve hiperseksüalite MDB-KÖ ve MDB-KÖO grupları arasında farklı bulunmamıştır⁵². Frazier ve arkadaşlarının 2017'de yaptıkları çalışmalarında baskılı konuşma ve fikir uçuşmalarının karma özellik gösteren ve göstermeyen MDB tanılı olgular arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlenmiştir⁵². Bizim çalışmamızla arasındaki farklılık iki çalışmanın dahil etme kriterlerinin farklı olması ile kısmen açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda, bazı semptomlar (yani enerji artışı/amaca yönelik aktivite artışı, yarışan düşünceler/fikir uçuşmaları, risk alan davranışlar gibi) birleşik olarak incelenmiştir. Çalışmamızda, üretkenlikte artış, hiperseksüalite, sosyalleşme ihtiyacı, gibi farklı semptomların birleşik olarak derecelendirilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. Benzer şekilde çalışmamızdaki prodrom ölçekleri yapısı gereği sendromal ölçeklerden daha hafif düzeyde semptomların nispeten daha yüksek derecelendirmelere sahip olmasına imkan vermiş olabilir. Yine de semptomların en az orta şiddet ("başkaları tarafından fark edilebilir/işlevselliği etkilemeye başlar") düzeyinde olması çalışmamızda bildirilen semptomların klinik önemini vurgulamaktadır.

Diler ve ark (2017) ise ergen popülasyonda bipolar ve unipolar depresyonu karşılaştırmıştır ve iki grubu karma özelliklerin varlığı yönünden incelemiştir⁵¹. Unipolar depresyon grubunda iritabilite hariç diğer manik semptomların ortalama şiddetleri 1.00 -

1.30 aralığında (6 üzerinden) bildirilmiştir ⁵¹. Bipolar depresyon grubu ise karma belirtilerden nispeten zengindir (irritabilite hariç ortalama şiddet skorları 6 üzerinden 1.41 – 2.83 aralığındadır) ⁵¹. Bu çalışmada subsendromal karma özellikler kategorik olarak karşılaştırılmıştır ve yazarlar subsendromal karma özelliklerin bipolar depresyonu unipolar depresyon ayırdığı sonucuna ulaşmışlardır ⁵¹.

Çalışma gruplarımızın genel yakınmalarının sıklığı incelendiğinde, duygudurum değişkenliği olgu gruplarının yaklaşık üçte ikisinde bulunan en yaygın genel semptom olarak saptanmıştır. Duygudurum değişkenliği, önceki literatürde siklotimik hipersensitif mizaç kavramı ile araştırılmıştır ^{15,110,118,124} ve özellikle son yıllarda BB riskiyle yakın ilişkisi gösterilmiştir ^{14,187,188}. Hafeman ve arkadaşları 2017’de yayınladıkları bir çalışmalarında, ebeveynlerde genç yaşta konulmuş duygudurum bozukluğu tanısı olması ve gençlerde eşlik eden kaygı veya depresyon yakınmalarının varlığında BB riskini %28.6 olarak saptamışlardır ¹²³. Bu risk faktörlerine duygudurum değişkenliği eklendiğinde ise BB’ye dönüşümü %48.8 olarak hesaplamışlardır ¹²³. Yaptıkları yolak analizinde başlangıçtaki depresyon/anksiyete yakınmalarının ve ebeveynlerdeki duygudurum bozukluğu başlangıç yaşının affektif değişkenliğe etki ettiğini, proksimal değerlendirmede de affektif değişkenliğin ve hipomani benzeri belirtilerin BB tanısına dönüşümle ilişkili olduğunu göstermişlerdir ¹²³. Bridge-II-Mix çalışmasının bir post-hoc analizinde de, Verdolini ve arkadaşları (2019) affektif değişkenliği hipomanik belirtilerle; affektif değişkenliğe yakın bir kavram olan duygudurum reaktivitesinin ise atipik özelliklerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir ¹²⁵. Frazier ve arkadaşları da karma depresyon grubunda duygudurum değişkenliğini benzer şekilde oranda bulmuşlar⁵²; ancak karma özellikler bulunmayan depresyon grubunda ise %15.9 olarak saptanmışlardır ⁵². Duygudurum değişkenliğinin karma özellik olarak dahil etme kriterlerinde yer alması bu çalışmada iki grup arasındaki bu farklılığa yol açmış olabilir.

Karşıt olma maddesinde bildirilen semptomlar olgu grupları arasında MDB-KÖ lehine yükseklik göstermektedir (%37.0’a karşı %12.0). Öte yandan bu istatistiksel farklılık KOKGB (%18.5’ye karşı %24.0) için saptanmamış olması, karşı olma semptomunun sadece KOKGB tanısını değerlendirmemesi ile ilişkili olabilir. Literatürde farklı dahil edilme

kriterleriyle yapılmış çalışmalara göre DEHB (2.6 kat), KOKGB (DB ile birlikte 2.5 kat), DB (2.0 kat) ve eşik altı DB (3.9 kat), oranlarının da BB riskini arttırdığı güncel bir gözden geçirme yazısında değerlendirilmiştir ¹⁴.

Anksiyete ve obsesyon/kompülsiyon semptomları yönünden olgu grupları arasında farklılık bulunmamıştır. Literatürde anksiyete bozukluklarının ve anksiyete varlığının BB risk faktörü olabileceğine dair uzunlamasına yapılmış çalışmalar ve incelemeler mevcuttur ^{14,22,123}. Ancak anksiyetenin özgül bir semptom olmadığı düşünüldüğünde bipolar prodromundaki rolünü anlamak için daha çok kanıtı ihtiyaç olduğu söylenebilir. Örneğin Hafeman ve arkadaşları (2017) uzunlamasına desende yaptıkları çalışmalarında, bipolar spektrum bozukluklarına dönüşümü değerlendirmişler, olgularda sadece anksiyete veya depresyon varlığında riski %5.8 olarak hesaplamışlardır ¹²³. Bu semptomlara affektif değişkenlik ve erken yaşta ebeveyn duygudurum bozukluğunun eklenmesi ile riski %48.8 olarak saptamışlardır ¹²³. Son olarak, şizofreni prodromunun ve bipolar prodromunun retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir sistematik derleme ve meta-analizde obsesif/kompülsif semptomların bipolar prodromu lehine olabileceği öne sürülse de bu bulguların prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir ¹⁷.

MDB tanısına eşlik eden psikotik belirtiler, yazında artmış BB riski ile ilişkili bulunmuştur ^{19,189}. Çalışmamızda MDB-KÖ grubu, MDB-KÖO grubundan anlamlı olarak daha yüksek düzeyde psikotik özellikler belirtecini karşılamıştır (%33.3'e karşı %8.0); bu durum MDB-KÖ grubundaki BB'ye yatkınlık ile bağlantılı olabilir. Öte yandan psikotik özellikler belirteci sadece varsanı ve sanrıları kapsamakta olup, negatif bulguları ve dezorganizasyonu içermemektedir ⁶⁵. Çalışmamızda bipolar prodromuna odaklanıldığı için psikotik bulgularla ilgili ayrıntılı değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca eşik altı psikotik bulguların depresyonla ilişkili olduğu önceki birçok çalışmada gösterilmiştir ¹⁹⁰⁻¹⁹². Frazier ve arkadaşları (2017) çalışmalarında psikotik bulgular olarak, karma depresyon grubunda varsanılar %23.7, sanrıları %15.8, enkoheransı %23.7 ve çağrışımlarda gevşemeyi %7.9 olarak bildirmişlerdir ⁵². Bu veriler büyük oranda çalışmamızdaki sonuçlarla örtüşmektedir. İki çalışma arasındaki fark kullanılan ölçeklerin prodromal ve sendromal yapılarından da kaynaklanmış olabilir. Sendromal ölçekler semptomların sıklığını ve şiddetini bir arada

değerlendirirken prodromal ölçekler iki ayrı değerlendirme imkanı sunar. Şiddetli düzeydeki negatif bulguların ve dezorganize bulguların örneklemimize seyrek olması, olguların ön planda affektif semptomlara sahip olması ile ilişkili gözükmektedir.

Literatürde karma özelliklerle yürütücü işlevleri MDB grubunda birlikte değerlendiren benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. İST ve Stroop testlerinin tamamlanma süreleri yönünden çalışma sonuçları incelendiğinde İST süresinin olgu grupları arasında benzer olduğu, kontrol grubunun ise daha kısa sürede tamamladığı saptanmıştır. Stroop testinin 2. kartını MDB-KÖO grubunun kontrol grubundan daha uzun sürede tamamladığı saptanmıştır. Stroop testinin 5. kartına bakıldığında ise olgu gruplarının anlamlı düzeyde farklılık göstermediği ancak kontrol grubunun iki olgu grubuna göre kartı daha kısa sürede tamamladığı saptanmıştır. Goodall ve arkadaşlarının (2018) 12-25 yaş arasındaki MDB tanılı olguları ve sağlıklı kontrolleri içeren 16 çalışma ve toplam 1027 kişinin sonuçlarını işlem hızı ve reaksiyon süresi yönünden meta-analizlerine dahil etmişlerdir ⁶¹. MDB tanılı olguların sağlıklı kontrollere göre gösterdiği bozulmanın ılımlı düzeyde olduğunu saptamışlardır (Standart Ortalama Fark: 0.27) ⁶¹. Elias ve arkadaşlarının BB tanılı genç olguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları meta-analizlerinde, işlem hızı için 65 olguyu ve 91 kontrolü içeren 3 çalışmayı analize dahil etmişler ve gruplar arasındaki farklılık anlamlılığa eğilim düzeyinde yaklaşmıştır ($p=0.074$) ⁶⁰. Bora ve Pantelis, yayınladıkları meta-analizlerinde ilk epizod BB tanılı hastalardaki nörokognitif bozulmanın İST A formunda (Cohen $d=0.66$), B formunda (Cohen $d=0.57$) ve Stroop testinde (Cohen $d=0.47$) sağlıklı kontrollere göre olan bozulmanın orta düzeyde etki boyutu sahip olduğunu saptamışlardır ⁵⁵.

Bilişsel esnekliği ölçmek için hesaplanan, İST B eksi A süre değeri MDB-KÖO grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Stroop testi 5. kart eksi 2. kart süre değeri de MDB-KÖO ve MDB-KÖ grupları arasında benzer bulunmuştur. Olgu gruplarının nöropsikolojik testleri tamamlama süreleri istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Bu bulgular, MDB-KÖ tanısı olan olgularda karma özellikleri olmayan gruba kıyasla daha çok nörokognitif bozulmanın saptanacağını öne süren araştırma hipotezini desteklememektedir. MDB-KÖO grubunda melankolik özelliklerin daha sık, depresyon şiddet skorlarının yüksek olması İST B eksi A değerindeki bozulma ile ilişkili olabilir. Bulgularımız arasında depresif yakınmaların şiddeti ile İST'nin A ve B formlarının süreleri arasında (ÇDDÖ-

R için, sırasıyla $r=0.336$ ve $r=0.323$) düşük düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu yer almaktadır. Ayrıca İST B eksi A değeri ile ÇDDÖ-R toplam skoru arasında da düşük korelasyon katsayısı saptanmıştır ($r=0.247$). Bu bulgular önceki literatürle uyumlu gözükmektedir. Lundy ve arkadaşları önceki makalelerinde (2010) depresyon/anksiyete yakınmalarıyla İST'nin Z skoru arasında negatif korelasyon saptamışlardır ¹⁹³. Benzer şekilde çalışmamızda Stroop 5. kartın tamamlanma süresi, toplam ÇDDÖ-R skoru ($r=0.334$), toplam STAI TX-I ($r=0.354$) ve STAI TX-II skoru ($r=0.315$) ve BPBÖ-TP genel semptom toplam şiddet skoru ($r=0.374$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop testi 5. kart eksi 2. kartın tamamlanma süresi için bu korelasyon katsayıları daha düşük olarak saptanmıştır (ÇDDÖ-R için $r=0.287$). Çalışma sonuçlarımız nöropsikolojik testlerdeki bozulmanın karma semptomların şiddetiyle pozitif korelasyon göstereceğini öne süren araştırma hipotezini desteklememektedir. Aksine, mevcut bulgular depresif semptomlarla ve genel semptomlarla daha ilişkili gibi görünmektedir. Depresif yakınmaların hastaların işlevselliğiyle daha yakından ilişkili olması bu durumu kısmen açıklayabilir. Karma özelliklerin MDB tanılı olgularda bilişsel işlevleri depresif yakınmalar kadar bozmadığı öne sürülebilir. Ayrıca önceki literatürde bilişsel işlevler semptomlardan bağımsız olarak aynı hastalık kümesi içinde farklılık gösteriyor gibi gözükmektedir ^{58,194}. Cotrena ve arkadaşları ise BB ve MDB tanılı olgular ile sağlıklı kontrolleri hiyerarşik küme analizine dahil ederek tüm katılımcıların üç küme oluşturduklarını saptamışlardır ¹⁹⁴. Birinci kümenin İST B süre değerinin korunmuş, ikinci ve üçüncü kümenin ise Z skorlarının anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır ¹⁹⁴. Ek olarak, hem birinci hem de üçüncü kümede İST B/A değerinin, ikinci kümeden daha yüksek Z skorlarına sahip olduğunu saptamışlardır ¹⁹⁴. Hermens ve arkadaşları ise (2011) farklı psikiyatrik tanılara sahip depresif yakınmaları olan genç popülasyonu transdiagnostik olarak küme analizine dahil etmişlerdir ⁵⁹. Yaptıkları küme analizinde, “azalmış bellek skorları olan küme”, “azalmış bilişsel esneklik skorları olan küme” ve “genel kognitif bozulmaya eşlik eden azalmış dikkat skorları olan küme” şeklinde üç küme tanımlamışlardır ⁵⁹. Bu kümeler arasında da, psikomotor hız skorları yönünden anlamlı düzeyde farklılık saptamışlardır ⁵⁹. Bora ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmalarında BB tanılı olguları örtük sınıf analizinde (“latent class analysis”) sınıflandırmışlardır ⁵⁸. Bu çalışmada, olguların bir kısmının iyi nörokognitif özelliklere sahip olduğunu, bir grubun ciddi bozulma gösterdiğini, olguların yaklaşık yarısının da orta-düzeyde bozulmaya sahip olduğunu saptamışlardır ⁵⁸. Yapılan küme analizlerinde transdiagnostik ve majör psikiyatrik tanılardan bağımsız olarak çeşitli kümelerin saptanması, yürütücü işlevlerin semptomlardan bağımsız

olarak bozulduğunu ve psikiyatrik bozuklukların nörokognitif açıdan heterojenite gösterdiğini desteklemektedir. Bundan dolayı tanı kategorisindeki heterojenite ve örneklemdaki istatistiksel gücün düşük olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışma sonuçları, Stroop testinin 5. kartındaki hata sayılarının MDB-KÖ grubunda, hem MDB-KÖO grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu öne sürmektedir. Bu bulgular psikomotor hızdan bağımsız olarak yürütücü işlevlerin MDB-KÖ grubunda bozulmuş olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın MDB-KÖ grubunda MDB-KÖO olgulara daha çok bilişsel bozulmaya sahip olduğunu öne süren hipotezini desteklemektedir. Önceki yazında Brooks ve arkadaşları (2010) depresif bozukluk tanılı çocuk ve ergenlerin sağlıklı kontrollere göre Stroop testinde daha fazla hata yaptıklarını bildirmişlerdir ¹⁹⁵. McIntyre ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir derlemede MDB tanılı olgularda görülen nörokognitif bozulmanın hafif-orta şiddette olduğunu, bu bulgunun farklı çalışmalarda tutarlı şekilde gösterildiğini ve olguların yaklaşık %25-50'sinde nörokognitif test sonuçlarının 1 standart skor düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır ^{196,197}. En çok bozulma bildirilen alanları yürütücü işlevler, işlem belleği, dikkat ve psikomotor hız olarak saptamışlardır ¹⁹⁶. Duygudurum bozukluğu olan olgularda psikotik semptomların, melankolik özelliklerin, alkol-madde kullanımının, ailede bulunan MDB öyküsünün ve çocukluk çağı travmalarının farklılık göstermesi nörokognitif testlerdeki bozulmanın heterojen doğasını kısmen açıklayabilir ¹⁹⁸. Son olarak olguların kullandığı antidepresan etkili tedavilerin de nörokognitif testler sonuçları etkilediği öne sürülebilir ¹⁹⁶. Örneğin, çocuk ve ergen popülasyonda BB tedavisinde kullanılan duygudurum dengeleyicilerin psikomotor hızı ve nörokognitif işlevleri olumlu etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur ^{199,200}. Erişkin psikiyatri yazınında, farklı antidepresanların MDB tanılı olguların nörokognitif işlevlerini olumlu yönde etkilediğini destekleyen kanıtlar mevcuttur¹⁹⁶.

Spearman korelasyon analizlerinde ölçekler arası korelasyon BPBÖ-TP toplam depresyon indeks skoru ile ÇDDÖ-R arasında ($r = 0.921$), BPBÖ-TP toplam mani indeks skoru ile YMDÖ ($r = 0.794$) arasında, BPBÖ-TP toplam genel semptom düzeyi ile STAI TX-I ve STAI TX-II arasında (sırasıyla $r = 0.625$ ve $r = 0.755$) geniş düzeyde (Spearman $\rho \geq 0.50$) bulunmuştur. Benzer şekilde Correll ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları analizde de BPBÖ-TP toplam mani indeks şiddet skoru ile YMDÖ ve Siklotimik Hipersensitif Mizaç

Ölçeği arasında, BPBÖ-TP toplam depresyon şiddet skoru ile Montgomery-Asberg Derecelendirme Ölçeği ve BPBÖ-TP toplam genel semptom şiddet ölçeği ile Genel Davranış Envanteri (“General Behavior Inventory”) arasında geniş korelasyon bulunmuştur

163

BPBÖ-KT’nin hasta formu YMDÖ ile arasındaki korelasyona bakıldığında iki ölçek arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0.628$). Ebeveyn formunun korelasyon katsayısı değerlendirildiğinde iki ölçek arasında orta düzeyde ilişkinin varlığından söz edilebilir ($r=0.488$). YMDÖ-E’nin ($r=0.542$) ve ÇMDÖ ($r=0.451$) ölçeklerinin de benzer aralıkta YMDÖ ile korelasyonu mevcuttur. Van Meter ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları bir çalışmada BPBÖ-KT’nin toplam şiddet skoru ile YMDÖ arasında benzer düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0.48$)¹⁵⁸. Bizim çalışmamızda BPBÖ-TP mani semptom indeksi ile BPBÖ-KT ebeveyn formu arasındaki korelasyonun, ÇMDÖ’den daha yüksek düzeyde olması, ÇMDÖ’nün bir sıklık ölçeği olmasından kaynaklanıyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Hasta ölçeklerinin ebeveyn ölçeklerinden daha yüksek korelasyon katsayısına sahip olması, olguların öznel yaşantıları ve dışa vuran davranışlarına dair belirtilerinin ebeveynler tarafından yeterince fark edilmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Lojistik regresyon analizine alınan değişkenler için iki adet model oluşturulmuştur. Modellerde nörokognitif bileşenlerden Stroop testinin 5. kart (hata + düzeltme/2) değeri ve İST B eksi A süre değeri de denkleme dahil edilmiştir^{166,201}. Her iki değer de iki grup arasındaki modelde anlamlılığını korumuştur. Ek olarak modelde, duygudurum dengeleyici tedavisi, psikotik özellikler belirteci, geçmişte antipsikotik kullanmış olmak, psikomotor yavaşlama ve karşı olma anlamlılığını korumuştur. Öte yandan atipik özellikler belirteci, duygudurum değişkenliği ve kendine zarar verme davranışı ve suisidalite matematiksel kriter ($p>0.1$) nedeniyle denkleme yer almamıştır. Model (Nagelkerke $R^2= 0.513$) iyi oranda açıklayıcılık sunmaktadır. İkinci modelde ise klinisyen seçimlerinden etkilendiği düşünülen ilaç tedavileri ve DB tanısı dahil edilmeden lojistik regresyon analizi tekrarlanmıştır. Bu modelde hastaların ilaç tedavilerinden bağımsız olarak 4 parametrenin modelde anlamlılığını koruduğu gözlenmiştir. İST B-A değeri de model dışında kalmıştır. Stroop 5. karttaki “hata sayısı + (düzeltme/2)” değeri, psikotik özellikler belirteci,

psikomotor yavaşlama ve karşıt olma modelde anlamlılığını koruyan değişkenler olmuştur.

Son olarak hastalarda işlevselliği analiz etmek için yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde yüksek model açıklayıcılığı (Düzeltilmiş $R^2=0.836$) ve kabul edilebilir sınırlarda model uyumu saptanmıştır (bakınız Tablo 23 ve Şekil 3). Bu modelde Toplam ÇDDÖ-R skoru, İST A formunun süre değeri ve BPBÖ-TP genel semptom indeksi toplam puanı anlamlı bulunmuş olup; İST B formunun süre değeri, BPBÖ-TP manik indeksi toplam skoru, Stroop testi 5. kart süre değeri denklemde yer almamıştır.

8.SONUÇLARIN ÖZETİ

1. Çalışmamızdaki katılımcılar yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden benzer olup, sosyodemografik değişkenler arasında bir farklılık bulunmamaktadır. MDB öyküsü birinci derece akrabalarda yüksek olup BB birinci derece akrabalarda nispeten daha az bildirilmiştir. Olgu gruplarının işlevsellik düzeyleri benzer olup alkol ve madde kullanımı karma özellikler gösteren grupta daha yaygın olarak bildirilmektedir.

2. MDB-KÖ grubu MDB-KÖÖ'ye göre daha sık duygudurum dengeleyici tedavi ve geçmişte antipsikotik tedavi almıştır. MDB-KÖ'nün hastalık karakteristiklerinde daha sık atipik ve psikotik özellikler ve daha seyrek olarak melankolik özellikler mevcuttu. Ayrıca MDB-KÖ grubunda MKB, DB ve eşik altı BB daha yaygın olarak saptanmıştır.

3. Depresif yakınmalar arasında psikomotor yavaşlama MDB-KÖ grubunda daha az saptanmıştır ve suicidalite yakınması daha sıklıkla bu grupta bildirilmiştir. Öte yandan, toplam depresyon şiddeti ise anlamlı düzeyde MDB-KÖ grubunda daha düşük düzeyde saptanmıştır.

4. Genel psikiyatrik semptomlar arasında duygudurum değişkenliği, karşıt olma ve kendine zarar verme davranışı MDB-KÖ ile ilişkili bulunmuştur. Genel yakınmaların toplam şiddeti, MDB-KÖ grubunda daha yüksekti.

5. Nöropsikolojik testlerden Stroop testinin 5. kartında MDB-KÖ grubu MDB-KÖÖ ile sağlıklı kontrollerden daha fazla sayıda hata yapmıştır. Yapılan korelasyon analizlerinde ise

nöropsikolojik testlerdeki bozulma ile depresif yakınmalar arasındaki korelasyon anlamlı düzeyde saptanmıştır.

6. Kullanılan prodrom ölçekleri aynı yakınmaları inceleyen sendromal ölçekler büyük oranda korelasyon göstermekteydi. Bununla beraber prodrom ölçekleri, klinik olarak eşik altı semptomların ölçülmesi için daha geniş bir yelpaze sunmaktadır.

7. Olgu grupları arasında farklılık gösteren değişkenler, lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Stroop 5. karttaki hasta sayısı, psikotik özellikler belirteci, geçmişte antipsikotik kullanmış olması, psikomotor yavaşlama modelde anlamlılığını korumuştur.

8. Çalışma örnekleminin tamamı dahil edilerek yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde depresif yakınmaların toplam şiddet skoru, İST A formu (dikkat ve işlem hızı) ve genel semptomların toplam şiddet skoru işlevsellikteki varyansı yüksek oranda açıklamıştır.

9.KISITLILIKLAR

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken metodolojik kısıtlılıklar da ele alınmalıdır. Çalışmanın tek merkezli olması ve örnekleminin kısıtlı olması mevcut bulguların tüm hasta popülasyonuna genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca hastalarda DEHB, KOKGB gibi farklı eş tanıların bulunması fenomenolojik olarak epizodik nitelikteki karma özelliklerin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Semptomların başlangıcı ve hastalık seyri boyunca semptom şiddetindeki artışın kaydedilmesi yoluyla bahsi geçen kısıtlılık aşılmaya çalışılmıştır. Benzer şekilde olguların önemli bir kısmının çalışma sırasında ilaç tedavisi alıyor olması da çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak sayılabilir. Hem görüşme sırasında ilaç etkisinin hasta ve yakınlarından öğrenilerek kaydedilmesi, hem de tüm vakaların araştırma toplantılarında tartışılarak ele alınması bu kısıtlılığın azaltılmasına katkı sağlamıştır. Karma özelliklerin ilaç tedavilerinden etkilenmesi ve DSM-5'in olası ilaç etkisi ile ortaya çıkan karma özellikleri sınıflandırma dışı bırakması nedeniyle, çalışmamızda ilaç etkisi kaydedilerek DSM kriterlerine uyulmuştur. Benzer şekilde olguların ilaçlarının ve aktif yakınmalarının da nörokognitif testlere etkisi olmuş olabilir. Nörokognitif değerlendirmenin depresyon sırasında uygulanmış olması, verilerin depresyon epizodundaki durumunun analiz edilmesine ve remisyon halinin

değerlendirilememiş olmasına yol açmıştır. Bu nedenle, şiddetli depresyon varlığı, depresyona bağlı bilişsel işlevlerdeki yavaşlama ve psikomotor retardasyon sonuçlara karıştırıcı faktör olarak etki etmiş olabilir. Çalışmamızda premorbid IQ (ya da kristalize IQ) değerlendirilememiştir. Mevcut yazında, toplumumuzda premorbid IQ değerinin ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir ölçüm yöntemine rastlanılmamıştır. Son olarak, çalışmanın bir tıpta uzmanlık tezi olarak zaman sınırlılığı içerisinde gerçekleştirilmiş olması BB'ye dönüşüm için gerekli izlem süresini mümkün kılmamıştır. Gelecekteki çalışmaların karma özellikler gösteren MDB tanılı ergen olguları 1 yıl, 2 yıl ve 5 yıl izlemeleri ve sonucunda karma özelliklerin BB'ye dönüşümdeki rolünü aydınlatacağı umulmaktadır. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, mevcut literatürdeki boşluk ve karma özelliklerin MDB içerisinde yeterince araştırılmadığı göz önüne alınınca çalışmamız mevcut literatüre ve bipolar prodromu hakkında ülkemizde yapılacak gelecek çalışmalara katkı sunmaktadır.

10. KAYNAKLAR

1. Beiser, M.; Erickson, D.; Fleming, JA; Iacono W. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry*. 1993;150(9):1349-1354. doi:10.1176/ajp.150.9.1349
2. Yung AR, McGorry PD. The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):353-370. doi:10.1093/schbul/22.2.353
3. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992;149(9):1183-1188. doi:10.1176/ajp.149.9.1183
4. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S, Valmaggia LR, McGuire PK. Outreach and support in South London (OASIS), 2001–2011: Ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Eur Psychiatry*. 2013;28(5):315-326. doi:10.1016/j.eurpsy.2012.08.002
5. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
6. Vieta E, Berk M, Schulze TG, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):18008. doi:10.1038/nrdp.2018.8
7. Cloutier M, Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord*. 2018;226:45-51. doi:10.1016/j.jad.2017.09.011
8. Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicidal Behaviour in Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2003;17(7):491-511. doi:10.2165/00023210-200317070-00003
9. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):425-434. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.011
10. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and Impact of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161-174. doi:10.4088/JCP.v64n0209
11. Hauser M, Galling B, Correll CU. Suicidal ideation and suicide attempts in children and adolescents with bipolar disorder: a systematic review of prevalence and incidence rates,

- correlates, and targeted interventions. *Bipolar Disord.* 2013;15(5):507-523. doi:10.1111/bdi.12094
12. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2001;3(4):202-210. doi:10.1034/j.1399-5618.2001.30405.x
 13. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Pediatric bipolar disorder: Phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord.* 2004;6(4):305-313. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00128.x
 14. Faedda GL, Baldessarini RJ, Marangoni C, et al. An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* September 2019;bdi.12831. doi:10.1111/bdi.12831
 15. Hauser M, Correll CU. The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar i disorder in children and adolescents. *Can J Psychiatry.* 2013;58(1):22-31. doi:10.1177/070674371305800106
 16. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord.* 2014;16(5):478-492. doi:10.1111/bdi.12194
 17. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, et al. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: Evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull.* 2007;33(3):703-714. doi:10.1093/schbul/sbm028
 18. Leonpacher AK, Liebers D, Pirooznia M, et al. Distinguishing bipolar from unipolar depression: The importance of clinical symptoms and illness features. *Psychol Med.* 2015;45(11):2437-2446. doi:10.1017/S0033291715000446
 19. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008;10(1 PART 2):144-152. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x
 20. Sebel A, Novak T, Kemlink D, Goetz M. Sleep characteristics in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a case control study. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):199. doi:10.1186/s12888-017-1361-8
 21. Ritter PS, Höfler M, Wittchen H-U, et al. Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder – Data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults. *J Psychiatr Res.* 2015;68:76-82.

- doi:10.1016/j.jpsychires.2015.06.005
22. Leopold K, Ritter P, Correll CU, et al. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: Rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord.* 2012;136(3):1000-1010. doi:10.1016/j.jad.2011.06.043
 23. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Major Depressive Disorder in Older Adolescents: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Implications. *Clin Psychol Rev.* 1998;18(7):765-794.
 24. Bodden DHM, Stikkelbroek Y, Dirksen CD. Societal burden of adolescent depression, an overview and cost-of-illness study. *J Affect Disord.* 2018;241:256-262. doi:10.1016/j.jad.2018.06.015
 25. Glied S, Neufeld A. Service System Finance: Implications for Children with Depression and Manic Depression. *Biol Psychiatry.* 2001;49:1128-1135.
 26. Mandell DS, Guevara JP, Rostain AL, Hadley TR. Economic Grand Rounds: Medical Expenditures Among Children With Psychiatric Disorders in a Medicaid Population. *Psychiatr Serv.* 2003;54(4):465-467. doi:10.1176/appi.ps.54.4.465
 27. Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2002;11(3):619-637, x. doi:10.1016/s1056-4993(02)00011-1
 28. Goetz M, Novak T, Vesela M, et al. Early stages of pediatric bipolar disorder: retrospective analysis of a Czech inpatient sample. *Neuropsychiatr Dis Treat.* November 2015;2855. doi:10.2147/NDT.S79586
 29. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2005;7(4):344-350. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00215.x
 30. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry.* 2009;195(5):457-458. doi:10.1192/bjp.bp.108.062810
 31. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):828-838. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00421.x
 32. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J*

- Affect Disord.* 1994;31(4):281-294. doi:10.1016/0165-0327(94)90104-X
33. Fombonne E, Wostear G, Cooper V, Harrington R, Rutter M. The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression. *Br J Psychiatry.* 2001;179(3):210-217. doi:10.1192/bjp.179.3.210
 34. Johnson D, Dupuis G, Piche J, Clayborne Z, Colman I. Adult mental health outcomes of adolescent depression: A systematic review. *Depress Anxiety.* 2018;35(8):700-716. doi:10.1002/da.22777
 35. Emslie GJ, Mayes T, Porta G, et al. Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): Week 24 outcomes. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7):782-791. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09040552
 36. Vitiello B, Emslie G, Clarke G, et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: A follow-up study of the TORDIA sample. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(3):388-396. doi:10.4088/JCP.09m05885blu
 37. Maalouf FT, Porta G, Vitiello B, et al. Do sub-syndromal manic symptoms influence outcome in treatment resistant depression in adolescents? A latent class analysis from the TORDIA study. *J Affect Disord.* 2012;138(1-2):86-95. doi:10.1016/j.jad.2011.12.021
 38. Rengasamy M, Mansoor BM, Hilton R, et al. The bi-directional relationship between parent-child conflict and treatment outcome in treatment-resistant adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(4):370-377. doi:10.1016/j.jaac.2013.01.012
 39. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(07):1015-1026. doi:10.1017/S1461145711001817
 40. Takeshima M, Oka T. DSM-5-defined “mixed features” and Benazzi’s mixed depression: Which is practically useful to discriminate bipolar disorder from unipolar depression in patients with depression? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(2):109-116. doi:10.1111/pcn.12213
 41. Verdolini N, Agius M, Ferranti L, Moretti P, Piselli M, Quartesan R. The State of the Art of the DSM-5 “with Mixed Features” Specifier. *Sci World J.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/757258

42. Malhi GS, Lampe L, Coulston CM, et al. Mixed state discrimination: A DSM problem that won't go away? *J Affect Disord.* 2014;158:8-10. doi:10.1016/j.jad.2014.01.008
43. Malhi GS, Fritz K, Allwang C, et al. Are manic symptoms that 'dip' into depression the essence of mixed features? *J Affect Disord.* 2016;192:104-108. doi:10.1016/j.jad.2015.12.009
44. Malhi GS, Byrow Y, Outhred T, Fritz K. Exclusion of overlapping symptoms in DSM-5 mixed features specifier: heuristic diagnostic and treatment implications. *CNS Spectr.* 2017;22(2):126-133. doi:10.1017/S1092852916000614
45. Brancati GE, Vieta E, Azorin JM, et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? *J Psychiatr Res.* 2019;115:151-157. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.05.014
46. Petri E, Bacci O, Barbuti M, et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord.* 2017;19(6):458-464. doi:10.1111/bdi.12519
47. Barbuti M, Pacchiarotti I, Vieta E, et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *J Affect Disord.* 2017;219:187-192. doi:10.1016/j.jad.2017.05.035
48. Vannucchi G, Medda P, Pallucchini A, et al. The relationship between attention deficit hyperactivity disorder, bipolarity and mixed features in major depressive patients: Evidence from the BRIDGE-II-Mix Study. *J Affect Disord.* 2019;246:346-354. doi:10.1016/j.jad.2018.12.089
49. Stahl SM, Morrisette DA, Faedda G, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr.* 2017;22(2):203-219. doi:10.1017/S1092852917000165
50. Popovic D, Vieta E, Azorin J-M, et al. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord.* 2015;17(7):795-803. doi:10.1111/bdi.12338
51. Diler RS, Goldstein TR, Hafeman D, et al. Distinguishing Bipolar Depression from Unipolar Depression in Youth: Preliminary Findings. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(4):310-319. doi:10.1089/cap.2016.0154
52. Frazier EA, Swenson LP, Mullare T, Dickstein DP, Hunt JI. Depression with Mixed Features in Adolescent Psychiatric Patients. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017;48(3):393-

399. doi:10.1007/s10578-016-0666-z
53. Harvey PD. Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(1):91-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577308>.
 54. Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;229:125-134. doi:10.1016/j.jad.2017.12.057
 55. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1095-1104. doi:10.1093/schbul/sbu198
 56. Bora E, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(3):165-174. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x
 57. Hauser M, Zhang J-P, Sheridan EM, et al. Neuropsychological Test Performance to Enhance Identification of Subjects at Clinical High Risk for Psychosis and Be Most Promising for Predictive Algorithms for Conversion to Psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(01):e28-e40. doi:10.4088/JCP.15r10197
 58. Bora E, Hıdıroğlu C, Özerdem A, et al. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(8):1338-1347. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.04.002
 59. Hermens DF, Redoblado Hodge MA, Naismith SL, Kaur M, Scott E, Hickie IB. Neuropsychological Clustering Highlights Cognitive Differences In Young People Presenting With Depressive Symptoms. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(2):267-276. doi:10.1017/S1355617710001566
 60. Elias LR, Miskowiak KW, Vale AMO, et al. Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(4):286-296. doi:10.1016/j.jaac.2017.01.008
 61. Goodall J, Fisher C, Hetrick S, Phillips L, Parrish EM, Allott K. Neurocognitive Functioning in Depressed Young People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(2):216-231. doi:10.1007/s11065-018-9373-9
 62. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Four-Year Longitudinal Course of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders: The Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) Study. *Am J Psychiatry*. 2009;166(7):795-804. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08101569

63. Birmaher B, Axelson D, Strober M, et al. Clinical Course of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):175. doi:10.1001/archpsyc.63.2.175
64. Fusar-Poli, Paolo; Bonoldi, I; Yung AR. Predicting Psychosis: Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Ris. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):220. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
65. American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC; 2013.
66. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences / Clinical Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
67. Yildiz A, Ruiz P, Nemeroff CB. *The Bipolar Book*. New York: Oxford University Press; 2015.
68. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
69. Martin A, Volkmar FR, Lewis M. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
70. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry*. 2013;203(1):3-5. doi:10.1192/bjp.bp.112.124404
71. Kogan JN, Otto MW, Bauer MS, et al. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disord*. 2004;6(6):460-469. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00158.x
72. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord*. 2011;129(1-3):79-83. doi:10.1016/j.jad.2010.08.030
73. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):1-9. doi:10.1016/j.jad.2010.02.117
74. Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Ösby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002373. doi:10.1136/bmjopen-2012-002373

75. Smith DJ, Martin D, McLean G, Langan J, Guthrie B, Mercer SW. Multimorbidity in bipolar disorder and undertreatment of cardiovascular disease: a cross sectional study. *BMC Med.* 2013;11(1):263. doi:10.1186/1741-7015-11-263
76. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):101-104. doi:10.1016/j.schres.2011.06.008
77. Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: A six-year follow-up study. *J Affect Disord.* 2007;100(1-3):49-54. doi:10.1016/j.jad.2006.09.016
78. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;115(3):302-308. doi:10.1016/j.jad.2008.09.008
79. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated Prevalence of Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Factors in Bipolar Disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2008;20(3):131-137. doi:10.1080/10401230802177722
80. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, et al. Life Expectancy and Death by Diseases of the Circulatory System in Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia in the Nordic Countries. Mazza M, ed. *PLoS One.* 2013;8(6):e67133. doi:10.1371/journal.pone.0067133
81. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(5):543-548. doi:10.1111/bdi.12296
82. Bakare MO, Agomoh AO, Ebigbo PO, et al. Co-morbid disorders and sexual risk behavior in Nigerian adolescents with bipolar disorder. *Int Arch Med.* 2009;2(1):16. doi:10.1186/1755-7682-2-16
83. Shrier LA, Harris SK, Beardslee WR. Temporal Associations Between Depressive Symptoms and Self-reported Sexually Transmitted Disease Among Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(6):599. doi:10.1001/archpedi.156.6.599
84. Krantz M, Goldstein T, Rooks B, et al. Sexual Risk Behavior Among Youth With Bipolar Disorder: Identifying Demographic and Clinical Risk Factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;57(2):118-124. doi:10.1016/j.jaac.2017.11.015
85. Jackson JM, Seth P, DiClemente RJ, Lin A. Association of Depressive Symptoms and Substance Use With Risky Sexual Behavior and Sexually Transmitted Infections Among African American Female Adolescents Seeking Sexual Health Care. *Am J Public Health.*

- 2015;105(10):2137-2142. doi:10.2105/AJPH.2014.302493
86. Black JJ, Heffner JL, Anthenelli RM, et al. Diagnosing Alcohol and Cannabis Use Disorders in Adolescents With Bipolar Disorder: A Preliminary Investigation. *Clin Psychol Rev.* 2012;8(1):13-18. doi:10.1080/15504263.2012.647349
 87. Deykin EY, Levy JC, Wells V. Adolescent depression, alcohol and drug abuse. *Am J Public Health.* 1987;77(2):178-182. doi:10.2105/AJPH.77.2.178
 88. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, et al. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: A controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 2008;95(3):188-198. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.12.016
 89. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, et al. Risk of Substance Use Disorders in Adolescents With Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(11):1380-1386. doi:10.1097/01.chi.0000140454.89323.99
 90. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):513. doi:10.1001/archpsyc.65.5.513
 91. Pelkonen M, Marttunen M. Child and Adolescent Suicide Epidemiology, Risk Factors, and Approaches to Prevention. *Pediatr Drugs.* 2003;5(4):243-265.
 92. Richards D. Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(7):1117-1125. doi:10.1016/j.cpr.2011.07.004
 93. Fava GA, Kellner R. Prodromal symptoms in affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1991;148(7):823-830. doi:10.1176/ajp.148.7.823
 94. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353-370. doi:10.1093/schbul/22.2.353
 95. Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry.* 1993;150(9):1349-1354. doi:10.1176/ajp.150.9.1349
 96. McGlashan T, Walsh B, Woods S. *The Psychosis-Risk Syndrome: Handbook for Diagnosis and Follow-Up.* 1st ed. New York: Oxford University Press; 2010.
 97. Tsuang MT, Van Os J, Tandon R, et al. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150(1):31-35. doi:10.1016/j.schres.2013.05.004
 98. Carrión RE, Correll CU, Auther AM, Cornblatt BA. A Severity-Based Clinical Staging

- Model for the Psychosis Prodrome: Longitudinal Findings From the New York Recognition and Prevention Program. *Schizophr Bull.* 2017;43(1):64-74. doi:10.1093/schbul/sbw155
99. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic Symptoms and Ultrahigh Risk Criteria: Symptom Development in the Initial Prodromal State. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):182-191. doi:10.1093/schbul/sbn072
 100. Fux L, Walger P, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. The Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version (SPI-CY): Practicability and discriminative validity. *Schizophr Res.* 2013;146(1-3):69-78. doi:10.1016/j.schres.2013.02.014
 101. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Fusar-Poli P, Bechdolf A, G. Schimmelmann B, Klosterkötter J. Basic Symptoms and the Prediction of First-Episode Psychosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(4):351-357. doi:10.2174/138161212799316064
 102. Fusar-Poli P. Predicting Psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(3):220. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
 103. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, et al. Validity of the Prodromal Risk Syndrome for First Psychosis: Findings From the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull.* 2009;35(5):894-908. doi:10.1093/schbul/sbp027
 104. De Koning MB, Bloemen OJN, Van Amelsvoort TAMJ, et al. Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(6):426-442. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01372.x
 105. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L, et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med.* 2015;45(6):1327-1339. doi:10.1017/S003329171400244X
 106. Fusar-Poli P, Davies C, Solmi M, et al. Preventive Treatments for Psychosis: Umbrella Review (Just the Evidence). *Front Psychiatry.* 2019;10. doi:10.3389/fpsy.2019.00764
 107. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of Parents with Bipolar Disorder: A Metaanalysis of Risk for Mental Disorders. *Can J Psychiatry.* 1997;42(6):623-631. doi:10.1177/070674379704200609
 108. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe Mental Disorders in Offspring With 2 Psychiatrically Ill Parents. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):252-257.

doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.1

109. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Psychiatric Disorders in Preschool Offspring of Parents With Bipolar Disorder: The Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):321-330. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09070977
110. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord*. 2014;16(5):493-504. doi:10.1111/bdi.12205
111. Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, Hillegers MHJ. The Dutch Bipolar Offspring Study: 12-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry*. 2013;170(5):542-549. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12030401
112. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016;42(5):1262-1269. doi:10.1093/schbul/sbw003
113. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;171:39-47. doi:10.1016/j.jad.2014.09.016
114. Van Laar M, Van Dorsselaer S, Monshouwer K, De Graaf R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*. 2007;102(8):1251-1260. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01875.x
115. Burns L, Teesson M. Alcohol use disorders comorbid with anxiety, depression and drug use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68(3):299-307. doi:10.1016/S0376-8716(02)00220-X
116. Angst J, Gamma A, Endrass J, et al. Is the association of alcohol use disorders with major depressive disorder a consequence of undiagnosed bipolar-II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(7):452-457. doi:10.1007/s00406-006-0673-3
117. Schepis TS, Hakes JK. Dose-Related Effects for the Precipitation of Psychopathology by Opioid or Tranquilizer/Sedative Nonmedical Prescription Use. *J Addict Med*. 2013;7(1):39-44. doi:10.1097/ADM.0b013e318277e9e5
118. Zeschel E, Bingmann T, Bechdolf A, et al. Temperament and prodromal symptoms prior to first manic/hypomanic episodes: Results from a pilot study. *J Affect Disord*. 2015;173:39-44. doi:10.1016/j.jad.2014.10.031
119. Solmi M, Zaninotto L, Toffanin T, et al. A comparative meta-analysis of TEMPS scores

- across mood disorder patients, their first-degree relatives, healthy controls, and other psychiatric disorders. *J Affect Disord.* 2016;196:32-46. doi:10.1016/j.jad.2016.02.013
120. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z, Alkan M, Akiskal H. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives: a controlled study. *J Affect Disord.* 2005;85(1-2):127-133. doi:10.1016/j.jad.2003.10.013
 121. Akiskal HS. Switching From “Unipolar” to Bipolar II. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(2):114. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950140032004
 122. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(s418):15-19. doi:10.1034/j.1600-0447.108.s418.4.x
 123. Hafeman DM, Merranko J, Axelson D, et al. Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *Am J Psychiatry.* 2016;173(7):695-704. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15040414
 124. Ozgurdal S, van Haren E, Hauser M, et al. Early Mood Swings as Symptoms of the Bipolar Prodrome: Preliminary Results of a Retrospective Analysis. *Psychopathology.* 2009;42(5):337-342. doi:10.1159/000232977
 125. Verdolini N, Menculini G, Perugi G, et al. Sultans of Swing: A Reappraisal of the Intertwined Association Between Affective Lability and Mood Reactivity in a Post Hoc Analysis of the BRIDGE-II-MIX Study. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(2). doi:10.4088/JCP.17m12082
 126. Zeschel E, Correll CU, Haussleiter IS, et al. The bipolar disorder prodrome revisited: Is there a symptomatic pattern? *J Affect Disord.* 2013;151(2):551-560. doi:10.1016/j.jad.2013.06.043
 127. Van Meter AR, Burke C, Youngstrom EA, Faedda GL, Correll CU. The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(7):543-555. doi:10.1016/j.jaac.2016.04.017
 128. Dumlu K, Orhon Z, Özerdem A, Tural Ü, Ulaş H, Tunca Z. Treatment-induced manic switch in the course of unipolar depression can predict bipolarity: Cluster analysis based evidence. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):91-101. doi:10.1016/j.jad.2011.06.019
 129. Strawn JR, Adler CM, McNamara RK, et al. Antidepressant tolerability in anxious and depressed youth at high risk for bipolar disorder: a prospective naturalistic treatment

- study. *Bipolar Disord.* 2014;16(5):523-530. doi:10.1111/bdi.12113
130. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age Effects on Antidepressant-Induced Manic Conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(8):773. doi:10.1001/archpedi.158.8.773
 131. Luft MJ, Lamy M, DelBello MP, McNamara RK, Strawn JR. Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2018;48(2):50-62. doi:10.1016/j.cppeds.2017.12.001
 132. Donfrancesco R, Miano S, Martines F, Ferrante L, Melegari MG, Masi G. Bipolar disorder co-morbidity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2011;186(2-3):333-337. doi:10.1016/j.psychres.2010.07.008
 133. Biederman J, Petty CR, Byrne D, Wong P, Wozniak J, Faraone S V. Risk for switch from unipolar to bipolar disorder in youth with ADHD: A long term prospective controlled study. *J Affect Disord.* 2009;119(1-3):16-21. doi:10.1016/j.jad.2009.02.024
 134. Biederman J, Wozniak J, Tarko L, et al. Re-examining the risk for switch from unipolar to bipolar major depressive disorder in youth with ADHD: A long term prospective longitudinal controlled study. *J Affect Disord.* 2014;152-154:347-351. doi:10.1016/j.jad.2013.09.036
 135. Kovacs M, Pollock M. Bipolar Disorder and Comorbid Conduct Disorder in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(6):715-723. doi:10.1097/00004583-199506000-00011
 136. Biederman J, Faraone S V., Petty C, Martelon M, Woodworth KY, Wozniak J. Further evidence that pediatric-onset bipolar disorder comorbid with ADHD represents a distinct subtype: Results from a large controlled family study. *J Psychiatr Res.* 2013;47(1):15-22. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.002
 137. Kim EY, Miklowitz DJ. Childhood mania, attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder: a critical review of diagnostic dilemmas. *Bipolar Disord.* 2002;4(4):215-225. doi:10.1034/j.1399-5618.2002.01191.x
 138. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal Symptoms Before Onset of Manic-Depressive Disorder Suggested by First Hospital Admission Histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(10):1245-1252. doi:10.1097/00004583-200010000-00011
 139. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

- Disorders, Fourth Edition, Text Revision.* Washington, DC; 2000.
140. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):229-240. doi:10.1016/S0165-0327(01)00437-2
 141. Miskin N, Thesen T, Barr WB, et al. Prefrontal lobe structural integrity and trail making test, part B: converging findings from surface-based cortical thickness and voxel-based lesion symptom analyses. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(3):675-685. doi:10.1007/s11682-015-9455-8
 142. Shaked D, Katzel LI, Seliger SL, et al. Dorsolateral prefrontal cortex volume as a mediator between socioeconomic status and executive function. *Neuropsychology.* 2018;32(8):985-995. doi:10.1037/neu0000484
 143. Panikratova YR, Vlasova RM, Akhutina T V., Korneev AA, Sinitsyn VE, Pechenkova E V. Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of executive functions. *Int J Psychophysiol.* 2020;151:70-79. doi:10.1016/j.ijpsycho.2020.02.013
 144. Pardo J V., Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(1):256-259. doi:10.1073/pnas.87.1.256
 145. Zakzanis KK, Mraz R, Graham SJ. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia.* 2005;43(13):1878-1886. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.013
 146. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016;175(1-3):72-78. doi:10.1016/j.schres.2016.04.018
 147. Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: A review of the literature. *Cogn Neuropsychiatry.* 2013;18(1-2):129-145. doi:10.1080/13546805.2012.724193
 148. Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res.* 2010;123(1):59-63. doi:10.1016/j.schres.2010.07.005
 149. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980-988. doi:10.1097/00004583-199707000-00021

150. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, et al. Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). *Turkish J Psychiatry*. 2019;30(1):42-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170306>.
151. Mayes TL, Bernstein IH, Haley CL, Kennard BD, Emslie GJ. Psychometric Properties of the Children's Depression Rating Scale-Revised in Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(6):513-516. doi:10.1089/cap.2010.0063
152. Güney S, Baykara H, Emiroglu N. Psychometric properties of the Turkish adaptation of the Children's Depression Rating Scale: revised in Turkish adolescents. *Anatol J Psychiatry*. 2018;1. doi:10.5455/apd.292666
153. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
154. Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography (2nd Ed.)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1989.
155. Özusta HŞ. Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin Uyarlama, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Turkish J Psychol*. 1995;10(34):32-44.
156. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Reliability and Validity of Turkish Translation of Young Mania Rating Scale. *Turkish J Psychiatry*. 2002;13(2):107-114. <https://europepmc.org/article/med/12794663>.
157. Shaffer D. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228. doi:10.1001/archpsyc.1983.01790100074010
158. Van Meter A, Guinart D, Bashir A, et al. Bipolar Prodrome Symptom Scale - Abbreviated Screen for Patients: Description and validation. *J Affect Disord*. 2019;249:357-365. doi:10.1016/j.jad.2019.02.040
159. Aydemir Ö, Öztekin S, Akdeniz F. Reliability and Validity Study of the Turkish Version of Bipolar Prodrome Symptom Scale. *Turkish J Psychiatry*. 2018;29(2):116-121. doi:10.5080/u18399
160. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A. Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(3):243-251. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00347.x
161. Youngstrom EA, Gracious BL, Danielson CK, Findling RL, Calabrese J. Toward an

- integration of parent and clinician report on the Young Mania Rating Scale. *J Affect Disord.* 2003;77(2):179-190. doi:10.1016/S0165-0327(02)00108-8
162. Youngstrom E, Meyers O, Demeter C, et al. Comparing diagnostic checklists for pediatric bipolar disorder in academic and community mental health settings. *Bipolar Disord.* 2005;7(6):507-517. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00269.x
 163. Correll CU, Olvet DM, Auther AM, et al. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospicive (BPSS-P): Description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disord.* 2014;16(5):505-522. doi:10.1111/bdi.12209
 164. Pavuluri M, Henry DB, Devineni B, Carbray JA, Birmaher B. Child Mania Rating Scale: Development, Reliability, and Validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(5):550-560. doi:10.1097/01.chi.0000205700.40700.50
 165. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, et al. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. *Turkish J Clin Psychiatry.* 1999;2(2):75-88. https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_2_2_75_88.pdf.
 166. Sánchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(3):438-450. doi:10.1017/S1355617709090626
 167. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: Normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci.* 2009;283(1-2):73-78. doi:10.1016/j.jns.2009.02.313
 168. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B. A Study to Determine the Norms for the Trail Making Test For the Age Range of 20-49 in Turkey. *Turkish J Psychiatry.* 2015;26(3):189-196. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364173>.
 169. Patten SB, Wang JL, Williams JV, et al. Descriptive Epidemiology of Major Depression in Canada. *Can J Psychiatry.* 2006;51(2):84-90. doi:10.1177/070674370605100204
 170. Talati A, Wickramaratne PJ, Keyes KM, Hasin DS, Levin FR, Weissman MM. Smoking and psychopathology increasingly associated in recent birth cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):724-732. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.08.025
 171. Behrendt S, Beesdo-Baum K, Zimmermann P, et al. The role of mental disorders in the risk and speed of transition to alcohol use disorders among community youth. *Psychol Med.* 2011;41(5):1073-1085. doi:10.1017/S0033291710001418

172. Baethge C, Hennen J, Khalsa H-MK, Salvatore P, Tohen M, Baldessarini RJ. Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.* 2008;10(6):738-741. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00575.x
173. Leopold K, Ratzer S, Correll CU, et al. Characteristics, symptomatology and naturalistic treatment in individuals at-risk for bipolar disorders: Baseline results in the first 180 help-seeking individuals assessed at the dresden high-risk project. *J Affect Disord.* 2014;152-154(1):427-433. doi:10.1016/j.jad.2013.10.009
174. Carta MG, Tondo L, Balestrieri M, et al. Sub-threshold depression and antidepressants use in a community sample: searching anxiety and finding bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 2011;11(1):164. doi:10.1186/1471-244X-11-164
175. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *J Affect Disord.* 2013;148(1):129-135. doi:10.1016/j.jad.2012.10.033
176. Reinblatt SP, DosReis S, Walkup JT, Riddle MA. Activation Adverse Events Induced by the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluvoxamine in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(2):119-126. doi:10.1089/cap.2008.040
177. Park KJ, Shon S, Lee HJ, Joo Y, Youngstrom EA, Kim HW. Antidepressant-emergent mood switch in Korean adolescents with mood disorder. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(6):177-185. doi:10.1097/WNF.0000000000000055
178. Uchida M, Serra G, Zayas L, et al. Can manic switches be predicted in pediatric major depression? A systematic literature review. *J Affect Disord.* 2015;172:300-306. doi:10.1016/j.jad.2014.09.046
179. Sani G, Napoletano F, Vöhringer PA, et al. Mixed depression: Clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom.* 2014;83(4):213-221. doi:10.1159/000358808
180. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord.* 2005;85(3):245-258. doi:10.1016/j.jad.2004.12.004
181. Sani G, Vöhringer PA, Barroilhet SA, Koukopoulos AE, Ghaemi SN. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): An International Mood Network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. *J Affect Disord.* 2018;232:9-16. doi:10.1016/j.jad.2018.01.025

182. Sani G, Vöhringer PA, Napoletano F, et al. Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: A validation study. *J Affect Disord.* 2014;164:14-18. doi:10.1016/j.jad.2014.03.054
183. Faedda GL, Marangoni C, Reginaldi D. Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopoulos' criteria. *J Affect Disord.* 2015;176:18-23. doi:10.1016/j.jad.2015.01.053
184. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(s433):50-57. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00963.x
185. Diler RS, Goldstein TR, Hafeman D, et al. Characteristics of depression among offspring at high and low familial risk of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2017;19(5):344-352. doi:10.1111/bdi.12508
186. Rihmer A, Gonda X, Balazs J, Faludi G. The importance of depressive mixed states in suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2008;10(1):45-49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771019>.
187. Hafeman DM, Merranko J, Axelson D, et al. Toward the definition of a bipolar prodrome: Dimensional predictors of bipolar spectrum disorders in at-risk youths. *Am J Psychiatry.* 2016;173(7):695-704. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15040414
188. Conus P, Ward J, Lucas N, et al. Characterisation of the prodrome to a first episode of psychotic mania: Results of a retrospective study. *J Affect Disord.* 2010;124(3):341-345. doi:10.1016/j.jad.2009.12.021
189. Goes FS, Sadler B, Toolan J, et al. Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):901-906. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00460.x
190. Yamasaki S, Usami S, Sasaki R, et al. The association between changes in depression/anxiety and trajectories of psychotic-like experiences over a year in adolescence. *Schizophr Res.* 2018;195:149-153. doi:10.1016/j.schres.2017.10.019
191. Kırılı U, Binbay T, Drukker M, et al. Psychotic experiences and mood episodes predict each other bidirectionally: a 6-year follow-up study in a community-based population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(3):331-341. doi:10.1007/s00127-018-1641-8
192. Varghese D, Scott J, Welham J, et al. Psychotic-Like Experiences in Major Depression and Anxiety Disorders: A Population-Based Survey in Young Adults. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):389-393. doi:10.1093/schbul/sbp083

193. Lundy SM, Silva GE, Kaemingk KL, Goodwin JL, Quan SF. Cognitive Functioning and Academic Performance in Elementary School Children with Anxious/Depressed and Withdrawn Symptoms. *Open Pediatr Med Journal*. 2010;4(1):1-9. doi:10.2174/1874309901004010001
194. Cotrena C, Damiani Branco L, Ponsoni A, Milman Shansis F, Paz Fonseca R. Neuropsychological Clustering in Bipolar and Major Depressive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(7):584-593. doi:10.1017/S1355617717000418
195. Brooks BL, Iverson GL, Sherman EMS, Roberge M-C. Identifying Cognitive Problems in Children and Adolescents with Depression Using Computerized Neuropsychological Testing. *Appl Neuropsychol*. 2010;17(1):37-43. doi:10.1080/09084280903526083
196. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013;30(6):515-527. doi:10.1002/da.22063
197. Gualtieri CT, Morgan DW. The Frequency of Cognitive Impairment in Patients With Anxiety, Depression, and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1122-1130. doi:10.4088/JCP.v69n0712
198. Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord*. 2008;10(4):479-494. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00591.x
199. Henin A, Mick E, Biederman J, et al. Is Psychopharmacologic Treatment Associated With Neuropsychological Deficits in Bipolar Youth? *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1178-1185. doi:10.4088/JCP.08m04696
200. Pavuluri MN, Passarotti AM, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Enhanced working and verbal memory after lamotrigine treatment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12(2):213-220. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00792.x
201. Korte KB, Horner MD, Windham WK. The Trail Making Test, Part B: Cognitive Flexibility or Ability to Maintain Set? *Appl Neuropsychol*. 2002;9(2):106-109. doi:10.1207/S15324826AN0902_5

11.EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

EK-2: Sosyodemografik Veri Formu

EK-3: Durumluluk Kaygı Envanteri (STAI TX-I)

EK-4: Sürekli Kaygı Envanteri (STAI TX-II)

EK-5: Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

EK-6: Çocuklar için Genel Derecelendirme Ölçeği (CGAS)

EK-7: Bipolar Prodorm Belirti Ölçeği – Kısaltılmış Tarama – Hasta Formu (BPBÖ– KT–H)

EK-8: Young Mani Derecelendirme Ölçeği – Ebeveyn Formu (YMDÖ-E)

EK-9: Çocuk Mani Derecelendirme Ölçeği (ÇMDÖ)

EK-10: İz Sürme Testi A Formu

EK-11: İz Sürme Testi B Formu

EK-12: Çalışmanın Etik Kurul Onay Formu

EK-1

EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bipolar Bozukluk, kişinin yaşamı boyunca devam eden, mutsuzluk, hüznün, depresyon dönemleri ve mani olarak adlandırılan enerji artışı, konuşkanlık, aşırı neşe, uyuyamama, dikkatini odaklayamama dönemleri bulunan tekrarlayıcı ve uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren bir ruh sağlığı problemidir. Son yıllarda Bipolar Bozukluk riskini saptamak amacıyla erken tanınmanın ve ergenlik dönemindeki belirtilerinin saptanmasının önemi artmaktadır. Bipolar Bozukluk riski olan çocuk ve ergenleri daha iyi saptamak ve belirtilerini daha iyi anlamak amacıyla, bu çalışmada depresyonu olan ergenlerde Bipolar Bozukluk riski taşıyan özelliklerin saptanması ve incelenmesi amaçlanmıştır. Öncelikle çocuğunuzla ruhsal durumunu gözden geçirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşmeler, beyin işlem yapmasını ölçen nöropsikolojik testler yapılacak ve bazı ölçekler doldurması istenecektir. Bu bağlamda çocuğunuza, sosyodemografik özelliklerine, varsa hastalık geçmişine, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öyküsüne, tıbbi hastalık öyküsüne ve varsa önceki tedavilere yönelik sorular sorulacaktır. Öncelikle çocuğunuzla ruhsal durumunu gözden geçirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşmeler ve beyin işlem yapmasını ölçen nöropsikolojik testler yapılacak, bazı ölçekler doldurması istenecektir. Bu çalışma nedeniyle çocuğunuzun tedavisi ya da izlenme programı değişmeyecektir. Çocuğunuz herhangi bir tıbbi ya da deneysel bir girişim uygulanmayacaktır. Bu çalışmada hayati risk oluşturacak bir uygulama bulunmamaktadır. Bu çalışma çocuğunuz açısından rutin bir klinik görüşme ya da günlük yaşantısında olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkın sahipsiniz. Katılmamanız size ve çocuğunuza verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir. Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız gizli kalacaktır. Çalışmada elde edilen veriler, çalışma sürecinde gerek görüldüğü takdirde araştırma kapsamında farklı istatistiksel karşılaştırmalar için kullanılabilir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında çocuğunuzun ismi kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Çağatay Ermiş ile aşağıdaki adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı / İzmir

Telefon: 0232 4123580

Katılımınız öncelikle çocuğunuzun tıbbi riskleri ve durumu hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla çocuğunuzla aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz. Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının Veli/Vasisi adı/soyadı Tarih/İmza

Araştırmacının adı/soyadı Tarih/İmza

Dr. Çağatay Ermiş

Tanıklık eden kişinin adı/soyadı Tarih/İmza

ÇOCUK VE ERGENLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bipolar Bozukluk kişinin yaşamı boyunca devam eden, mutsuzluk, hüznün, depresyon dönemleri ve mani olarak adlandırılan enerji artışı, konuşkanlık, aşırı neşe, uyuyamama, dikkatini odaklayamama dönemleri bulunan tekrarlayıcı ve uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren bir ruh sağlığı problemidir. Son yıllarda Bipolar Bozukluk riskini saptamak amacıyla erken tanınmanın ve ergenlik dönemindeki belirtilerinin saptanmasının önemi artmaktadır. Bipolar Bozukluk riski olan çocuk ve ergenleri daha iyi saptamak ve belirtilerini daha iyi anlamak amacıyla, bu çalışmada depresyonu olan ergenlerde bipolar riski taşıyan özelliklerin saptanması ve incelenmesi amaçlanmıştır. Öncelikle sizinle ruhsal durumunuzu gözden geçirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşmeler, beynin işlem yapmasını ölçen nöropsikolojik testler yapılacak ve bazı ölçekler doldurmanızı istenecektir. Bu bağlamda size, sosyodemografik özellikleriniz, varsa hastalık geçmişi, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öykünüz, tıbbi hastalık öykünüz ve varsa önceki tedavilerinize yönelik sorular sorulacaktır.

Bu çalışma nedeniyle tedaviniz ya da izlenme programınız değişmeyecektir. Katılımcılara herhangi bir tıbbi ya da deneysel bir girişim uygulanmayacaktır. Bu çalışmada hayati risk oluşturacak bir uygulama bulunmamaktadır. Bu çalışma sizin açısından rutin bir klinik görüşme ya da günlük yaşantınızda olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir. Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız gizli kalacaktır. Çalışmada elde edilen veriler, çalışma sürecinde gerek görüldüğü takdirde araştırma kapsamında farklı istatistiksel karşılaştırmalar için kullanılabilir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Çağatay Ermiş ile aşağıdaki adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Telefon: 0232 4123580

Katılımınız öncelikle tıbbi riskleriniz ve durumunuz hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla sizinle aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz. Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırmaya ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının adı/soyadı Tarih/İmza

Araştırmacının adı/soyadı Tarih/İmza

Dr. Çağatay Ermiş

Katılımcının Veli/Vasisi adı/soyadı Tarih/İmza

Tanıklık eden kişinin adı/soyadı Tarih/İmza

EK-2

Uygulayıcı:

Tarih:

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU:

Adınız Soyadınız:

İletişim için telefon numaraları:

1)

2)

3)

Doğum Tarihiniz:

Cinsiyetiniz:

1) Kız 2) Erkek

Okul Durumunuz:

1)İlkokul 2) Ortaokul 3)Lise 4)Açık Lise 5)Devamsız

Okul Başarınız:

1) İyi 2) Kötü

Arkadaş ilişkileriniz nasıl?

1)İyi 2) Kötü

Sosyal Güvenceniz:

1)Var 2)Yok

Ailenizin Gelir Durumu:

Nerede Yaşıyorsunuz:

Boyunuz:

Kilonuz:

Kimlerle Yaşıyorsunuz:

1)Anne veya baba ile 2)Diğer(belirtiniz):

Anne ve Babanız:

1)Birlikte 2)Boşanmış 3) Boşanmamış ama ayrı yaşıyor 4) Anne vefat etmiş 5)Baba vefat etmiş

Annenizin yaşı:

Babanızın yaşı:

Anneniz çalışıyor mu:

1)Çalışıyor 2) Çalışmıyor 3) Emekli

Babanız çalışıyor mu:

1)Çalışıyor 2) Çalışmıyor 3) Emekli

Annenizin eğitim durumu:

1)Okur yazar değil 2) Okur yazar 3) ilkokul 4)Ortaokul 5)Lise 6) Üniversite

Babanızın eğitim durumu:

1)Okur yazar değil 2) Okur yazar 3) ilkokul 4)Ortaokul 5)Lise 6) Üniversite

Sigara Kullanımı:

1)Var 2)Yok

Alkol Kullanımı

1)Var 2)Yok

İntihar düşünceleriniz var mı:

1)Var 2)Yok

Daha önce intihar girişiminiz oldu mu:

1)Var 2)Yok

Kullandığınız ilaç var mı:

1)

2)

3)

Ailede ruhsal hastalığı olan var mı:

1)

2)

Daha önce psikiyatri servisine yatışınız oldu mu:

1)Evet

2)Hayır

Daha önce ruhsal veya fiziksel bir travma yaşadınız mı:

1)Evet

2)Hayır

Yapılandırılmış görüşme sonucu saptanan psikiyatrik tanılar:

1)

2)

3)

Depresif Dönem Sayısı:

İlk Depresif Dönem Tarihi:

Son Depresif Dönem Tarihi:

Son Depresif Dönemin Başladığı Tarih:

Son Depresif Dönemin Süresi:

Eşlik Eden Diğer Belirtiler (Ruhsal değerlendirme sonunda görüşmeyi yapan araştırmacı tarafından kaydedilecektir):

STAI FORM TX-1

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakınım.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sınırlarım gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklere endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sınırlarımın çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

Durumluk Kaygı Puanı:

EK-4

STAI FORM TX-2

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yoruluyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlarım.	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kayırırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hâkim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlülerin yenemeyeceğim kadar birliğini hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutuyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alır ve etkilendirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi güvende hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sakatlık ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüznü hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırılganlığına öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

Sürekli Kaygı Puanı:

EK-5

1	YÜKSELMIŞ DUYGUDURUM	0.Yok 1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselabilen 2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik; kendine güven; neçelik hali 3. Yükselmiş; yersiz şakacılık 4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme
2	HAREKET VE ENERJİ ARTIŞI	0.Yok 1. Kendini enerjik hissetme 2. Canlılık; jestlerde artış 3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk 4. Ekstasyon; sürekli ve yatıştırılmayan hiperaktivite
3	CİNSEL İLGİ	0. Artma yok 1. Hafif ya da olası artış 2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlanması 3. Cinsel içerikli konuşma; cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma; kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi 4. Hastalara, tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik ahenk cinsel eylem
4	UYKU	0. Uyku azalma tanımlanıyor 1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısılmıştır 2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısılmıştır 3. Uyku ihtiyacının azaldığına belirtiyor 4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor
5	İRİTABİLİTE	0. Yok 2. Kendini artmış belirtiyor 4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite; son zamanlarda giderek artan öfke veya kızgınlık atakları 6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl; kısa ve ters yanıtlar veriyor 8. Düşmanca; iğbirliğine girmiyor; görüşme yapmak olanaksız
6	KONUŞMA HIZI VE MİKTARI	0. Artma yok 2. Kendini konuşkan hissediyor 4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma; gereksiz sözler ve laf kalabalığı 6. Basıkla; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma 8. Basıçlı; durdurulamayan; sürekli konuşma
7	DÜŞÜNCE YAPISI BOZUKLUĞU	0.Yok 1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış 2. Çelinebilir; amaca yönelimleme, sık sık konu değişimine, düşüncelerin yarıması 3. Fikir açışması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaçlı konuşma; ekolali 4. Dilsizlik; iletişim olanaksız
8	DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	0. Normal 2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar 4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar 6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alımla fikirleri 8. Sızılar; varsanılar
9	YIKICI – SALDIRGAN DAVRANIŞ	0. Yok; iğbirliğine yakın 2. Alaycı, küptürme; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor 4. Tehdide varacak derecede talepkar 6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç 8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız
10	DIŞ GÖRÜNÜM	0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım 1. Hafif derece dağınıklık 2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması 3. Dağınıklık, açık saçık giyim, gösterişli makyaj 4. Darnadağınıklık, süslü, naholet 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 olası riskli değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor 4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-6

COCUKLAR İÇİN GENEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Ara değerler kullanın (örn: 35, 58, 62). Tedavi ve sonlanımı dikkate almadan o sıradaki işlevselliği ölçün. Aşağıdaki örnekler yalnızca yol göstermek amacıyla verilmiştir, değerlendirme yapılırken aynı koşulların bulunması gerekli değildir.

- 100-91 Bütün alanlarda çok iyi işlevsellik (evde, okulda ve akran ilişkilerinde); çok çeşitli etkinliklerde bulunur ve bir çok ilgi alanı vardır (hobiler, okul dışındaki etkinliklere katılma ya da izcilik gibi bir organizasyonun içinde yer alma); sevilir, güvenlidir; "sıradan" kaygılar hiç bir zaman kontrol dışına çıkmaz; okulda iyidir; herhangi bir belirti yoktur.
- 90-81 Bütün alanlarda iyi işlevsellik; evde, okulda ve yaşatları ile ilişkileri güvenlidir; geçici zorluklar olabilir ve "sıradan" kaygılar nadiren kontrol dışına çıkabilir (önemli bir sınavı olduğunda hafif kaygılanma, nadiren kardeşlerine, ana babasına ya da yaşatlarına karşı yaşanan öfke patlamaları).
- 80-71 Evde, okulda ya da yaşat ilişkilerinde işlevsellikte yalnızca hafif bir bozulma; zorlu yaşam olayları (anne baba ayrılığı, ölüm, kardeş doğumu) karşısında hafif bir duygusal sıkıntı ya da davranışlarda bir miktar bozulma görülebilir; ancak bunlar kısa sürelidir ve işlevsellikteki engellenme geçicidir; bu çocuklar başkaları için yalnızca çok az rahatsız edicidir ve onları iyi tanıyan kişiler tarafından sorunlu olarak düşünülmezler.
- 70-61 Bir alanda bir miktar zorluk fakat genelde işlevselliği oldukça iyidir (nadiren okulu asma, önemsiz hırsızlıklar gibi tek tük antisosyal davranışlar; okul ödevlerinde süregen hafif zorluklar; kısa süreli duygudurum değişimleri; belirgin kaçınma davranışına yol açmayan korku ve kaygılar; kendinden emin olmama); anlamlı bazı kişiler arası ilişkileri vardır; çocuğu iyi tanımayan bir çok kişi onda bir sorun olduğunu düşünmese de iyi tanıyanlar bu sorunları ciddiye alabilir.
- 60-51 Yer yer bozulmalarla giden değişken işlevsellik ya da sosyal alanların hepsinde olmasa da bir çoğunda belirtilerin olması; çocuğun işlevselliğini bozan bir ortamda ya da zamanda değerlendirme yapan için işlevsellikteki bozulma açıktır ama çocuğu diğer ortamlarda gözleyenler bunu fark etmezler.
- 50-41 Çoğu sosyal alanda işlevsellikte orta düzeyde bir engellenme ya da bir alandaki işlevsellikte ciddi bozulma (intihar düşünceleri, okul reddi ve diğer kaygı biçimleri, obsesif ritüeller, majör konversiyon belirtileri, sık anksiyete atakları, zayıf ya da yetersiz sosyal beceriler, anlamlı sosyal ilişkinin bir miktar korunması ile birlikte sık saldırgan ya da antisosyal davranış dönemleri).
- 40-31 Bir çok alandaki işlevsellikte belirgin bozulma vardır ve bu alanların birinde işlevsel değildir; okulda, evde, yaşat ilişkilerinde ya da topluluk içinde belirgin bir bozulma vardır (Örn: belli bir tehdit olmaksızın süren saldırganlık, belirgin sosyal içine kapanma ve duygulanım ya da düşünce bozukluğu nedeniyle davranışlarda izolasyon, ölüm niyetiyle olduğu açık intihar girişimlerinde bulunma); bu çocukların özel eğitim koşullarında okutulmasına, hastaneye yatırılmasına ya da okuldan alınmasına (bu durum bu kategoride yer alması için yeterli bir koşul değildir) gerek olabilir.
- 30-21 İşlevselliğinin hemen her alanında engelli (Örn: sosyal etkinliklere katılmadan bütün gününü evde, kurumda ya da yatağında geçirir; gerçeği değerlendirmesinde ya da iletişimde ciddi bozulma vardır, bazen enkoheran ve uygunsuz davranır).
- 20-11 Başkalarına ya da kendine zarar (Örn: sıklıkla saldırgan olma, yineleyen intihar girişimlerinin olması) vermesini önlemek için belirgin bir düzeyde yardıma gereksinim duyma; kişisel bakımını sürdürme ya da iletişimin tüm boyutlarında ciddi yetersizlik (Örn: sözel iletişim ve jestleri kullanmada ciddi sorunlar, belirgin sosyal kapalılık, stupor) nedeniyle yardıma gereksinim duyar.
- 10-1 Sürekli denetim gereklidir (24 saat bakım); şiddetli saldırganlık ya da kendine zarar verici davranışlar vardır; gerçeği değerlendirmede, iletişimde, öz bakım becerilerinde duygulanım ve bilişsel alanlarda ciddi bozulma gözlenir.

Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği (Children's Global Assessment Scale) yetişkinler için genel değerlendirme ölçeğinden (Global Assessment Scale for Adults) uyarlanmıştır (Shaffer, D., Gould, M., Brasic, J., Ambrosini, P., Fischer, P., Bird, H., Aluwahlia, S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry, 1983, 40:1228-1231).

EK-7

Bipolar Prodrom Belirti Ölçeği – Kısaltılmış Tarama – Hasta

Hasta:

Tarih:

Değerlendirme No:

Aşağıdaki tarama bireysel yaşantılarınızla ilgili ilişkili olan veya olmayan ifadeler içermektedir. Bu yaşantıların varlığı ve etkisi kadar ne sıklıkta ortaya çıktıklarını da sormaktayız. Lütfen son bir yılı dikkate alın.

Geçtiğimiz yıl içinde:	Şiddet: Yaşantınız günlük faaliyetleriniz üzerine olumlu ya da olumsuz ne kadar etki yaptı?						Sıklık: Geçtiğimiz yıl içinde yaşantı ne sıklıkta ortaya çıktı?					
Lütfen her ifadeyi dikkatle okuyun ve geçtiğimiz yıl içinde yaşantınıza en iyi uyan yanıtı daire içine alın. Lütfen bu anketin tüm bölümlerini doldurun.	Hiç	Evet, ama etki yok	Evet, çok az etki	Evet, biraz etki	Evet, çok etki	Evet, aşırı etki	Hiç	Yılda birkaç kez	Yaklaşık ayda bir	Yaklaşık haftada bir	Yaklaşık zamanın yarısında	Hemen her zaman
1. Kendimi alışılmamış biçimde şen, aşırı mutlu, ya da her şeyin tepesinde gibi; ya da gerçekten gülünç veya enayi gibi hissediyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
2. Kendimi özellikle aksi, ters veya asabi, ya da kolayca kızan veya insanlara patlayan biri gibi hissediyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
3. Kendimi başkalarından daha iyi, ya da özellikle kabiliyetli veya yetenekli hissediyordum, ya da aşırı iddialı planlar yapıyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
4. Normalden çok daha az uykuya gereksinim duyduğum ama yine de tam dinlenmiş ve enerjik hissettiğim zamanlar oluyordu (yani gündüz uykusuna gereksinim duymadım ya da ertesi akşam daha erken saatte yatmadım)?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
5. Özellikle konuşkan, çok hızlı veya yüksek sesle konuşan biri oluyordum, ya da konuşmamı bölmek bile zor oluyordu.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
6. Aklıma alışılmamış biçimde kolaylıkla ve hızla fikirler gelip gidiyordu ki konudan konuya atlıyordum veya düşünceler kafamda yaşıyordu.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
7. Çevremdekiler tarafından alışılmamış biçimde dikkatim dağılıyordu, ya da dikkat dağınıklığına bağlı olarak her zaman yaptığım görevleri tamamlamakta daha fazla zamana ihtiyacım oluyordu.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
8. Kendimi alışılmamış biçimde enerjik ya da hevesli hissediyordum, işleri daha kolaylıkla ve hızla hallediyordum ya da normale göre daha fazla faaliyete katılıyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
9. Kendimi alışılmamış biçimde huzursuz veya kıpır kıpır hissediyordum, rahat biçimde oturamıyordum, ya da gezinme ihtiyacı oluyordu.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
10. Ya olasılıkla tehlikeli olabilecek şeyler yapma dürtüsü hissediyordum ya da riskli faaliyetlere dahil oluyordum veya bilerek içinde yer alıyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
11. Ruh halimde (mutlu, üzgün veya kızgın) bir andan veya bir günden diğerine büyük oranda değişme hissediyordum, ya da belirgin bir neden olmadığı halde ruh halim iniş çıkış gösteriyordu.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
12. Kendimi daha sosyal veya sevimli hissediyordum, arkadaşlarımla telefon veya internet yoluyla daha fazla iletişim kuruyordum ya da alışılmıştan daha baştan çıkarıcı hissediyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
13. Alışılmıştan daha renkli, sıra dışı giyiniyordum ya da daha fazla makyaj yapıyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
14. Alışılmışa göre fark edilir biçimde daha yaratıcı hissediyordum, ya da yaratıcı faaliyetler (örneğin yazma, resim çizme, resim yapma, şarkı söyleme, tiyatro oynama) ile ilişkili üretim ya da etkinliklerde alışılmamış derecede yüksek düzey gösteriyordum.	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5

EK-8

Hastanın adı soyadı:

Yaşı:

Dosya No:

Kaç yıldır tedavi alıyor:

Kullandığı ilaç ve doz:

Testi dolduran anne/babın adı soyadı:

YOUNG MANI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-ANNE/BABA FORMU

Testi doldururken çocuğunuzun her zamankinden daha farklı olduğu dönemlere odaklanınız. Bu farklı olduğu dönem, 1 gün, 1 hafta, 1 ay, 1 yıl öncesine göre farklılık-değişime olabileceği gibi, gün içi en az 4 saat kadar süren farklılıklar/değişkenlikler de olabilir. Eğer çocuğunuz ilaç kullanıyorsa ilaç almadığı dönemlere ve sonlarının daha yoğun yaşandığı dönemlere odaklanınız.

1) Yükselmiş-Kabarmış Duygudurum

(Duygudurum: kişinin kendini nasıl hissettiğini tanımlar. Keyiflilik dönemlerinde "üstük-çöküktü", nese-ofke dönemlerinde "yükselmiş-kabarmış" olarak algılanır)

Çocuğunuzun duygudurumu her zamankinden daha mı yüksek / kabarmıştır ?

0.Hayır

1.Hafifçe ya da olası yükselme

2.Belirgin yükselme hissi- konu ile uyumlu iyimserlik, kendine güven; nesnelerle hali

3.Yükselmiş ancak konu ile ilgisiz espriler, yersiz sakacılık

4.Asiri keyifli-ofkeli; yersiz kahkahalar-sarkı söyleme-sesler çıkarma

2) Hareket ve enerji artışı

Çocuğunuzun enerji düzeyi ya da hareket düzeyi (motor aktivitesi) her zamankinden daha mı fazladır?

0.Hayır

1.Hafifçe ya da olası artış

2.Canlılık; artmış jestler (beden kullanımı)

3.Artmış enerji

4.Taskinlik (eksitasyon); sürekli ve yatıştırılmayan asiri hareketlilik (hiperaktivite)

3) Cinsel ilgi

Çocuğunuz cinsel konulara her zamankinden daha mı fazla ilgi gösteriyor?

0.Hayır

1.Hafif ya da olası artış

2.Yeri (konu) geldiğinde belirgin artış

3.Kendiliğinden cinsel içerikli konuşma, her zamankinden daha fazla ayrıntı verme

4.Cinsel söylemi açıkça yapmak-baskalarına ya da kendine uygunsuz dokunma

4) Uyku

Son dönemlerde çocuğunuzun uykusu azaldı mı?

0.Hayır

1.Uyku stresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2.Uyku stresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3.Uyku ihtiyacının azalmış ve günde 4 saatten azı uymuştur

4.Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor, ama 1 ya da daha fazla gece uyumamıştır

5) İritabilite (huzursuzluk-gerginlik)

Çocuğunuz huzursuz-gergin (irritabl) görüntüyor mu?

0.Her zamankinden farklı değil

2.Daha huzursuz (mizmin) ve aksı

4.Gün içinde bir çok zaman ortaya çıkan gerginlik, son zamanlarda aile içinde, okulda, veya arkadaşlara karşı ofke (kırgınlık) atakları

6.Sıklıkla gergin; kaba davranışa ya da kendi içine kapanmaya varan oranda

8.Neredeyse her zaman dumanca, iştirliğine girmeyen biçimde

6) Konuşma (hızı ve miktarı) Çocugunuz her zamankinden daha hızlı ya da daha fazla konuşuyor mu? 0. Değişme yok 2. Daha konuşkan görünüyor 4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma 6. Durdurulması zor, miktarı ve hızı artmış konuşma 8. Durdurulması imkansız, sürekli konuşma
7) Dil-Düşünce Sorunları Çocugunuzun düşünme biçiminde son dönemlerde değişim oldu mu? 0. Yok 1. Hızlı düşünme, dikkatinde hafif azalma, konu etrafında (konuya gilemeden) konuşma 2. Dikkati çabuk dağılır; konuya yönelim; sık sık konu değişimi; düşüncelerin yarımması 3. Konuşmasını takip etmek güç, bir düşünceden diğerine gidiyor, konular ilişkili değil, uyaklı Ya da tekrarlama kelimelerle konuşuyor 4. Anlaşılır değil, söylediklerinden bir şey anlaşılıyor
8) Düşünce içeriği Çocugunuz her zamankinden daha farklı şeyler hakkında mı konuşuyor? 0. Hayır 2. Yeni ilgi alanları ve planları var 4. Özel projeleri; ailesi dini uğraşları ya da Tanrı ile ilgilenmesi var 6. Kendi hakkında daha fazla düşünüyor, özel güçleri olduğuna inanıyor, özel mesajlar aldığına inanıyor 8. Gerçek olmayan sesler duyuyor, başkasının algılamadığı kokular algılıyor, garip hisler duyuyor, gerçek olmayan inanışları var
9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış Çocugunuz her zamankinden daha yıkıcı ya da saldırgan mı? 0. Yok, istikrarlı ya da yavaş 2. Alaycı, sesini yükseltir, savunmacı tutum içinde 4. Tehditte varacak derecede talepkar (istekleri var) 6. Aileden birini veya öğretmeni tehdit etti; bağırıyor, eşyaları/mobilyaları tahminliyor, duvara vuruyor 8. Aileden birine, öğretmene veya bir arkadaşına saldırdı; eşyalara zarar verdi; şiddet olmadan . . . anlaşılabilir konuşmak imkansız
10) Dis görünümleri Çocugunuzun kendi dis görünümlerine olan ilgisi son dönemlerde değişti mi? 0. Hayır. 1. Giyimine gösterdiği ilgi her zamankinden bir miktar daha fazla/daha az 2. Yıkamayı ya da elbise değiştirmeyi önemseniyor, ya da günde 3 kereden daha fazla elbise . . . değiştirir 3. Çok pasaklı; giyinmeyi tamamlamak için yardım alması gerekir; ailesi makyaj yapar ya da . . . uyumunu giyinir 4. Uygun şekilde giyinmeyi reddeder; garip bir tarzda giyinir
11) İçgörü Çocugunuz bu dönemde yardıma ihtiyacı olduğunu düşünüyor mu? 0. Evet, güçlükleri kabul ediyor ve tedavi istiyor 1. Bir şeylerin yanlış olduğuna inanıyor 2. Davranışlarında değişim gerektiğini kabul ediyor, ancak . . . Yardım almamayı reddediyor 3. Davranışlarının değişmesi istiyor, ancak yardım almamayı reddediyor 4. Herhangi bir davranış/düşünce değişikliği olduğunu reddediyor

Çocuk Dili ve Dil, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 2681, 2682, 2683, 2684, 2685, 2686, 2687, 2688, 2689, 2690, 2691, 2692, 2693, 2694, 2695, 2696, 2697, 2698, 2699, 2700, 2701, 2702, 2703, 2704, 2705, 2706, 2707, 2708, 2709, 2710, 2711, 2712, 2713, 2714, 2715, 2716, 2717, 2718, 2719, 2720, 2721, 2722, 2723, 2724, 2725, 2726, 2727, 2728, 2729, 2730, 2731, 2732, 2733, 2734, 2735, 2736, 2737, 2738, 2739, 2740, 2741, 2742, 2743, 2744, 2745, 2746, 2747, 2748, 2749, 2750, 2751, 2752, 2753, 2754, 2755, 2756, 2757, 2758, 2759, 2760, 2761, 2762, 2763, 2764, 2765, 2766, 2767, 2768, 2769, 2770, 2771, 2772, 2773, 2774, 2775, 2776, 2777, 2778, 2779, 2780, 2781, 2782, 2783, 2784, 2785, 2786, 2787, 2788, 2789, 2790, 2791, 2792, 2793, 2794, 2795, 2796, 2797, 2798, 2799, 2800, 2801, 2802, 2803, 2804, 2805, 2806, 2807, 2808, 2809, 2810, 2811, 2812, 2813, 2814, 2815, 2816, 2817, 2818, 2819, 2820, 2821, 2822, 2823, 2824, 2825, 2826, 2827, 2828, 2829, 2830, 2831, 2832, 2833, 2834, 2835, 2836, 2837, 2838, 2839, 2840, 2841, 2842, 2843, 2844, 2845, 2846, 2847, 2848, 2849, 2850, 2851, 2852, 2853, 2854, 2855, 2856, 2857, 2858, 2859, 2860, 2861, 2862, 2863, 2864, 2865, 2866, 2867, 2868, 2869, 2870, 2871, 2872, 2873, 2874, 2875, 2876, 2877, 2878, 2879, 2880, 2881, 2882, 2883, 2884, 2885, 2886, 2887, 2888, 2889, 2890, 2891, 2892, 2893, 2894, 2895, 2896, 2897, 2898, 2899, 2900, 2901, 2902, 2903, 2904, 2905, 2906, 2907, 2908, 2909, 2910, 2911, 2912, 2913, 2914, 2915, 2916, 2917, 2918, 2919, 2920, 2921, 2922, 2923, 2924, 2925, 2926, 2927, 2928, 2929, 2930, 2931, 2932, 2933, 2934, 2935, 2936, 2937, 2938, 2939, 2940, 2941, 2942, 2943, 2944, 2945, 2946, 2947, 2948, 2949, 2950, 2951, 2952, 2953, 2954, 2955, 2956, 2957, 2958, 2959, 2960, 2961, 2962, 2963, 2964, 2965, 2966, 2967, 2968, 2969, 2970, 2971, 2972, 2973, 2974, 2975, 2976, 2977, 2978, 2979, 2980, 2981, 2982, 2983, 2984, 2985, 2986, 2987, 2988, 2989, 2990, 2991, 2992, 2993, 2994, 2995, 2996, 2997, 2998, 2999, 3000, 3001, 3002, 3003, 3004, 3005, 3006, 3007, 3008, 3009, 3010, 3011, 3012, 3013, 3014, 3015, 3016, 3017, 3018, 3019, 3020, 3021, 3022, 3023, 3024, 3025, 3026, 3027, 3028, 3029, 3030, 3031, 3032, 3033, 3034, 3035, 3036, 3037, 3038, 3039, 3040, 3041, 3042, 3043, 3044, 3045, 3046, 3047, 3048, 3049, 3050, 3051, 3052, 3053, 3054, 3055, 3056, 3057, 3058, 3059, 3060, 3061, 3062, 3063, 3064, 3065, 3066, 3067, 3068, 3069, 3070, 3071, 3072, 3073, 3074, 3075, 3076, 3077, 3078, 3079, 3080, 3081, 3082, 3083, 3084, 3085, 3086, 3087, 3088, 3089, 3090, 3091, 3092, 3093, 3094, 3095, 3096, 3097, 3098, 3099, 3100, 3101, 3102, 3103, 3104, 3105, 3106, 3107, 3108, 3109, 3110, 3111, 3112, 3113, 3114, 3115, 3116, 3117, 3118, 3119, 3120, 3121, 3122, 3123, 3124, 3125, 3126, 3127, 3128, 3129, 3130, 3131, 3132, 3133, 3134, 3135, 3136, 3137, 3138, 3139, 3140, 3141, 3142, 3143, 3144, 3145, 3146, 3147, 3148, 3149, 3150, 3151, 3152, 3153, 3154, 3155, 3156, 3157, 3158, 3159, 3160, 3161, 3162, 3163, 3164, 3165, 3166, 3167, 3168, 3169, 3170, 3171, 3172, 3173, 3174, 3175, 3176, 3177, 3178, 3179, 3180, 3181, 3182, 3183, 3184, 3185, 3186, 3187, 3188, 3189, 3190, 3191, 3192, 3193, 3194, 3195, 3196, 3197, 3198, 3199, 3200, 3201, 3202, 3203, 3204, 3205, 3206, 3207, 3208, 3209, 3210, 3211, 3212, 3213, 3214, 3215, 3216, 3217, 3218, 3219, 3220, 3221, 3222, 3223, 3224, 3225, 3226, 3227, 3228, 3229, 3230, 3231, 3232, 3233, 3234, 3235, 3236, 3237, 3238, 3239, 3240, 3241, 3242, 3243, 3244, 3245, 3246, 3247, 3248, 3249, 3250, 3251, 3252, 3253, 3254, 3255, 3256, 3257, 3258, 3259, 3260, 3261, 3262, 3263, 3264, 3265, 3266, 3267, 3268, 3269, 3270, 3271, 3272, 3273, 3274, 3275, 3276, 3277, 3278, 3279, 3280, 3281, 3282, 3283, 3284, 3285, 3286, 3287, 3288, 3289, 3290, 3291, 3292, 3293, 3294, 3295, 3296, 3297, 3298, 3299, 3300, 3301, 3302, 3303, 3304, 3305, 3306, 3307, 3308, 3309, 3310, 3311, 3312, 3313, 3314, 3315, 3316, 3317, 3318, 3319, 3320, 3321, 3322, 3323, 3324, 3325, 3326, 3327, 3328, 3329, 3330, 3331, 3332, 3333, 3334, 3335, 3336, 3337, 3338, 3339, 3340, 3341, 3342, 3343, 3344, 3345, 3346, 3347, 3348, 3349, 3350, 3351, 3352, 3353, 3354, 3355, 3356, 3357, 3358, 3359, 3360, 3361, 3362, 3363, 3364, 3365, 3366, 3367, 3368, 3369, 3370, 3371, 3372, 3373, 3374, 3375, 3376, 3377, 3378, 3379, 3380, 3381, 3382, 3383, 3384, 3385, 3386, 3387, 3388, 3389, 3390, 3391, 3392, 3393, 3394, 3395, 3396, 3397, 3398, 3399, 3400, 3401, 3402, 3403, 3404, 3405, 3406, 3407, 3408, 3409, 3410, 3411, 3412, 3413, 3414, 3415, 3416, 3417, 3418, 3419, 3420, 3421, 3422, 3423, 3424, 3425, 3426, 3427, 3428, 3429, 3430, 3431, 3432, 3433, 3434, 3435, 3436, 3437, 3438, 3439, 3440, 3441, 3442, 3443, 3444, 3445, 3446, 3447, 3448, 3449, 3450, 3451, 3452, 3453, 3454, 3455, 3456, 3457, 3458, 3459, 3460, 3461, 3462, 3463, 3464, 3465, 3466, 3467, 3468, 3469, 3470, 3471, 3472, 3473, 3474, 3475, 3476, 3477, 3478, 3479, 3480, 3481, 3482, 3483, 3484, 3485, 3486, 3487, 3488, 3489, 3490, 3491, 3492, 3493, 3494, 3495, 3496, 3497, 3498, 3499, 3500, 3501, 3502, 3503, 3504, 3505, 3506, 3507, 3508, 3509, 3510, 3511, 3512, 3513, 3514, 3515, 3516, 3517, 3518, 3519, 3520, 3521, 3522, 3523, 3524, 3525, 3526, 3527, 3528, 3529, 3530, 3531, 3532, 3533, 3534, 3535, 3536, 3537, 3538, 3539, 3540, 3541, 3542, 3543, 3544, 3545, 3546, 3547, 3548, 3549, 3550, 3551, 3552, 3553, 3554, 3555, 3556, 3557, 3558, 3559, 3560, 3561, 3562, 3563, 3564, 3565, 3566, 3567, 3568, 3569, 3570, 3571, 3572, 3573, 3574, 3575, 3576, 3577, 3578, 3579, 3580, 3581, 3582, 3583, 3584, 3585, 3586, 3587, 3588, 3589, 3590, 3591, 3592, 3593, 3594, 3595, 3596, 3597, 3598, 3599, 3600, 3601, 3602, 3603, 3604, 3605, 3606, 3607, 3608, 3609, 3610, 3611, 3612, 3613, 3614, 3615, 3616, 3617, 3618, 3619, 3620, 3621, 3622, 3623, 3624, 3625, 3626, 3627, 3628, 3629, 3630, 3631, 3632, 3633, 3634, 3635, 3636, 3637, 3638, 3639, 3640, 3641, 3642, 3643, 3644, 3645, 3646, 3647, 3648, 3649, 3650, 3651, 3652, 3653, 3654, 3655, 3656, 3657, 3658, 3659, 3660, 3661, 3662, 3663, 3664, 3665, 3666, 3667, 3668, 3669, 3670, 3671, 3672, 3673, 3674, 3675, 3676, 3677, 3678, 3679, 3680, 3681, 3682, 3683, 3684, 3685, 3686, 3687, 3688, 3689, 3690, 3691, 3692, 3693, 3694, 3695, 3696, 3697, 3698, 3699, 3700, 3701, 3702, 3703, 3704, 3705, 3706, 3707, 3708, 3709, 3710, 3711, 3712, 3713, 3714, 3715, 3716, 3717, 3718, 3719, 3720, 3721, 3722, 3723, 3724, 3725, 3726, 3727, 3728, 3729, 3730, 3731, 3732, 3733, 3734, 3735, 3736, 3737, 3738, 3739, 3740, 3741, 3742, 3743, 3744, 3745, 3746, 3747, 3748, 3749, 3750, 3751, 3752, 3753, 3754, 3755, 3756, 3757, 3758, 3759, 3760, 3761, 3762, 3763, 3764, 3765, 3766, 3767, 3768, 3769, 3770, 3771, 3772, 3773, 3774, 3775, 3776, 3777, 3778, 3779, 3780, 3781, 3782, 3783, 3784, 3785, 3786, 3787, 3788, 3789, 3790, 3791, 3792, 3793, 3794, 3795, 3796, 3797, 3798, 3799, 3800, 3801, 3802, 3803, 3804, 3805, 3806, 3807, 3808, 3809, 3810, 3811, 3812, 3813, 3814, 3815, 3816, 3817, 3818, 3819, 3820, 3821, 3822, 3823, 3824, 3825, 3826, 3827, 3828, 3829, 3830, 3831, 3832, 3833, 3834, 3835, 3836, 3837, 3838, 3839, 3840, 3841, 3842, 3843, 3844, 3845, 3846, 3847, 3848, 3849, 3850, 3851, 3852, 3853, 3854, 3855, 3856, 3857, 3858, 3859, 3860, 3861, 3862, 3863, 3864, 3865, 3866, 3867, 3868, 3869, 3870, 3871, 3872, 3873, 3874, 3875, 3876, 3877, 3878, 3879,

EK-9

ÇOCUK MANİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ – Ebeveyn Formu

Hastanın Adı ;
Uygulayan Dr.

Aldığı Tedavi ;
Tarih ;

Aşağıdaki sorular çocuğunuzun davranışları ve duygu durumu ile ilgilidir. Lütfen bunları eğer bir sorun oluşturuyor ya da yaşına göre normal değilse sorun olarak belirtin. Örneğin, davranışı hiçbir sorun oluşturmuyorsa 'Hiçbir zaman' şıkkını işaretleyiniz.

HİÇBİR ZAMAN; 0 NADİREN; 1 BAZEN; 2 ÇOGU ZAMAN; 3

SİZİN ÇOCUGUNUZ...

1. Saatlerce ya da günlerce kendini aşırı mutlu hissettiği, aşırı esip güldüğü, heyecanlandığı, kendini 'dünyanın zirvesinde' hissettiği dönemler olur mu?	0	1	2	3
2. Saatlerce ya da günlerce kendini alıngan, huysuz, kızgın hissettiği dönemler olur mu?	0	1	2	3
3. Kendi yaşlarına göre olağan dışı şekilde, kendinin her şeyi yapabileceğini ya da her şey olabileceğini (örneğin; lider, en iyi futbolcu, şarkıcı, zengin, kral) düşünür mü?	0	1	2	3
4. Gerçek üstü yeteneklere veya olağan dışı güçlere sahip olduğuna inanıp, onları uygulamaya kalktığında sorunlara neden olur mu?	0	1	2	3
5. Her zamankinden daha az uykuya ihtiyaç duyup buna rağmen ertesi gün kendini yorgun hissetmediği olur mu?	0	1	2	3
6. Çok enerjik olduğu dönemler olur mu?	0	1	2	3
7. Çok fazla ya da çok yüksek sesle konuştuğu ya da durmaksızın konuştuğu dönemler olur mu?	0	1	2	3
8. Zihnini yavaşlatamayıp düşüncelerinin birbiriyle yarıştığı, konuşmalarının düşüncelerine yetişemediği dönemler yaşar mı?	0	1	2	3
9. Konudan konuya atlayacak kadar çok hızlı konuştuğu olur mu?	0	1	2	3
10. Durmaksızın bir şeyler yaparak etrafı koşturur mu?	0	1	2	3
11. Bir konu üzerinde odaklanmakta sorun yaşar ve dikkati etrafı olanlara kolayca kayar mı?	0	1	2	3
12. Her zamankinden daha fazla şeyler yapar mı ya da alışılmadık derecede üretken ya da çok fazlaca yaratıcı mıdır?	0	1	2	3
13. Cinsel açıdan uygunsuz davrandığı (örneğin; küfürlü konuşur, teşhir eder, vücudunun cinsel bölgeleri ile oynar, mastürbasyon yapar, internette cinsel içerikli sitelere girer, cinsel içerikli oyunlar oynar, diğer kişileri cinsel anlamda dokunur) olur mu?	0	1	2	3
14. Yabancıların yanına gidip uygunsuz bir şekilde konuşur ya da sosyal olarak her zamankinden daha fazla cana yakın mıdır?	0	1	2	3
15. Kendi için alışılmadık olan saçma ya da riskli şeyler (örneğin; yüksekten atlama, aşırı para harcama, eşyalarını başkalarına dağıtma) yapar mı?	0	1	2	3
16. Ofise patlamaları, uzun ve yoğun huysuzluk nöbetleri yaşar mı?	0	1	2	3
17. Alışılmışın dışında şakalar ya da kelime oyunları yapar, kahkahalar atar ya da olağan dışı şekilde komik davranır mı?	0	1	2	3
18. Ruh halinde hızlı dalgalanmalar yaşar mı?	0	1	2	3
19. Herhangi şüpheli ve acayip düşünceleri var mıdır?	0	1	2	3
20. Başka kimsenin duyamadığı sesleri duyabilir mi?	0	1	2	3
21. Başka kimsenin göremediği şeyleri görür mü?	0	1	2	3

TOPLAM PUAN;

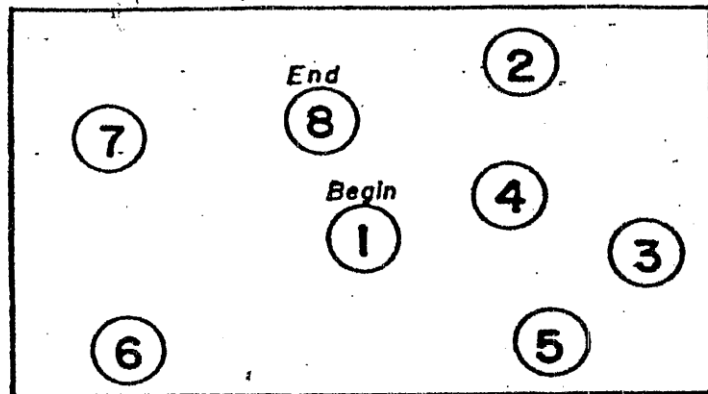
EK-10

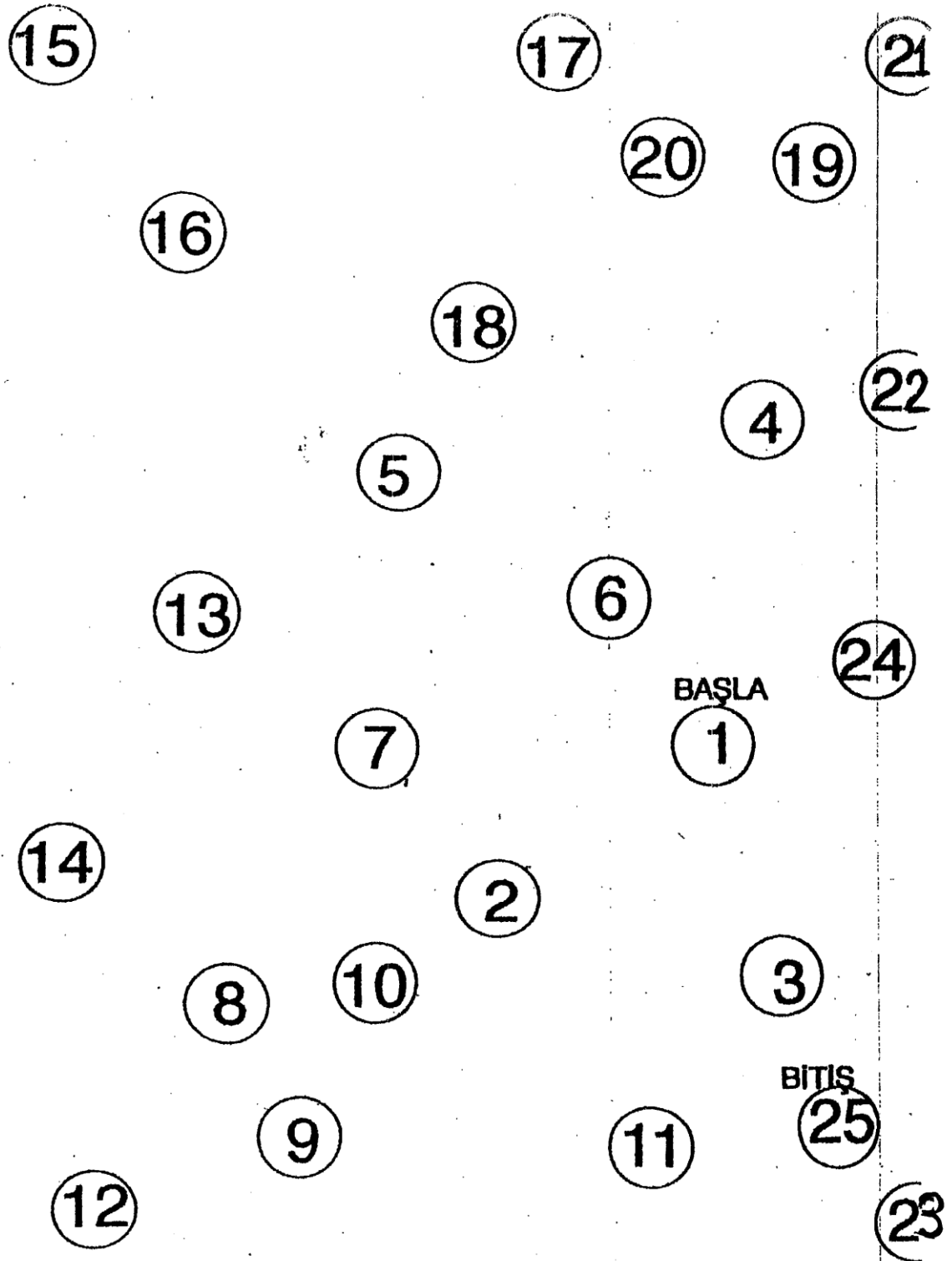
Patient Initials: _____
Patient ID Number: _____
Date: _____
Nurse Initials: _____

TRAIL MAKING

Part A

SAMPLE

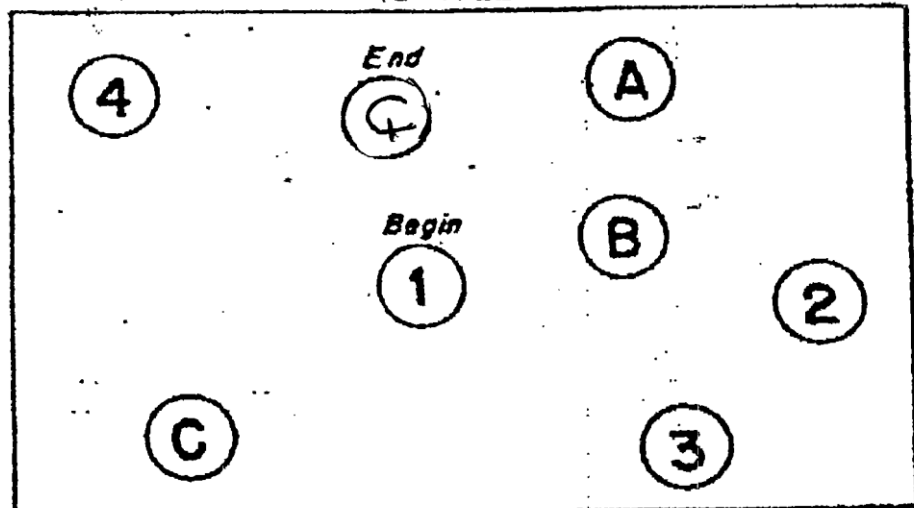


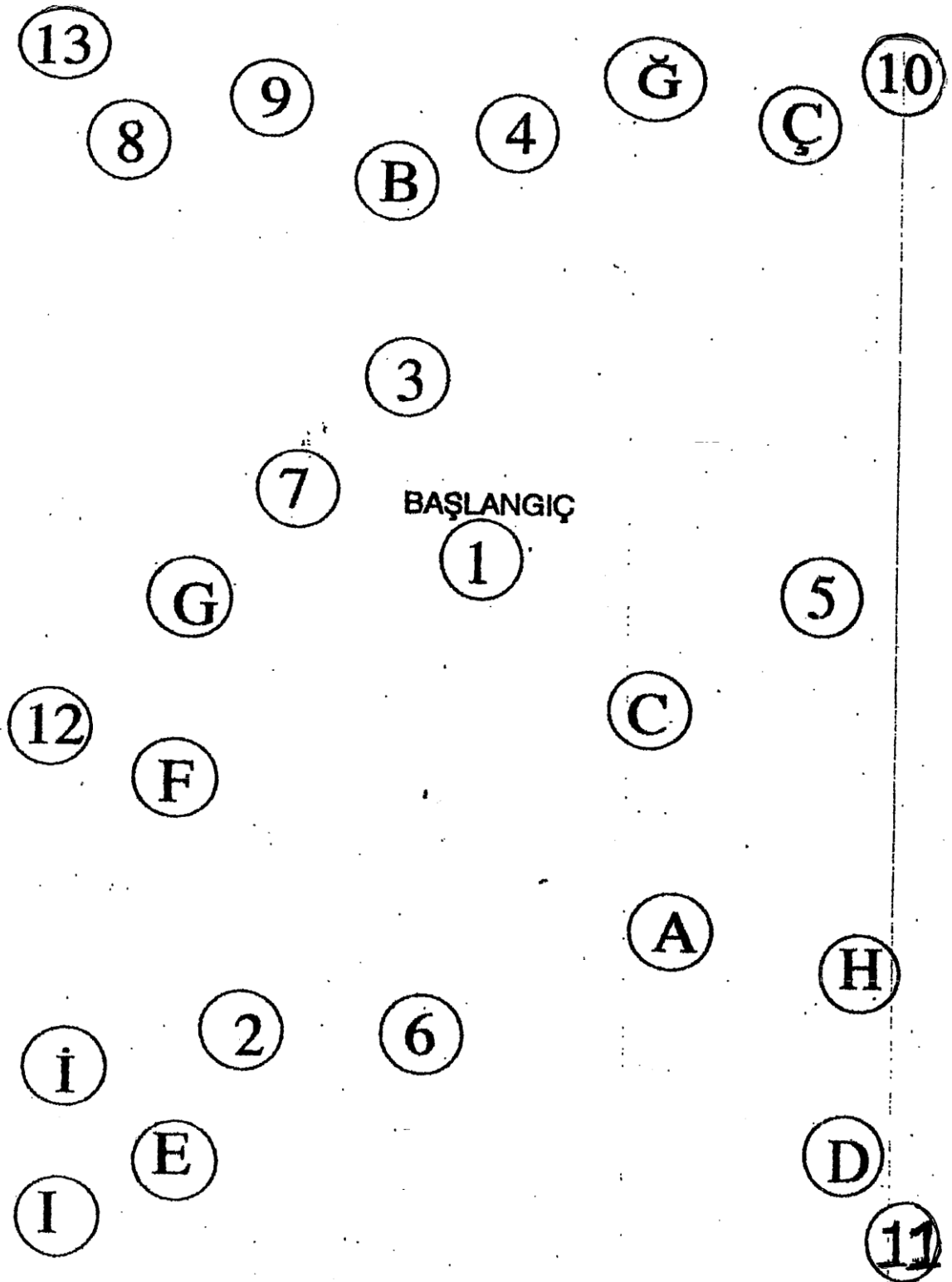


TRAIL MAKING

Part B

SAMPLE





EK-12

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Neslihan İnal Emiroğlu

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4806-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Prodromu Tanılı Olgularda Nörobiyolojik Özelliklerin İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Neslihan İnal Emiroğlu Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Karar No:2019/14-11	Tarih:12.06.2019			
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr. Neslihan İnal Emiroğlu 'nun sorumlusu olduğu "Bipolar Bozukluk Prodromu Tanılı Olgularda Nörobiyolojik Özelliklerin İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒
					Katılmadı