

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İKİ UÇLU BOZUKLUK TANILI HASTALAR VE
BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA
NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER: KONTROLLÜ BİR
ÇALIŞMA**

ÖZLEM DEMİRCİ ESEN

KLİNİK SINIRBİLİMLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2010

DEÜ.HSL.MSc-2007970118

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İKİ UÇLU BOZUKLUK TANILI HASTALAR VE
BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA
NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER: KONTROLLÜ BİR
ÇALIŞMA**

KLİNİK SİNİRBİLİMLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖZLEM DEMİRCİ ESEN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. AYŞEGÜL ÖZERDEM

DEÜ.HSLMSc-2007970118

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimleri Anabilim Dalı Klinik Sinirbilimleri Yüksek Lisans programı öğrencisi Özlem Demirci Esen'in 'Duygudurum Bozukluk Tanılı Hastalar ve Birinci Derece Akrabalarında Nörobilişsel İşlevler: Kontrollü Bir Çalışma' başlıklı yüksek lisans tezi tarafımızdan değerlendirilerek başarılı/yetersiz bulunmuştur.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sinirbilimleri Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Görsev YENER

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sinirbilimleri Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Zeliha TUNCA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Yedek Jüri Üyesi

Doç. Dr. B. Berna AKDEDE

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Psikiyatri Anabilim Dalı

Yedek Jüri Üyesi

Doç. Dr. Gülden AKDAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	<i>i</i>
TABLO LİSTESİ	<i>ii</i>
KISALTIMA LİSTESİ	<i>iii</i>
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu.....	7
2.2. Tanı.....	7
2.3. DSM-IV-TR' ye Göre Majör Depresif Dönemin Tanı Ölçütleri.....	7
2.4. DSM-IV-TR' ye Göre Manik Dönemin Tanı Ölçütleri.....	9
2.5. DSM-IV-TR' ye Göre Karma Dönemin Tanı Ölçütleri.....	9
2.6. DSM-IV-TR' ye Göre Hipomanik Dönemin Tanı Ölçütleri.....	10
2.7. İki Uçlu Bozukluğun Görülme Sıklığı.....	11
2.8. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları ile İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda Kalıtım.....	11
2.9. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu İyilik Döneminde Nörobilişsel İşlevler.....	12
2.10. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Depresif Dönemdeki Hastalarda Nörobilişsel İşlevler.....	16
2.11. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastaların Hastalıktan Etkilenmemiş Birinci Derece Akrabalarında Nörobilişsel İşlevler.....	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1.Örnekleme.....	22
3.2. Yöntem.....	23
3.3. Kullanılan Araçlar:.....	24
3.3.1 SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders/ DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme).....	24
3.3.2 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS).....	24
3.3.3 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (Hamilton Depression Rating Scale-HDRS).....	25
3.3.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test).....	25
3.3.5. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)....	26
3.3.6. Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test).....	26
3.3.7. İz Sürme Testi (Trail Making Test).....	26
3.3.8. Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi (Digit Symbol).....	27
3.3.9. Stroop Renk Kelime Testi (Stroop Color Word Test).....	27
3.3.10. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test).....	28
3.3.11. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT).....	28
3.3.12. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams).....	28
3.3.13. Kategori Akıcılık Testi (Word List Generation).....	29
3.4. İstatistiksel İşlemler.....	29
3.5. Etik Kurul Onayı.....	30
4. BULGULAR:.....	31
4.1. Sosyodemografik özellikler.....	31
4.2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	31
4.3 Hasta Grubunun Sağaltım Durumu.....	33
4.4 Nörobilişsel Test Bulguları.....	33
5. TARTIŞMA:.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR.....	45

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Hasta, 1.derece akraba ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri.....	31
Tablo 2: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	32
Tablo 3: Hasta grubun sağaltım durumu.....	33
Tablo 4: Tüm Gruplarda Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Sonuçları.....	34
Tablo 5: Tüm Gruplarda WCST Testi Sonuçları.....	35
Tablo 6: Tüm gruplarda Stroop Kelime Renk Testi Sonuçları.....	36
Tablo 7: Tüm gruplarda İz Sürme Testi Sonuçları.....	37
Tablo 8: Tüm Gruplar için Sayı Menzili Testi Sonuçları.....	37
Tablo 9: Tüm Gruplar için İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi Sonuçları.....	38
Tablo 10: Tüm Gruplar için Sayı Sembol Testi Sonuçları.....	38
Tablo 11: Tüm Gruplar için Sözel Akıcılık Testi Sonuçları.....	39
Tablo 12: Tüm Gruplar için Kategori Akıcılık Testi Sonuçları.....	39
Tablo 13: Tüm Gruplar için Görsel Kopyalama Testi Sonuçları.....	40

KISALTMA LİSTESİ

BD:	Bipolar disorder
CANTAB:	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
DSM-IV-TR:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision/ Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı IV
EKT:	Elektrokonvülsif tedavi
HAM-D-17:	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17
İUB:	İki uçlu duygudurum bozukluğu/ İki uçlu bozukluk
İUBA:	İki uçlu bozukluk tanımlı hastaların birinci derece akrabaları
İUD:	İki uçlu duygudurum bozukluğu depresyon
İÜÖ:	İki uçlu bozukluk iyilik dönemi
SCID-I:	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders/ DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SPSS 15.0:	Statistical Package for the Social Sciences 15.0
TMT-A:	Trail Making Test-A/ İz Sürme Testi A
TMT-B:	Trail Making Test-B/ İz Sürme Testi B
YMÖ:	Young Mani Derecelendirme Ölçeği
WAIS-R:	Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler Erişkin Zeka Testi)
WCST:	Wisconsin Kart Sorting Test/ Wisconsin Kart Eşleme Testi

İKİ UÇLU BOZUKLUK TANILI HASTALAR VE BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER: KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Özlem DEMİRCİ ESEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimleri Anabilim Dalı

6046 Sokak No25/C Alaçatı İzmir

sibesera@gmail.com

ÖZET

Amaç: İki uçlu duygudurum bozukluğu (İUB) hastalık ve iyilik dönemleriyle seyreden ve yaygın alanda görülen nörobilişsel bozulma ile karakterize bir beyin hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı, ötimik ve depresif durumdaki İUB tanılı hastalar ve hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında dikkat, bellek, sözel öğrenme ve akıcılık, yürütücü işlevler, işleyen bellek performanslarını eşleştirilmiş sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Hastaların ve akrabalarının sağlıklılardan farklı, birbirlerine benzer özellikler göstereceği, depresyonda olmanın nörobilişsel işlevleri ötimide olma durumuna göre daha da kötüleştirileceği hipotezlenmiştir.

Yöntem: Otuz iyilik döneminde, on depresif dönemde hasta, bu hastaların on beş sağlıklı birinci derece akrabaları ve yirmi altı sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalar, birinci derece akrabalar ve sağlıklı kontroller SCID-I görüşmesi ile değerlendirildi, nörobilişsel test bataryası tüm katılımcılara uygulandı. Hasta gruba ayrıca Young Mani Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği verildi. İstatistiksel analiz için Kruskal-Wallis, Mann Whitney-U, ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Tüm gruplar arasında sözel öğrenme, yürütücü işlevler, işleyen bellek ve kategori akıcılık işlevlerinde anlamlı fark bulduk. Depresif grup sözel öğrenme ve bellek testlerinde ötimik gruba göre, ayrıca işleyen bellek, kategori akıcılık ve yürütücü işlevler testlerinde sağlıklı kontrollere göre; ötimik grup sözel öğrenme, yürütücü işlevler ve işleyen bellek testlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre; birinci derece akrabalar ise yürütücü işlevlerde sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiler.

Sonuç: Yürütücü işlevlerdeki bozulma, İUB'ta depresyon ve ötimi dönemlerinde, aynı zamanda birinci derece akrabalarda görülmektedir. Depresyonda buna öğrenme ve bellek kusurları da eklenmektedir. Hastalığın hem iyilik hem de alevli dönemlerinde var olması,

hastaların birinci derece akrabalarında da görülmesi nedeniyle yürütücü işlevlerdeki bozulma İUB için endofenotip adaylarından biri olabilir.

Anahtar kelimeler: İki uçlu bozukluk, nörobilişsel işlevler, ötimi, depresyon, birinci derece akrabalar

NEUROPSYCHOLOGICAL PERFORMANCE AMONG BIPOLAR DISORDER PATIENTS, THEIR UNAFFECTED FIRST DEGREE RELATIVES AND HEALTHY CONTROLS

Özlem DEMİRCİ ESEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimleri Anabilim Dalı

6046 Sokak No25/C Alaçatı İzmir

sibesera@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Bipolar disorder (BD) is a chronic brain illness with a relapsing and remitting course. Widespread neuropsychological deficits is a common feature of bipolar disorder. The aim of our study is to compare bipolar depressive and euthymic patients and their unaffected first degree relatives with healthy controls in terms of neuropsychological performance. Our assessment considers executive functions, working memory, attention, verbal learning, verbal fluency and memory. We hypothesised that that the patients would present poorer neurocognitive performance regardless of the state of illness compared to healthy controls and the unaffected first degree relatives who would perform worse than the controls but better than the patients. Depressive patients were expected to show poorer neurocognitive performance than euthymic patients.

Method: Thirty euthymic, 10 depressive patients with bipolar disorder, their fifteen unaffected first degree relatives and twenty six sex, age and education-wise matched healthy controls were enrolled in the study. Comprehensive neuropsychological battery was applied to all participants. Patient group was also given Hamilton Depression Rating Scale-17 and Young Mania Rating Scale. Kruskal-Wallis, Mann Whitney-U, and Spearman Correlation tests were used for statistical analysis.

Results: There was a significant difference between all groups in executive functions, verbal learning, working memory and category fluency tests. Patients in depressive episode performed poorer in verbal learning and memory tests than the euthymic patients, and poorer in verbal fluency, working memory and executive functions than healthy controls, whereas the euthymic patients had worse verbal learning, executive functioning and working memory

performance than the healthy controls. The first degree relatives did poorer in executive functions than healthy controls.

Conclusion: Neurocognitive impairment exist at depressive and euthymic episodes of BD. It is also seen in healthy relatives of BD patients. Therefore, impairment in neurocognitive functions may be one of the endophenotypes for BD.

Key Words: Bipolar disorder, neuropsychological functioning, euthymia, depression, unaffected first degree relatives.

1. GİRİŞ ve AMAC

İki uçlu duygudurum bozukluğu, hastalık ve iyilik dönemleriyle seyreden, hayatın her alanını etkileyen bir beyin hastalığıdır. Nörobilişsel beceriler, iki uçlu duygudurum bozukluğunun yaygın olarak etkilediği en önemli işlevlerden biri. Yapılan çalışmalar iki uçlu duygudurum bozukluğuna eşlik eden bilişsel bozulmanın, yürütücü işlevler [1,2], işleyen bellek [3], uzamış dikkat [4, 5, 6], ve görsel-uzamsal bellek [7], işleme hızı [8], alanlarını kapsadığını göstermektedir. Bozulmanın niteliğini ve niceliğini araştıran çalışmalar, çeşitli nörobilişsel testler (Stroop Renk Kelime Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İz Sürme Testleri, Londra Kulesi Testi, Sözel Akıcılık Testi, KAS Sözcük Üretme Testi, Sayı Menzili Testi gibi) ve görevler kullanarak iki uçlu bozukluk hastalarını, şizofren, tek uçlu depresyon hastalık gruplarıyla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktadır.

Yapılan çalışmalar iki uçlu bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevler açısından ağır ve her alana yayılan [5,9,10,11,12] bir bozulma gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. İşlevsel görüntüleme çalışmaları [13,14] iki uçlu bozukluk hastalarında subkortikal alanlarda anormallik belirlemiştir. Ayrıca son on yılda, nörobilişsel alandaki yıkımın iki uçlu bozukluğun endofenotiplerinden biri olduğunu destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır [10,15]. Sağlıklı kontrollerle iki uçlu bozukluk hastalarının hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarını karşılaştıran çalışmalar da bu sonuçları destekler yöndedir [7,16].

Son on yılda iki uçlu bozukluğun iyilik dönemindeki nörobilişsel işlevleri araştıran birçok çalışma yayınlandı. [1,12,17,18] Bu çalışmalar, nörobilişsel bozulmanın söz konusu hastalığın alevli dönemlerine özgü olup olmadığını anlama çabasıdır. Sonuçlar nörobilişsel bozulmanın hastalığın iyilik döneminde de devam ettiğini ve nörobilişsel bataryadaki performansın sağlıklı kontroller seviyesine gelemediğini göstermektedir.

Bazı çalışmalarda tek uçlu bozukluk hastaları, tıpkı iki uçlu bozukluk hasta grubu gibi, sağlıklı kontrollere kıyasla dikkat, bellek, yürütücü işlevler, motor hız ve dili kapsayan geniş bir alanda nörobilişsel bozulma gösterirlerken [2,19,20,21,22], birkaç çalışma ise [23,24,25] ise major depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında yürütücü işlevler açısından anlamlı bir fark bulamamıştır.

Tek uçlu depresyon ile iki uçlu depresyonu duygudurum bozuklukları grubu altında birleştiren [26,27] ve nörobilişsel işlevleri şizofreni grubu ile karşılaştıran çalışmalar bulunmasına rağmen iki uçlu bozukluğa eşlik eden bilişsel işlevlerdeki bozulma tek uçlu bozukluğa kıyasla daha ağırdır [28,29] Tek uçlu ve iki uçlu depresyondaki [30] nörobilişsel bozulma iki uçlu bozukluğun mani hastalık durumuna kıyasla daha dar bir alanda ve daha hafif görünse de [23] bozulmanın görüldüğü nörobilişsel alanlar açısından iki hastalığa ait bulgular örtüşmektedir. Depresyon –tek uçlu ya da iki uçlu olmasına bakılmaksızın- kendine özgü bir nörobilişsel bozulma paterni göstermektedir.

İki uçlu bozukluktaki nörobilişsel yıkım ötimi durumunda da sağlıklı kontrollerin gerisinde kalacak kadar devam ediyor [10,17] görünmektedir..

Bu çalışmada İUB iyilik dönemindeki hastalar, İUB depresif dönemdeki hastalar ile bu hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları nörobilişsel işlevler açısından birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak amaçlanmıştır. Hasta gruplarının ve aile bireylerinin sağlıklı kontrollerden daha kötü performans göstereceği, hasta grubunda ise depresif dönemdeki hastaların ötimik hastalara göre daha kötü performans göstereceği hipotezlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu

İki uçlu duygudurum bozukluğu, duygudurum, enerji ve aktivite miktarında alışılmadık değişimlere sebep olan, günlük işleri yürütebilme becerisini etkileyen bir beyin hastalığıdır. Ardı ardına mani/hipomani, depresyon ve bazen ikisinin bir arada (karma hastalık dönemi) olduğu hastalık dönemleri ile iyilik dönemleriyle seyrederek.

2.2. Tanı

DSM-IV-TR iki uçlu bozukluğu bir sürem içerisinde ortaya çıkan spektrum bozukluğu olarak tanımlar; 3 tane alt gruba ayırır. Bunlar İki Uçlu Bozukluk Tip I, İki Uçlu Bozukluk Tip II ve Siklotimi'dir.

İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tip I, bir ya da birden fazla manik ya da karma hastalık dönemi ile genellikle bu dönemlere eşlik eden majör depresif hastalık dönemleri ile ortaya çıkar. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tip II ise bir ya da birden fazla majör depresif hastalık dönemi ile en az bir hipomanik dönemin varlığı ile ortaya çıkar [31].

DSM-IV-T'ye göre hastalık dönemleri aşağıdaki gibi tanımlanır:

2.3. DSM-IV-TR' ye Göre Majör Depresif Dönemin Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

(1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk

alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

(3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'nden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.

(4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomninin (aşırı uyku) olması.

(5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir).

(6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

(8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi bunu söyler ya da başkaları gözlemiştir)

(9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması

B. Bu belirtiler bir Karma Hastalık dönemi tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. Hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor gerilemeyle belirlidir.

2.4. DSM-IV-TR' ye Göre Manik Dönemin Tanı Ölçütleri

A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl (huzursuz), ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden (ya da daha fazlası) (duygudurum irritabl ise dördü belirgin olarak bulunur:

(1)benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2)uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder)

(3)her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

(4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı

(5)distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)

(6) amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon

(7)kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)

C. Bu belirtiler Karma Hastalık döneminin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

D. Bu duygudurumun bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.5. DSM-IV-TR' ye Göre Karma Dönemin Tanı Ölçütleri

A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik hastalık dönemi hem de bir Majör Depresif Hastalık dönemi için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılması gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.6. DSM-IV-TR' ye Göre Hipomanik Dönemin Tanı Ölçütleri

A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden (ya da daha fazlası) (duygudurum iritabl ise dördü belirgin olarak bulunur:

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder)

(3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

(4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı

(5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkatsiz, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)

(6) amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cins açıdan) ya da psikomotor ajitasyon

(7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alışverişe yatırır, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunur ya da aptalca iş yatırımları yapar)

C. Bu hastalık dönemi sırasında, kişinin hastalık belirtilerinin olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.

E. Bu hastalık dönemi, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durum doğrudan (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.7. İki Uçlu Bozukluğun Görülme Sıklığı

ABD’de yapılan bir anket çalışmasına [32] göre yaşam boyu iki uçlu duygudurum spektrumu bozukluklarının görülme sıklığı %6.4’tür. Bunun %0.8’ini en az 1 kez manik dönem yaşayanlar, %0.5’ini en az 1 kez hipomanik dönem yaşayanlar ve geri kalan %5.1’lik bölümü ise eşik altı belirtiler de değerlendirildiğinde kısa bir süre için 1 ya da 2 belirtiyi gösteren kişiler oluşturur.

2.8. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları ile İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda Kalıtım

İki uçlu duygudurum bozukluğu, genetik açıdan en sık çalışılan psikiyatrik hastalıklardan biridir. 1960 yılından önceki genetik çalışmalar tek uçlu ve iki uçlu duygudurum bozukluklarını ayırmamakta (Tsuang, Faraone, 1990), her ikisini afektif bozukluklar olarak isimlendirmektedir.

Aile çalışmalarının amacı belli bir hastalığın/bozukluğun ailelerde toplanıp toplanmadığını araştırmaktır. Bunun için genellikle bozukluğun hastaların birinci derece akrabalarındaki görülme sıklığıyla sağlıklı kontrollerde görülme sıklığı karşılaştırılmaktadır. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme sıklığı sağlıklı gruptan fazlaysa, bu hastalığın ailesel olduğunu gösterir. Fakat bu geçiş her zaman genetik etmenlere dayanmaz, bazen de ortak çevre bu durumu açıklamaktadır.

1960’tan sonra yapılmış birçok ailesel çalışma, yöntemleri farklı olmasına rağmen, tutarlı bir biçimde hasta grubun birinci derece akrabalarında iki uçlu duygudurum bozukluğu

görülme riskinin sağlıklı gruptan yüksek olduğunu göstermektedir [33]. Yine bazı çalışmalar, erken başlangıçlı iki uçlu bozukluğun ailesel risk oluşturduğunu göstermektedir.

Tek ve çift yumurta ikizleriyle yapılmış başka bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinden çalışmanın başında sağlıklı olan kardeşlerden %33'ü sonraki yıllarda iki uçlu bozukluk tanısı almıştır [34]. Başka bir ikiz çalışmasında [35], iki uçlu bozukluğun genetik olarak aktarılabilme oranı %85 bulunmuştur. Çalışma, söz konusu hastalığın oldukça kalıtsal olduğu sonucuna varmaktadır.

İki uçlu bozukluk riskini, yalnızca iki uçlu bozukluk tanılı birinci derece akrabalar değil diğer psikiyatrik hastalıklardan biriyle tanılanmış birinci derece akrabalar da artırıyor görünmektedir [36].

2.9. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu İyilik (Ötmi) Döneminde Nörobilişsel İşlevler

İki uçlu bozukluğun akut dönemlerinde nörobilişsel bozulmayla seyrettiğini artık biliyoruz. Akut hastalık dönemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hastaların özellikle sözel bellek, seçici ve uzamış dikkat, işleyen bellek ve yürütücü işlevlerde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans gösterdiği birçok çalışmayla gösterilmiştir [37].

Son 10 yılda yapılan birçok çalışma da nörobilişsel bozulmanın iki uçlu bozukluğun iyilik döneminde de devam edip etmediğini araştırmaktadır. İyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hastaları nörobilişsel işlevler açısından inceleyen çalışmalar çok geniş bir alanda çok çeşitli testler kullanmışlardır. Söz konusu çalışmalar işleyen bellek, uzamış dikkat ve yürütücü işlevler başta olmak üzere psikomotor hız, bellek ve sözel öğrenme, enterferans, görsel bellek, sözel akıcılık alanlarını kapsamaktadır.

1998'de yapılmış bir çalışma [9] iyilik dönemindeki duygudurum hastalarını nörobilişsel açıdan karşılaştırır. Unipolar ve iki uçlu grup arasında fark bulamayan Kessing, nörobilişsel bozulmanın derecesinin geçirilmiş hastalık dönemi sayısı ile ilişkili olduğunu

bulur. Geçmiş hastalık d6nemi sayısı ne kadar fazlaysa n6robilişsel bozulma da o kadar ağır/ciddidir.

İyilik d6nemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hastalarla birçok çalışma y6r6tm6ř olan Martinez-Aran ve ekibi yayınladıkları bir derleme makalesinde 1987 ile 2000 yılları arasındaki çalışmaları 6zetlemektedirler [10]. Bu zaman dilimindeki çalışmalarda iki uçlu bozukluk, maj6r depresif bozukluk ve şizofreniyle karşılaştırılmış, iyilik d6neminde eşik altı belirtiler g6z 6n6ne alınmamış, iyilik d6nemi (1 çalışmada 1 ay, bir çalışmada ise 3 ay) kısa tutulmuş, sağlıklı kontrol sayısı d6ř6k ya da sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmemiş, psikotik 6zelliklerin varlığı değerlendirilmemiştir. B6t6n bu karıştırıcı etmenlere rağmen iyilik d6nemindeki iki uçlu bozukluk hastaları n6robilişsel bozulma açısından maj6r depresif bozukluk hastaları ve şizofreni tanılı hastalardan anlamlı farklılık g6stermemektedirler.

İki uçlu bozukluk tanılı hastaların psikotik 6zellik g6sterip g6stermemelerine g6re ikiye ayrıldığı bir çalışmada [28] iki uçlu grup iyilik d6neminde uzamış dikkat işlevinde şizofreni grubundan daha fazla iyilik g6sterse de hala sağlıklı grupla aynı seviyeye gelememektedir. Başka bir çalışma iki hasta grubunu y6r6t6c6 işlevler açısından karşılaştırmaktadır [1]. WCST, İleri-geri sayı menzili, KAS, İz S6rme A-B Testleri kullanılan çalışmada, iki uçlu bozukluk grubu n6robilişsel bozulma g6sterse de sağlıklı kontrol grubu olmadığı için bu grubun sağlıklılardan farklı olup olmadığını bilemiyoruz. Aynı çalışmada, iki uçlu bozukluk grubunda eşik altı belirtilerin varlığından s6z edilmekte ve n6robilişsel işlevlerdeki bozukluğa etkisi olabileceği tartışılmaktadır. Sonraki yıllarda iki uçlu bozukluk hastalarındaki n6robilişsel bozulmanın eşik altı belirtilerden kaynaklanabileceğini savunan başka çalışmalar da olmuştur fakat Malhi [11] iyilik d6nemindeki iki uçlu bozukluk hastaların n6robilişsel işlevlerinin genel olarak sağlam g6r6nd6đ6n6 ama karıştırıcı etmenlerin hen6z yeterince araştırılmadığını belirtmektedir.

Aynı yıl yayımlanan başka bir alışma CPT uygulayarak iki uçlu bozukluk tanılı hastalarda uzamış belleği değerlendirmektedir [6]. Uzamış bellek, daha karmaşık bilişsel g6revler için bir temel oluşturur. İyilik d6nemindeki hastaların uzamış dikkatlerinde bozulma olduğunu g6steren çalışma, bu alandaki bozulmayı iki uçlu bozukluğun s6reğen yatkınlık (trait) işaretleyicilerinden biri olarak değerlendirmektedir.

Farklı hastalık dönemlerindeki iki uçlu bozukluk tanımlı hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışma [16] örnekleme nispeten küçük olmasına rağmen, iyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk hastalarının özellikle sözel bellek ve yürütücü işlevlerde sağlıklı kontrollere göre hala düşük performans gösterdiklerini bulmuştur. Martinez –Aran ve arkadaşlarının [17] aynı yıl yayınlanan başka bir çalışması da iyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk hastalarının sözel öğrenme, bellek ve yürütücü işlevlerin ölçüldüğü nörobilişsel testlerde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans göstermiştir. Eşik altı belirtilerin değerlendirildiği ve eşik altı belirti göstermeyen iyilik dönemi iki uçlu bozukluk hastaların dahil edildiği çalışmada, nörobilişsel bozulmanın hastalığın süregelen özelliklerinden biri olabileceği tekrar vurgulanmıştır. Dixon ve arkadaşlarının [38] yaptığı çalışma da bu görüşü destekler yönde sonuçlar bulmuştur. Manik, depresif ve iyilik dönemindeki hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada iyilik dönemindeki hastalarla depresif dönemindeki hastalar KAS-Sözel Akıcılık Testi ile Stroop Testi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir. Bu çalışma, Larson'un 2005 yılında yayınlanan çalışmasıyla [39] da tutarlı bir sonuç göstermektedir. Farklı testlerle baskılayıcı kontrol işlevini ölçen bu iki çalışma baskılayıcı kontrol işlevindeki bozulmanın iyilik döneminde de devam ettiğini göstermektedir.

İyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk tanımlı hastalarda sözel öğrenme, bellek ve yürütücü işlevleri değerlendiren bir başka çalışma da [20] genç yetişkin katılımcılarla yapılmış ve söz konusu işlevlerde sağlıklı kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir.

İyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk tanımlı hastaların nörobilişsel işlevlerini değerlendiren çalışmalar nörobilişsel bozulmanın hastalık öncesinde başlamış olabileceği ihtimalini göz ardı etmektedirler. Birikmiş literatür nörobilişsel bozulmanın iki uçlu bozukluğun çekirdek özelliklerinden biri olduğunu düşündürse de, konuyla ilgili neden-sonuç ilişkisi kuramayız. Hastalık mı nörobilişsel işlevleri bozmaktadır yoksa bozuk olan nörobilişsel yetiler hastalık dönemlerinin ortaya çıkmasına mı zemin hazırlamaktadır? Bunu henüz bilmiyoruz. Ayrıca bu tip çalışmalarda ilaç kullanımı ve eşik altı belirtiler gibi karıştırıcı etmenler de var [40]. Yapılan çalışmalar genelde kesitsel çalışmalar olduğunda nörobilişsel işlevlerin hastalık dönemleri arasında nasıl seyrettiğini göstermemektedir. Nadir

boylamsal çalışmalardan biri olan, Daban ve arkadaşlarının [37] çalışması 3 yıl sonra tekrar test yaptıkları iyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hastaların nörobilişsel işlevlerinde, WCST perseverasyon hataları puanı dışında, herhangi bir iyileşme gösterememişlerdir.

İyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hastaların yürütücü işlevlerindeki bozulmanın devam ettiğini zaten söyledik. Yürütücü işlevler içerisinde en önemlilerinden biri olan işleyen belleği değerlendiren bir başka çalışmada [41] ölçme aracı olarak KAS, Stroop Testi, Sayı Menzili ve İz sürme Testleri kullanılmıştır. Eşik altı belirtileri olmayan hastaların dahil edildiği çalışmada iyilik dönemindeki iki uçlu tanılı hastalar sağlıklı kontrollere göre işleyen bellek testlerinde daha düşük performans göstermiştir. Bu çalışmanın diğer bir özelliği de iyilik döneminin bir hayli uzun alınmış olmasıdır. Katılan hasta grubunun ortalama iyilik döneminde olma süresi 16 aydır. Yani işleyen bellekteki bozulma semptomatik iyileşmeden çok uzun süre sonra da devam ediyor gözükmektedir. Bu sonuç işleyen bellekteki bozulmanın iki uçlu bozukluğa özgü bir özellik olabileceğini düşündürür.

2007 yılında yayınlanan boylamsal bir çalışma şimdiye kadar baktığımız çalışmaları çelişen sonuçlar göstermiştir [42]. Katılımcıların farklı hastalık dönemlerinde nörobilişsel testlerle değerlendirildiği çalışmada, iyilik dönemindeki hasta grubu psikomotor hız, sözel akıcılık, odaklanmış ve seçici dikkat görevlerinde sağlıklı kontrol grubundan anlamlı fark göstermemektedir. Malhi ve ark. (2007), literatürle çelişen bu sonuçları örneklemin küçük oluşuna ve/ya iyilik dönemindeki hastaların eşik altı karma belirtilere sahip olmalarına dayandırmaktadır [42].

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma farklı hastalık dönemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hastaların yürütücü işlevlerini, ilk hastalık dönemindeki hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktadır [2]. İyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hasta grubu Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde sağlıklı kontrol grubundan farklı performans gösterse de, ilk hastalık dönemi hastalarından anlamlı fark göstermemektedir. Bu sonuç yürütücü işlevlerdeki bozulmanın hastalığın başlangıcından beri var olduğu ve hastalığın seyrine göre ağırlaştığı düşüncesini vermektedir.

Bazı çelişkili sonuçlar bulan çalışmalar olsa da iyilik durumundaki iki uçlu bozukluk tanılı hastaların nörobilişsel işlevlerini değerlendiren çalışmalar birbiriyle tutarlı sonuçlar göstermektedir. Bu sonuçlar yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellekte bozulmanın iki uçlu bozukluk için endofenotip adayları olduğuna işaret etmektedir. Çok yakında yayınlanan bir meta-analiz çalışması [12] çoğunluğu yakın tarihte yayınlanmış 28 çalışmayı değerlendirmektedir. Analiz, iyilik durumundaki iki uçlu bozukluk tanılı hastaların nörobilişsel işlevleri değerlendiren testlerde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans gösterdiği sonucuna varmaktadır. En yüksek etki büyüklüğü, işleyen bellek (Sayı Menzili Geriye Doğru), yürütücü kontrol (İz Sürme Testi B Kısım), kavram değiştirme (WCST perseveratif hatalar), anında(immediated) ve gecikmiş sözel bellek (Rey Sözel Öğrenme Testi) ve zihinsel hız (Sayı Sembol Yerine Koyma Testi) işlevlerinde gösterilmektedir. Orta dereceli etki büyüklüğü ise yürütücü kontrol (Stroop Testi), zihinsel hız (İz Sürme Testi A kısmı), sözel akıcılık (KAS Kelime Üretme Testi), uzamış görsel bellek (Rey Osterrieth Karmaşık Figür), uzamış dikkat (Sürekli Performans Testi) ve kavram değiştirme (WCST) görevlerinde ortaya çıkmaktadır. Arts ve arkadaşlarının (2008) çıkardıkları sonuç, yürütücü işlevler ve sözel öğrenmedeki bozulmanın iki uçlu bozukluk tip I için hastalık durumundan bağımsız ve güçlü bir endofenotip adayı olduğudur. [12].

2.10. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Depresif Dönemdeki Hastalarda Nörobilişsel İşlevler

İUB tanılı depresyon hastalık dönemindeki hastaların nörobilişsel işlevlerini değerlendiren çalışmalar birbiriyle çelişen sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalar, belirli alanlarda bozulma olduğunu bulurken bazı çalışmalar da depresif dönemdeki İUB hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında nörobilişsel işlevler açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

CANTAB kullanılarak farklı hastalık dönemlerindeki İUB tanılı hastalar ve tek uçlu depresif hastalarla yapılan bir çalışmada İUD hastaları yalnızca epizodik bellekte sağlıklı kontrollerden anlamlı fark göstermiştir. Majör depresyon grubunda da aynı alanda bozulma gösteren Sweeney ve arkadaşları (2000), İUD ile majör depresyonun nörobilişsel bozulma açısından benzer bir paterne sahip oldukları, yalnız İUD'nun nörobilişsel bozulma açısından

manik hastalık döneminden ayrıldığı yorumunu yapmışlardır [23]. İUD hastalık dönemindeki nörobilişsel bozulmanın bellek alanıyla belirli olduğunu destekleyen başka çalışmalar da vardır. [43,44]. Sonraki yıllarda CANTAB'ı kullanan başka bir çalışma öncekilerle çelişen bir sonuç göstermektedir. Bu çalışmada İUB Tip II tanılı depresif hasta grubu bellek, yürütücü işlevler ve dikkat testlerinde sağlıklı kontrollerden anlamlı fark göstermemişlerdir [45]. Aynı yıl yayınlanan başka bir çalışma ise İUB tanılı hastaların depresif hastalık dönemindeyken yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve motor becerilerde orta derecede bozulma gösterdiğini belirtmektedir [42].

Farklı hastalık dönemindeki hasta gruplarını yürütücü işlevler açısından karşılaştıran bir çalışma, depresif grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulamamıştır [38]. Dikkat, yürütücü işlevler ve bellek testleri kullanılarak yapılan bir başka çalışma İUD hastaların bilişsel işlevler açısından majör depresif hastalardan daha iyi durumda olduklarını göstermiştir [46].

Çok güncel çalışmalardan biri depresif İUB hastalarında yürütücü işlevler ve uzamış dikkatte bozulma olduğunu ve bu bozulmanın ilaç kullanımıyla ilişkili olmadığını göstermiştir [47]

Depresif dönemdeki İUB tanılı hastaların belirli ve ayırıcı şekilde hangi nörobilişsel alanlarda bozulma gösterdiğini anlamak için kapsamlı nörobilişsel testler kullanan birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.11. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastaların Hastalıktan Etkilenmemiş Birinci Derece Akrabalarında Nörobilişsel İşlevler

İki uçlu bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarında iki uçlu bozukluğun görülme sıklığı %8'dir [48]. İki uçlu bozukluk tanılı hastaların çocukları da bu hastalığı gösterme bakımından yüksek risk grubuna girer [49]. Bu yüzden iki uçlu bozukluk alanında yapılan boylamsal çalışmalar çok değerli sonuçlar vermektedir. Hepsi de iki uçlu bozukluk tanılı hastaların çocukları olan 129 kişiyle yapılan boylamsal bir çalışmada [50] yaşam boyu iki uçlu bozukluk görülme sıklığı %10, yaşam boyu duygudurum bozukluğunun görülme sıklığı %40 ve yaşam boyu genel olarak psikopatoloji görülme sıklığı %59 olarak saptanmıştır. Çalışmanın dikkat çeken sonucu ilk değerlendirmeye nazaran ilk

değerlendirmeden 5 sene sonra yapılan görüşmede psikopatoloji görülme sıklığının artmış olmasıdır. Bunun yanında, iki uçlu bozukluk tanılı hastaların çocuklarındaki psikiyatrik bozukluk-özellikle duygudurum bozuklukları- görülme sıklığı toplumdaki görülme sıklığından yüksek görünmektedir. Hillegers ve arkadaşlarının (2005) dikkat çektikleri bir başka sonuç ta çalışmaya alınan çocuklardan iki uçlu bozukluk geliştiren hemen hepsinin ilk mani/ hipomani ataklarından ortalama 5 yıl öncesinde depresyon geçirmiş olmalarıdır [50]. İki uçlu bozukluk tanılı hastaların çocukları için depresyon iki uçlu bozukluk geliştirme açısından bir risk faktörü olabilir. Lityuma cevap veren ve cevap vermeyen ebeveynlerin çocukluk çağı ve ergenlik çağındaki çocuklarıyla yapılan başka bir boylamsal çalışma son değerlendirmede çocukların %682inde iki uçlu spektrum bozukluğu saptamışlardır [51]. Dikkat çeken nokta yıllar içinde iki uçlu bozukluk geliştiren çocukların, çocuklukta yada ilk gençlikte anksiyete bozuklukları yada depresyon tanısı almış olanların çoğunlukta olmasıdır. Aynı dönemlerde herhangi bir belirti göstermeyenlerin ise yapılan son değerlendirmede de psikiyatrik açıdan sağlıklı olduğu gösterilmiştir.

İki uçlu bozukluk tanılı hastaların, hastalık dönemlerinden bağımsız olarak yaygın nörobilişsel işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir [9,10,12]. Nörobilişsel işlevlerdeki bozulmanın iki uçlu bozukluk için bir endofenotip olduğunu destekleyen çalışmalar vardır [10,15]. Herhangi bir özelliğin endofenotip olmasının bazı şartları vardır. Söz konusu alanlardaki bozulmanın hastalık dönemleri yanı sıra iyilik dönemlerinde de devam ediyor olması ve hastanın hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarını (yazının başında bahsedilen riskli grup) da etkiliyor olması gerekmektedir. Nörobilişsel işlevlerdeki bozulmanın iki uçlu bozukluğun iyilik döneminde yaygın olarak devam ettiğini yapılmış birçok çalışma zaten göstermektedir. Bu alandaki bozulmanın, iki uçlu bozukluk için bir endofenotip olup olmadığını anlamak için hastaların birinci derece akrabalarıyla yapılmış çalışmaların sonuçlarına göz atmak gerekir. 2000'den sonra iki uçlu bozukluk tanılı hastaların ergen çocukları ve diğer birinci derece akrabalarında nörobilişsel işlevleri değerlendiren birçok çalışma yayınlanmıştır.

İyilik dönemindeki iki uçlu hastalarla yapılmış olan nörobilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalardan çıkan sonuç genel olarak yürütücü işlevler ve bellekteki bozulmanın iki uçlu bozukluk için endofenotip adayları olduğu olmuştur [12]. İlgili literatürden çıkan ortak sonuca

dayanan bir çalışma iki uçlu bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş akrabalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktadır [52]. Çalışma, iki uçlu bozukluk tanılı hastaların kız ve erkek kardeşleri ile kız ve erkek çocuklarını değerlendirmeye almış, akraba grubunun Geriye Sayı Menzili ve uzamsal tanıma görevlerinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans gösterdiklerini saptamıştır. Birinci derece akrabalarındaki nörobilişsel bozulmanın belli alanlarda görülüyor olması, iki uçlu bozuklukta genel/ yaygın bozulmadansa seçici bir nörobilişsel bozulmanın varlığını düşündürmektedir. Aynı yayınlanan başka bir çalışmada da iki uçlu bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabaları yalnızca Stroop Testi'nin enterferans performansında sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir [48]. WCST, Sözel Akıcılık ve İz Sürme Testlerinde sağlıklı kontrollerden anlamlı fark göstermeyen grup, dikkat çekici biçimde hasta gruptan da anlamlı fark göstermemektedir. Bir bakıma, hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaların performansı hasta grup ile sağlıklı grup arasında bir yerde duruyor gözükmemektedir.

İki uçlu bozukluk tanılı kadın hastaların ergenlik çağındaki çocuklarıyla yapılan bir çalışmada akraba grubundaki çocuklar yürütücü işlevler(WCST), uzamsal bellek(CVLT-C, ROCF) ve dikkat(CPT) testlerinde sağlıklı kadınların çocuklarına göre daha düşük performans göstermişlerdir [53]. Klimes-Dougan ve arkadaşlarının (2006) çalışması bazı alanlardaki nörobilişsel bozulmanın iki uçlu bozuklukta önce başlamış olabileceği fikrine destek vermektedir, çünkü bu alandaki bozulmalar depresif ya da manik belirtilerden bağımsız olarak saptanmıştır [53]. Fakat aynı çalışmada duygudurum hastalıkları tanısı almış annelerin genel işlevsellik puanlarının (GAF-Global Assessment of Functioning) sağlıklı annelere göre düşük, hasta gruptaki ailesel stresin de kontrol grubuna göre daha fazla bulunması kafaları karıştırmaktadır. Hasta grubun ergen çocuklarındaki nörobilişsel bozulma hastalık riskiyle ilgili olabileceği gibi annelerin genel işlevsel yetersizliğiyle de ilgili olabilir. Buradaki sonuçla çelişen sonuçlar veren başka çalışmaları işaret eden bir derleme çalışması 2006'da yayınlanmıştır [37]. Söz konusu boylamsal çalışmalarda iki uçlu bozukluk tanılı hastaların ergen çocuklarında ilk değerlendirmede herhangi bir nörobilişsel bozulma görülmezken daha sonraki yıllarda iki uçlu bozukluk tanısı alanlar olduğu belirtilmektedir.

2006 yılında yayınlanan bir derleme çalışması, iki uçlu bozukluk tanılı hastaların çocuklarıyla ve yetişkin birinci derece akrabalarıyla yapılan çalışmalarda akraba grubun

yürütücü işlevler, deklaratif bellek ve dikkat alanlarında nörobilişsel bozulma gösterdiğini belirtmektedir [40].

İki uçlu bozukluk tanılı hastaların %20'sinde psikiyatrik hastalık geçmişi bulunan birinci derece akrabalarıyla yapılan başka bir çalışmada akraba grubu yalnızca yürütücü işlevler ve psikomotor performansı ölçen testlerde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans göstermiş, bu testlerde hasta grup ile sağlıklı grup arasında bir yerde kalmışlardır [54]. Sözel öğrenme ve bellek testlerinde ise sağlıklı kontrollerden anlamlı fark göstermemişlerdir. Bu çalışmanın diğerlerinden farkı hastalıktan etkilenmemiş akrabaların 40 yaş üstü kişilerden, yani iki uçlu bozukluk geliştirme riskinin artık geçmiş olduğu düşünülen bir yaş grubundan seçilmiş olmasıdır. İki uçlu bozukluk tanılı hastalar, hastalıktan etkilenmiş ve etkilenmemiş akrabaları ile sağlıklı kontrollerin yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek, sözel öğrenme ve dikkat testleriyle değerlendirildiği başka bir çalışmada akraba grubu yalnızca sözel bellek ve öğrenme testinde sağlıklı gruptan daha düşük performans göstermektedir [15]. Bunun yanında akraba grubu, nörobilişsel işlevler açısından iki uçlu bozukluk tip II ve iki uçlu bozukluk spektrumu hastalarından anlamlı fark göstermemektedir. İşleyen belleği N-back testiyle değerlendiren bir başka çalışma da birinci derece akrabalarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark göstermemiştir [55].

Yapılan çalışmalar nörobilişsel ölçekler açısından kısıtlıdır. Diğerlerine göre daha kapsamlı bir nörobilişsel batarya kullanılarak yapılan bir çalışma [7] yürütücü işlevler, dikkat, sözel bellek, sözel ve görsel öğrenme, işitsel ve görsel işleyen bellek, psikomotor hız testleriyle iki uçlu bozukluk tanılı hastaları hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktadır. Görsel öğrenme bellek testlerinde birinci derece akrabalar sağlıklı kontrollerden daha düşük performans göstermektedirler. Yürütücü işlevlerde, beklenenin aksine akraba grubu sağlıklı kontrol grubundan anlamlı fark göstermemektedir. Dikkat, psikomotor, sözel öğrenme ve bellek, işleyen bellek görevlerinde kişiler arasında önemli farklar görülse de gruplar arasında anlamlı fark saptanmamaktadır. Konuyla ilgili literatür ve beklenen sonuçla örtüşen bir sonuç görülmektedir. Birinci derece akraba grubu, sözel öğrenme dışındaki tüm nörobilişsel alanların genelinde hasta grup ile sağlıklı grup arasında bir performans göstermektedir. Kapsamlı bir nörobilişsel batarya kullanan, büyük örneklemlili başka bir çalışma da yine çocuklar ve herhangi bir duygudurum

hastalığı olmayan kardeşleriyle yapılmıştır [56]. Hastalıktan etkilenmemiş kardeşler işleyen bellek, işleme hızı, sözel öğrenme, enterferans kontrolü ve soyut problem çözme testlerinde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans göstermişler, ancak yalnızca soyut problem çözme becerisindeki fark istatistiksel anlamlılık göstermiştir. İki uçlu bozukluk tanılı çocukların hastalıktan etkilenmemiş kardeşlerinin, psikiyatrik olarak sağlıklı çocuklardan zayıf performans gösterdikleri testler yürütücü işlevlerde bozulmaya işaret etmektedir. Bu açıdan bakılınca, çıkan sonuç anlamlı görünmektedir.

İki uçlu bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarıyla yapılan nörobilişsel işlevleri değerlendiren çalışmaların bazı kısıtlılıkları vardır. Genel olarak çalışmaların örneklemi küçüktür. Bunun yanında kullanılan nörobilişsel testlerin birbirinden farklı olması ya da yeterince kapsamlı olmaması, çalışma desenlerinin birbirinden farklı olması kısıtlamalardan bazılarıdır. Birinci derece akrabaların heterojen bir grup olması, kardeş, çocuk veya ebeveynlerden, ergen veya yetişkinlerden karışık olarak seçiliyor olması diğer bir kısıtlamadır. Farklı psikososyal faktörler, ilaç kullanımı, klinik özellikler ve hastalığın seyrine dair özelliklerin göz önünde bulundurulmaması da sonuçları etkileyebilecek diğer önemli etmenler olarak sayılabilir.

Bütün bu kısıtlılıklar ve bazı çelişkili sonuçlara rağmen konuyla ilgili literatür, iki uçlu bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş akrabalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında çeşitli nörobilişsel alanların birinde yada birkaçında bozulma yaşadıklarını göstermektedir. Bu sonuç, nörobilişsel alanlardaki bozulmanın iki uçlu bozukluk için endofenotiplerden biri olabileceği görüşünü desteklemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı İki uçlu Bozukluklar Ayaktan Hizmet Birimi ve Genel Poliklinik Ayaktan Hizmet Birimi'nde yürütülmüştür. Birimde izlenmekte olan ve ardışık olarak onay veren, en az 6 aydır iyilik döneminde olan 30, akut depresyon döneminde olan 10 iki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı hasta, ile bu hastaların ulaşılabilinen 15 birinci derece akrabası çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu yaşam boyu herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 26 kişiden oluşmaktadır.

Tüm katılımcılar SCID-I (DSM-IV Eksen I için Yapılandırılmış Tanısal Görüşme) [57] ile değerlendirilmiştir. Hastaların hepsi DSM-IV tanı ölçütlerine göre İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tip I tanısı yada Tek Uçlu Duygudurum Bozukluğu (Majör Depresif Bozukluk) tanısı almıştır.

Hasta grubu için çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1- Yazılı bilgilendirilmiş onay vermiş olmak,
- 2- DSM-IV'e göre İki Uçlu Bozukluk I ya da Majör Depresif Bozukluk tanısı almış olmak;
3. En az 6 aydır ötimi döneminde yada akut depresif dönemde olmak,
- 4- İyilik dönemindeki İki Uçlu Bozukluk tanılı hastalar için, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanlarının 7 ve/veya altında puan almış olmak,
5. İyilik dönemindeki İki Uçlu Bozukluk tanılı hastalar için herhangi bir eşik altı belirtisine sahip olmamak,
- 6-18-65 yaş aralığında olmak,
- 7- Başka bir psikiyatrik eksen I ek tanı almamış olmak,
- 8- Herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalık, mental retardasyon, epilepsi, serebral tümör ya da serebro-vasküler hastalığa sahip olmamak, bilinç yitimine yol açmış kafa travması geçirmemiş olmak.
- 9- Herhangi bir sistemik hastalık (hiperglisemi, hipertansiyon) ya da otoimmün hastalığı olmamak,
- 10- Son altı ay içerisinde EKT (Elektrokonvülsiv Terapi) almamış olmak,

11- Birinci derece akrabalar için, tanılanmış herhangi bir psikiyatrik hastalığa sahip olmamak.

Hasta grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1- Çalışmaya alınma koşullarına aykırı bir durumun olması.

Kontrol grubu, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan ya da Dokuz Eylül Tıp Fakültesi'nde okuyan, hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitimce eşleştirilmiş, DSM-IV ölçütlerine göre sağlıklı oldukları saptanan, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alınan 30 kişiden oluşmaktadır. Kontrol grubu ve hastaların birinci derece akrabalarında herhangi bir birinci eksen psikiyatrik hastalık tanısı, herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalığı, zihinsel geriliği, epilepsisi, serebral tümör ya da serebrovasküler hastalığı olmaması ölçütleri aranmıştır.

3.2. Yöntem

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara, tüm uygulamalardan önce Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulunca uygun bulunan bilgilendirilmiş onam formu verilmiş, çalışma hakkında detaylı bilgilendirilme yapılmış ve ardından tüm katılımcıların imzalı onayları alınmıştır.

Duygudurum hasta grubuna SCID-I görüşmesi yapılarak DSM-IV tanı ölçütlerine İki Uçlu Bozukluk tanıları onaylanmıştır, ayrıca hastaların aynı görüşme kullanılarak, eş zamanlı başka bir psikiyatrik eksen 1 tanısı almadıkları onaylanmıştır.

Bu değerlendirmeden sonra, hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği [58], Young-Mani Derecelendirme Ölçeği [59] uygulanmış, bu ölçeklerden 7 ve altında puan alanlar iyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk tanılı hasta grubuna dahil edilmiştir. En az 6 aydır ötimi döneminde olan hastaların demografik bilgileri alınmış ve hastalıklarının geçmişi hakkında SKİP-TÜRK bilgi formları ile standart klinik görüşme yapılmıştır.

İyilik dönemindeki İUB tanılı hastaların hepsi farmakolojik tedavi almakta, depresif dönemdeki hastalardan yalnızca 1 tanesi ilaç kullanmaktadır. Çalışma hastaların ilaç kullanımından bağımsızdır.

İki uçlu depresif hastaların ulaşılabilinen, hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarına ve çalışmaya uygun görülen sağlıklı kontrollere SCID-I görüşmesi yapılarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre yaşamları süresince psikiyatrik bir hastalık geçirmediği ve o anda psikiyatrik açıdan sağlıklı oldukları doğrulanmıştır. Çalışmaya İUB hastalarının 15 birinci derece akrabası (Anne ya da baba, kardeş, çocuklardan oluşmaktadır.) katılmıştır.

Görüşmelerin ardından uygulamaya geçilmiştir. Uygulama, standart bir sıralama ile 3 araştırmacı (C.H., Ö.D.E, N.G.Y.) tarafından, tek oturumda tamamlanmıştır.

3.3. Kullanılan Araçlar

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

First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş tanı koydurucu bir ölçektir[60]. SCID-I Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlik güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [61].

3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ)

Young ve arkadaşları (1978) tarafından geliştirilmiş, 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir [62]. Mani şiddetini ölçmede yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Ölçeğin doldurulması hastayla son 48 saatlik süre dilimi içindeki durumu esas alınarak yapılan görüşmeye ve görüşme sırasındaki gözlemlere dayanarak yapılır. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [63].

3.3.3. *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAM-D-17)*

Hamilton tarafından (1960) geliştirilmiş [64] ve daha sonra yapılandırılmış hale dönüştürülmüştür. Depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmede yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [65]. Bu çalışmada 17 maddelik formu kullanılmıştır.

3.3.4. *Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)*

Heaton (1981) tarafından geliştirilmiştir [66]. Yürütücü işlevleri ölçmek için en sık kullanılan nörobilişsel testlerden biridir. Amacı, frontal lob işlevlerinden olan soyutlama becerisini ölçme ve alınan geribildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapmayı test etmektir [67]. Bilişsel, esneklik, kavram oluşturmayı değerlendiren en popüler testtir [37]. Planlama, organize etme, soyut reasoning, kavram oluşturma, bilişsel set maintenance(seti koruma/sürdürme) ve değiştirme ile baskılama becerileri kapsamında yürütücü işlevleri ölçer [2]. Karakaş ve ark.(1998) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır [68].

Bu test için her biri renk, biçim ve miktarına göre 3 gruptan oluşan 128 geometrik desenli kart kullanılır. Zaman sınırlaması yoktur. Testin uygulamasında katılımcıdan, ekranda tek tek beliren renk, şekil ve sayı bakımından birbirinden farklı olan kartları yukarıdaki 4 anahtar karttan biriyle eşleştirmesi istenir. Eşleştirmeden sonra bilgisayar ekranında 'doğru' yada 'yanlış' yazısı belirir, testör de sesli olarak tekrarlar. Ardı ardına doğru eşleştirilen 10 karttan sonra bilgisayar strateji değiştirir. Artarda doğru eşleştirilen her 10 kart tamamlanmış bir kategori sayılır. Katılımcı 6 kategoriyi tamamladığında, tüm kartlar gösterilmemiş bile olsa, test sona erer. Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmıştır.

Değerlendirmede, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru kart sayısı, hata sayısı ve perseveratif (tekrarlayıcı) hatanın yüzdesi dikkate alınmıştır.

3.3.5. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Rey (1958) tarafından geliştirilmiş bir kelime listesi öğrenme testidir [69]. Sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirir. Dikkat, kısa ve uzun bellek menzili, tanıma belleği, sözel öğrenme, konsantrasyon ve mental tracking işlevlerini ölçer [42]. Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır [70].

Beş kez tekrarlanan sözcük listesinden deneğin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve verilen ikinci bir listenin ardından ve sonra da 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Ardından katılımcıdan, verilen yeni kelime listesinin içinden daha önce tekrarlanmış olan kelimeleri kalemle yuvarlak içine alması istenir. Doğru tanıma ve yanlış pozitifler de çalışmamızda değerlendirmeye alınmıştır.

3.3.6. Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test)

Wechsler Bellek Ölçeği’nin alt testlerinden biridir. Wechsler (1945) tarafından geliştirilmiş olup [71] daha sonra yeniden düzenlenmiştir [72]. Görsel belleği değerlendirir. Türkçe için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır [73]. Testte 4 tane kart bulunmaktadır. İlk üç kart için 10 saniye, son kart 13 saniye boyunca katılımcıya gösterilir ve kaldırılır. Daha sonra katılımcıdan aklında kalan şekli çizmesi istenir. Yalnızca dördüncü kartta iki şekil bulunmaktadır. En yüksek puan 41’dir.

Bu çalışmada, 10 saniye sonunda çizilen ve 20 dakika sonra tekrar çizilen şekiller değerlendirilmektedir.

3.3.7. İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Bu test görsel dikkat, zihinsel esnekliği (görev değiştirme/ yürütücü işlevler), görsel tarama ve motor hızı (görsel- motor izlem) değerlendirir [67]. A kısmında, katılımcı 1-25 arası noktaları tek sürekli bir çizgiyle en kısa sürede birleştirirken B kısmında ise en kısa sürede değişimli olarak bir sayıyı bir harf ile birleştirir. Bu çalışmada her bölüm için elde edilen süreler değerlendirilmiştir. İz Sürme Testi B Kısmı yürütücü işlevleri (dikkat,

konsantrasyon ve mental tracking işlevlerini ölçmede kullanılır [29,42]. Dikkat, psikomotor hız, strateji değiştirme işlevlerini ölçmede kullanılır [42]. A Formu odaklanmış dikkati ölçer [42].

3.3.8. Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi (Digit Symbol)

Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği'nin alt testlerinden biridir [74]. Algısal motor hız ve gizil öğrenmeyi değerlendirir. Katılımcıya 90saniye verilir, kutucuklardaki sayılara sırayla uygun sembolleri yazması istenir. 1-9 arası sayılar ve bu sayılarla eşleştirilmiş semboller kutucukların üst tarafında görünmektedir. Bu çalışmada 90 saniyede doldurulan kutucuk sayısı değerlendirilmiştir. Dikkat, konsantrasyon ve mental tracking işlevlerini ölçmede kullanılır [42]. Bu test aynı zamanda mental ve motor hız, zihinsel esneklik, görsel algılama ve tarama becerilerini de değerlendirir [42].

3.3.9. Stroop Renk Kelime Testi (Stroop Color Word Test)

J. R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testi [75]. Testin ilk kısmında deneklere renk isimleri sunulur ve bunları olabildiğince hızlı okumaları istenir. İkinci kısımda renkli mürekkeple basılı nokta kümelerinin renklerinin olabildiğince hızlı söylenmesi istenir. Üçüncü kısımda ise sunulan rengin adından farklı renkten mürekkeple yazılan kelimelerin olabildiğince hızlı (ve yüksek sesle) okunması istenir. Örneğin 'mavi' kelimesi kırmızı veya sarı mürekkeple yazılmıştır. Bu deneylerden çıkan ve Stroop etkisi olarak adlandırılan çarpıcı sonuç, deneklerin, farklı renkten mürekkeple yazılan renk adlarını (örneğin mavi renkle yazılı 'kırmızı' kelimesini) okumakta oldukça zorlanmaları, doğru okuyabilmek için uzunca bir süre harcamaları, hatta yazılı kelimeyi değil, mürekkebin rengini söylemeleridir (örneğimizde doğru okuma 'kırmızı' olacakken, deneğin 'mavi' demesi). Bu testin bilişsel psikoloji açısından önemi, görsel algıyla (burada renk) sembolik-semantik algı (burada rengin adı) arasında bir çatışma olduğunda, görsel algının ağır basmasıdır. Başka bir deyişle görsel algı daha temel, daha ilkeldir ve semantik süreçlerden önce gelir. Dikkat, karıştırıcı etmenleri ihmal edebilme (enterferans), tepki hızını değerlendirir. Seçici(selective) dikkati ölçmek için yaygın olarak kullanılır [37]. Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [68].

3.3.10. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)

WAIS-R'ın (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeğidir [72,76]. Dikkat, işleyen bellek [3], işitsel dikkat, kısa süreli akılda tutma kapasitesini [42] ölçmede kullanılır. İleriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır. Katılımcıya sayı dizileri okunur, sırasıyla tekrarlaması istenir. Katılımcının ardı ardına doğru tekrarladığı her iki diziden sonra dizinin uzunluğu bir sayı arttırılır. Geriye doğru kısmında katılımcı dizinin sonundan başlayarak sayıları başa doğru saymaya çalışır. Her iki bölümde doğru tekrarlanan sayıların toplam puanı ve her iki bölümün toplam puanı değerlendirilir.

3.3.11. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT)

Sözel akıcılığı ölçmek için kullanılır.

Test, verilen bir harfle başlayan sözcüklerin öngörülen zaman içinde geri çağrılmasını değerlendirir. Her bir harf için 60 saniye verilir. En sık F, A, S harfleri kullanılır, testin Türkçe standardizasyonunda K, A, S harfleri kullanılmıştır [77]. Toplam hatırlanan sözcük sayısı ve perseverasyon (tekrarlama) sayısı değerlendirilmeye alınmıştır.

3.3.12. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)

Bu testin amacı yetişkinlerde kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve işleyen belleği ölçmektir [78,79]. İşleyen bellek, konuyla ilgili bilgiyi kısa süreliğine koruma/tutma ve onun üzerinde işlem yapma becerisidir [37]; yürütücü işlevlerdendir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması tamamlanmıştır [80].

Bu testin ilk kısmında üç sessiz harf okunur ve masaya vurulur. Katılımcıdan masaya vurulduğu zaman üç sessiz harfi tekrarlaması istenir. İkinci kısımda ise harflerden hemen sonra bir sayı verilir. Katılımcı masaya vurulana dek verilen sayıdan geriye doğru saymaya başlar. Testte belirlenmiş süre sonunda masaya vurulur, katılımcı hatırladığı harfleri tekrar

eder. Her bir denemedeki doğru hatırlanan harf sayısı not edilir. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanılır.

3.3.13. Kategori Akıcılık Testi (Word List Generation)

Sözel akıcılık testleri arasında en yaygın olarak kullanılandır. Sözel akıcılık testleri kişinin düşüncelerini örgütleyip örgütleyemediğini ya da ne derecede örgütleyebildiklerini saptamak için iyi bir yöntemdir. Kişiden belirli bir kategoriye giren sözcüklerin üretilmesi istenir. Bu çalışmada kullanılan kategori hayvan'dır; bundan başka sebze, meyve, yiyecek ve içecek kategorileri sık kullanılır. Uygulamada katılımcıdan 60 saniye içerisinde aklına gelen her türlü farklı hayvan ismini söylemesi istenir. Söylenen farklı hayvan ismi sayısı ve perseverasyonlar (tekrarlamalar) değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel İşlemler

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı.

Örneklemedeki katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim ve klinik özelliklerinin dağılımını saptamak için Sıklık Analizi (Frequency Analysis) yapıldı. Gruplarımızın yaş ve eğitim yılı açısından farklılaşıp farklılaşmadığını araştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplardaki katılımcı sayısı eşit olmadığından nonparametrik analizler kullanıldı. Gruplar arasında, nörobilişsel test performansları açısından istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı Kruskal-Wallis Nonparametrik Test kullanılarak bakıldı. Her iki grup arasında nörobilişsel işlevler açısından fark olup olmadığına Mann-Whitney U Testi kullanılarak bakıldı.

Hasta gruplar için klinik özellikler ile nörobilişsel test performansları arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile araştırıldı.

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, ‘Psikiyatrik Hastalıklarda Gliadan Köken Alan Nörotrofik Faktör (GDNF) ve Beyinden Köken Alan Nörotrofik Faktör (BDNF)’nin Rolü’ isimli proje kapsamında yürütülmüştür. Adı geçen proje, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Çalışmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Etik kurul onayının tarihi 06.07.2008; numarası 231324’tür.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya toplam seksen bir kişi katıldı. Bunlardan otuzu iki uçlu bozukluk tanılı iyilik durumundaki hasta, 10'u iki uçlu bozukluk depresif dönemdeki hasta, on beşi bu hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları ve yirmi altısı da sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır. Tüm örnekleme ait yaş, cinsiyet ve eğitim özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Kruskal-Wallis Testi ile yapılan analizde gruplar arasında yaş ve eğitim yılı açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak, yapılan ki-kare testi grupların cinsiyet açısından birbirinden farklılaştığını gösterdi.

Tablo 1: Hasta, 1. derece akraba ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	İki uçlu ötümik (S: 30)	İki uçlu depresif (S: 10)	1. derece akraba (S: 15)	Sağlıklı kontrol (S: 26)	P değeri
Yaş (Yıl±SS)	35.97±11.056	35.90±10.365	43.47±10.730	36.04±11.273	0.326 ^a
Cinsiyet (S) (%)	K:18 (%60) E:12 (%40)	K:5 (%50) E:5 (%50)	K:11(%73.3) E:4 (%26.7)	K:18 (%69.2) E:8 (%30.8)	0.011 ^b
Eğitim (Yıl±SS)	11.13±3.340	12.39±3.335	11.80±2.305	13.27±3.584	0.190 ^a

S:Sayı, SS: Standart Sapma, K:Kadın, E: Erkek

a: Kruskal-Wallis testi (Hasta-birinci derece akraba-kontrol grubu arasında)

b: Ki-kare testi (Hasta-birinci derece akraba-kontrol grubu arasında)

4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınma ve ötimik dönemde olma ölçütlerini karşılayan (HAMD-17 \leq 7, YMÖ \leq 7) otuz İUB tip I ve II tanılı hasta ile çalışmaya alınma ve depresif hastalık döneminde olma ölçütlerini karşılayan 10 İUB tip I ve II tanılı hasta çalışmaya alınmıştır.

Ötimik dönemdeki hastalardan 1 tanesi (%96.7) İUB tip 2 hastasıyken, yirmi dokuz tanesi (%3.3) İUB tip II tanılı hastadır. Depresif hastaların 3'ü (%10) İUB tip I, 7'si (%90) İUB tip II tanılı hastalardan oluşmaktadır.

Ötimik ve depresif dönemdeki hastaların tüm klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hasta grubun klinik özellikleri

	İki uçlu ötimik (İÜÖ)	İki uçlu depresif (İUD)
HAMD-17	1.90 \pm 1.190	24.00 \pm 3.127
YMÖ	0.47 \pm 1.224	3.80 \pm 2.044
Yaşam boyu hastalık dönemi (epizod) sayısı	4.70 \pm 4.55	7.11 \pm 4.256
Yaşam boyu mani/ hipomani/ karma epizod sayısı	2.13 \pm 2.177	0.90 \pm 0.568
Yaşam boyu depresyon sayısı	1.70 \pm 2.120	3.80 \pm 2.700
Hastalığın başlangıç yaşı	27.60 \pm 12.073	29.10 \pm 9.848
Hasta olunan süre (yıl)	8.37 \pm 5.561	6.90 \pm 3.414
Hastaneye yatış sayısı	1.03 \pm 1.033	0.60 \pm 0.699
Psikoz varlığı (%)	Var: %63.3 Yok: %36.7	Var: %90 Yok: %10
İUB tipi (%)	Tip1: %96.7 Tip 2: %3.3	Tip1: %30 Tip 2: %70
Ötими süresi (ay)	20.19 \pm 19.53	-

HDÖ-17: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği 17 maddelik,

YMÖ: Young Mani Ölçeği

İUB: İki uçlu bozukluk

Hasta grubun klinik özellikleri ile her bir nörobilişsel test performansları arasında ilişki olup olmadığına Spearman Korelasyon Testi kullanılarak bakıldı. Hasta grupların hiçbirinde klinik özellikler ile herhangi bir nörobilişsel test performansı arasında bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Klinik özellikler ile her bir nörobilişsel test performansları arasındaki korelasyon analizlerine dair tablolar aşağıda sıralanmaktadır.

Tablo 3: Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	Rey Sözel Öğr. İlk Deneme	Rey Sözel Öğrenme Son Deneme	Rey Sözel Öğrenme Toplam Puan	Rey Sözel Öğrenme Geciktirilmiş	Rey Sözel Öğrenme Doğru Tanıma	Rey Sözel Öğr. Yanlış Pozitif
Epizot sayısı	0.235	0.247	0.215	0.752	0.069	0.468
Mani sayısı	0.093	0.029	0.078	0.023	0.063	0.539
Depresyon sayısı	0.877	0.805	0.982	0.197	0.660	0.716
Psikoz durumu	0.916	0.805	0.798	0.361	0.517	0.826
Başlangıç yaşı	0.197	0.860	0.274	0.265	0.998	0.636
Hastalık yılı	0.782	0.917	0.930	0.666	0.640	0.247
Hastaneye yatış sayısı	0.685	0.105	0.209	0.072	0.023	0.482
Bipolar tipi	0.840	0.776	0.653	0.714	0.567	0.842

Tablo 4: WCST ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	WCST Kategori Sayısı	WCST Doğru Sayısı	WCST Hata Sayısı	WCST Perseveratif Hata Yüzdesi (%)
Epizot sayısı	0.509	0.618	0.496	0.729
Mani sayısı	0.063	0.650	0.284	0.899
Depresyon sayısı	0.069	0.382	0.087	0.327
Psikoz durumu	0.621	0.311	0.271	0.737
Başlangıç yaşı	0.064	0.321	0.154	0.450
Hastalık yılı	0.768	0.905	0.966	0.536
Hastaneye yatış sayısı	0.205	0.716	0.614	0.841
Bipolar tipi	0.095	0.926	0.233	0.781

Tablo 5: Stroop Kelime Renk Testi ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	Stroop Renkler	Stroop Renkler Hata	Stroop Kelime	Stroop Enterferans
Epizot sayısı	0.922	0.999	0.724	0.552
Mani sayısı	0.996	0.075	0.627	0.374
Depresyon sayısı	0.131	0.304	0.195	0.396
Psikoz durumu	0.197	0.014	0.270	0.702
Başlangıç yaşı	0.186	0.502	0.155	0.248
Hastalık yılı	0.851	0.687	0.560	0.633
Hastaneye yatış sayısı	0.488	0.006	0.497	0.584
Bipolar tipi	0.413	0.075	0.640	0.642

Tablo 6: İz Sürme Testi ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	İz Sürme A (süre)	İz Sürme A Hata	İz Sürme B (süre)	İz Sürme B Hata
Epizot sayısı	0.994	0.242	0.082	0.260
Mani sayısı	0.092	0.979	0.758	0.119
Depresyon sayısı	0.343	0.850	0.546	0.882
Psikoz durumu	0.166			
Başlangıç yaşı	0.061	0.344	0.661	0.663
Hastalık yılı	0.540	0.418	0.024	0.024
Hastaneye yatış sayısı	0.717	0.883	0.562	0.910
Bipolar tipi	0.202	0.305	0.377	0.115

Tablo 7: Sayı Menzili Testi ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	Sayı Menzili İleri	Sayı Menzili Geri	Sayı Menzili Toplam
Epizot sayısı	0.723	0.152	0.339
Mani sayısı	0.727	0.431	0.876
Depresyon sayısı	0.669	0.356	0.388
Psikoz durumu	0.324	0.036	0.114
Başlangıç yaşı	0.005	0.154	0.016
Hastalık yılı	0.715	0.043	0.229
Hastaneye yatış sayısı	0.881	0.989	0.831
Bipolar tipi	0.639	0.555	1.000

Tablo 8: İşitsel Sessiz 3 Harf Sıralama, Sayı Sembol ve Görsel Kopyalama Testleri ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	İşitsel Sessiz 3 Harf Sıralama	Sayı Sembol	Görsel Kopyalama	Görsel Kopyalama Geciktirilmiş
Epizot sayısı	0.757	0.078	0.504	0.332
Mani sayısı	0.246	0.123	0.126	0.953
Depresyon sayısı	0.598	0.765	0.108	0.369
Psikoz durumu	0.808	0.634	0.193	0.662
Başlangıç yaşı	0.362	0.132	0.616	0.057
Hastalık yılı	0.282	0.178	0.317	0.859
Hastaneye yatış sayısı	0.444	0.838	0.047	0.550
Bipolar tipi	0.148	0.803	0.093	0.447

Tablo 9: Sözel Akıcılık ve Kategori Akıcılık Testleri ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	Sözel Akıcılık	Sözel Akıcılık Tekrarlar	Kategori Akıcılık	Kategori Akıcılık Tekrarlar
Epizot sayısı	0.882	0.738	0.667	0.954
Mani sayısı	0.485	0.141	0.922	0.489
Depresyon sayısı	0.917	0.389	0.991	0.879
Psikoz durumu	0.124	0.136	0.917	0.565
Başlangıç yaşı	0.720	0.201	0.677	0.151
Hastalık yılı	0.393	0.684	0.554	0.765
Hastaneye yatış sayısı	0.459	0.971	0.507	0.391
Bipolar tipi	0.014	0.592	0.213	0.017

Ötimik durumdaki hastaların 8'i monoterapi (%26.7), yirmi biri kombine ilaç tedavisi almakta (%70) ve 1 hasta ilaç kullanmamaktadır (%3.3). Kullandıkları ilaçlar arasında lityum, valproik asit, ketiapin, olanzapin, risperidon, antidepresan bulunmaktadır. İUB depresif dönemde olan hastalardan 1'i kombine ilaç tedavisi alırken diğer 9'u herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. (Tablo 10)

Tablo 10: Hasta grubun ilaç kullanımı

	İÜÖ (S:30)	İUD (S:10)
İlaç kullanımı	Var: 29 (%96.6)	Var: 1 (%10)
S (%)	Yok: 1 (%3.4)	Yok: 9 (%90)

İÜÖ: İki uçlu bozukluk ötimi (iyilik) dönemindeki hastalar

İUD: İki uçlu bozukluk depresif dönemdeki hastalar

4.4. Nörobilişsel Test Bulguları

Hasta gruplar, birinci derece akraba ve sağlıklı kontrol gruplarının nörobilişsel test sonuçlarının karşılaştırması Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki nörobilişsel performans farklılığının hangi gruplar arasında olduğunu anlamak amacıyla Mann-Whitney U ve T-testi kullanılarak ikili karşılaştırmalara gidildi.

Tablolarda istatistiksel anlamlı fark gösteren p değerleri koyu yazılmıştır.

Tüm grupların sözel öğrenme ve bellek testi karşılaştırmaları Tablo 11’de özetlenmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında sözel öğrenme toplam sözcük sayısı, geciktirilmiş hatırlama ve doğru tanınan sözcük sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

Yapılan ikili karşılaştırmalarda ise depresif grup toplam puan ve doğru tanımda ötimik gruptan anlamlı derecede kötü performans gösterirken, aynı grup sözel öğrenme ve bellek testinin her skorunda sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede fark göstermektedir. Ötimik grup ise son deneme, doğru tanıma ve geciktirilmiş hatırlamada sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans göstermiştir.

Tablo 11: Tüm Gruplarda Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Rey Sözel Öğrenme İlk (1) Deneme	7.63±2.356	6.20±1.874	8.07±1.907	7.64±1.868	0.141
Rey Sözel Öğrenme Son (5) Deneme	11.90±2.123	10.90±2.378	13.00±2.070	12.92±2.159	0.063
Rey Sözel Öğrenme Toplam (1-5)	50.80±9.911	44.10±9.231	5.47±9.249	55.68±8.513	0,014^a 0,028^b İUD<İÜÖ 0,003^f İUD<SK
Rey Sözel Öğrenme (7) Geciktirilmiş	9,63±3,068	9,00±2,944	11,67±2,795	11,76±2,990	0,004^a 0,041^c İÜÖ<İUA 0,005^d İÜÖ <SK 0,014^f İUD<SK
Rey Sözel Öğrenme Doğru Tanıma	12,63±2,512	10,90±2,923	13,33±1,988	13,80±1,780	0,003^a 0,039^b İUD<İÜÖ 0,019^d İÜÖ<SK 0,003^f İUD<SK
Rey Sözel Öğrenme Yanlış Pozitif	1,27±2,227	0,90±1,287	0,87±1,060	0,76±1,332	0,431

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların Wisconsin Kart Eşleme Testi karşılaştırmaları Tablo 12’de özetlenmektedir. Ötimik grup yanlış cevap sayısı ve tekrarlı (perseveratif) yanlış yüzdesi sonuçlarında sağlıklı kontrol grubundan daha kötü performans göstermiştir. Birinci derece akraba grubu ise doğru sayısı dışında tüm WCST puanlarında sağlıklı kontrol grubundan daha kötü performans göstermiştir. Depresif grup ise perseveratif hata yüzdesinde sağlıklı kontrol grubundan daha kötü performans göstermiştir.

Tablo 12: Tüm Gruplarda WCST Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
WCST Kategori Sayısı	3,32±2,278	3,80±2,394	3,07±2,282	4,92±1,671	0,038^a 0,004^d İÜÖ<SK 0,011^e İUA<SK
WCST Doğru Sayısı	67,32±17,461	60,80±16,233	65,13±16,017	70,27±8,417	0,329
WCST Yanlış Sayısı	22,11±15,476	51,80±31,340	56,33±23,769	31,42±22,557	0,016^a 0,003^d SK<İÜÖ 0,002^e SK<İUA
WCST Perseveratif Yanlış Yüzdesi	22,11±15,476	19,50±8,330	20,93±8,523	13,46±8,353	0,017^a 0,006^d SK<İÜÖ 0,004^e SK<İUA 0,031^f SK<İUD

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

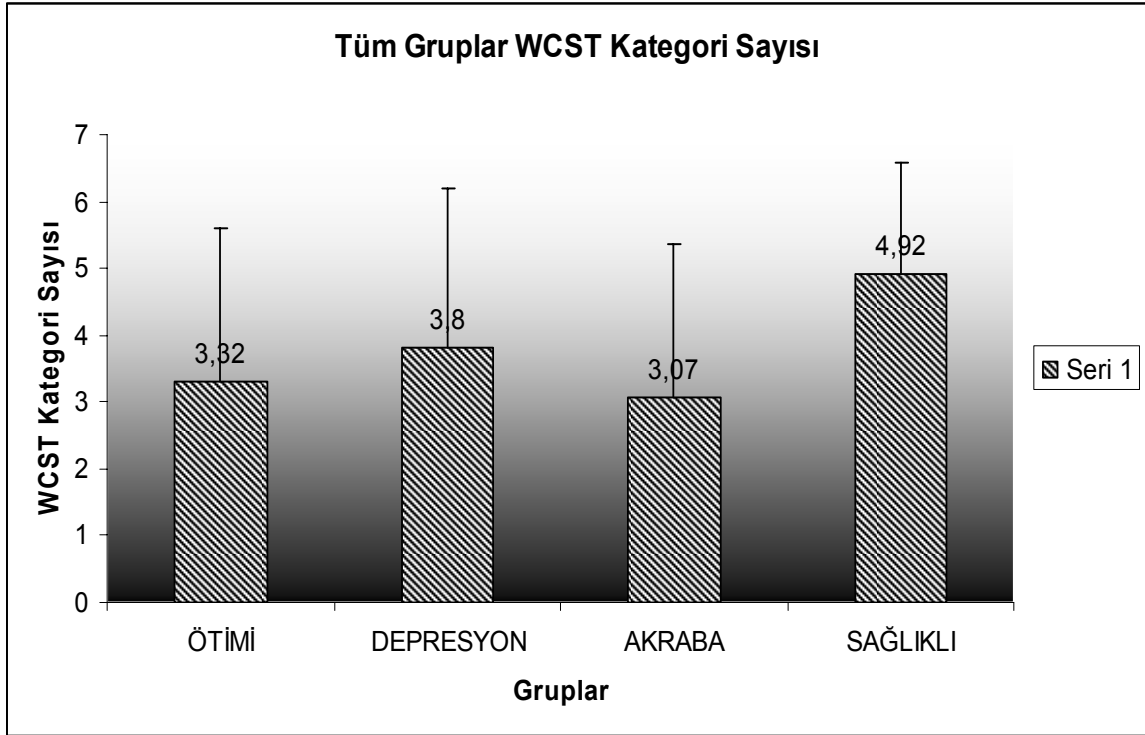
d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

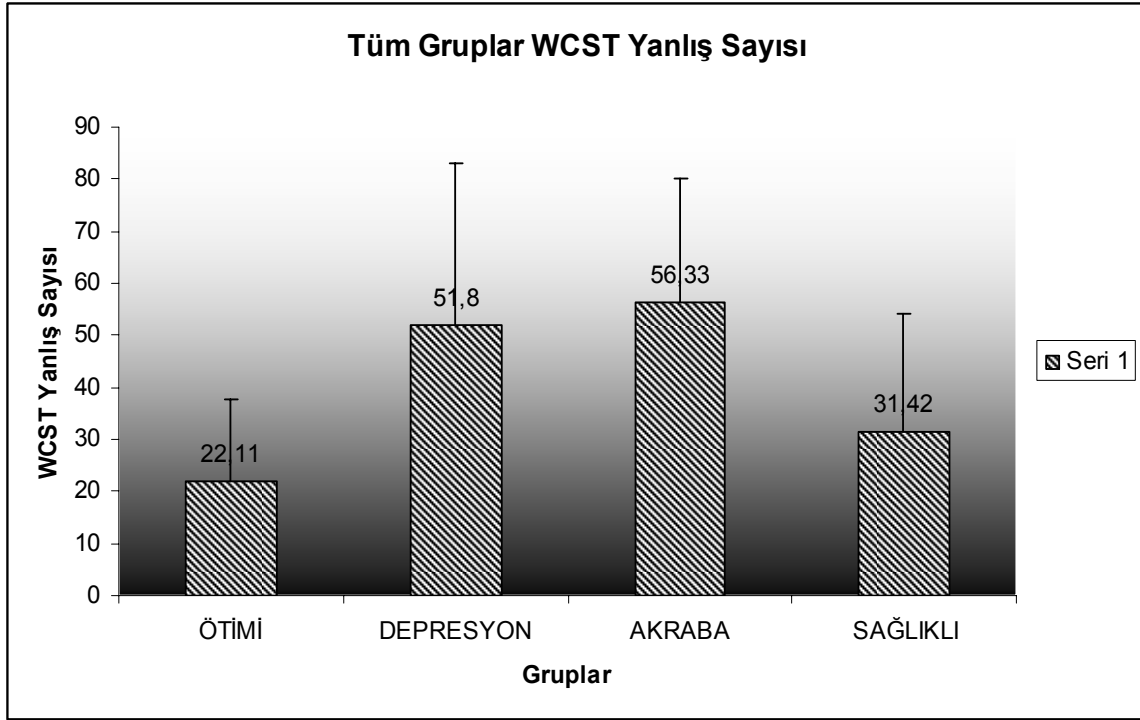
f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

WCST test karşılaştırmalarında, tamamlanan kategori sayısı, yanlış cevap sayısı ve perseveratif hata yüzdesi puanlarında tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Gruplararası farkı daha anlaşılır kılmak için, tüm grupların fark bulunan değerlendirmelerdeki ortalama puanlarına göre yapılmış bar grafikleri aşağıda sıralanmaktadır.

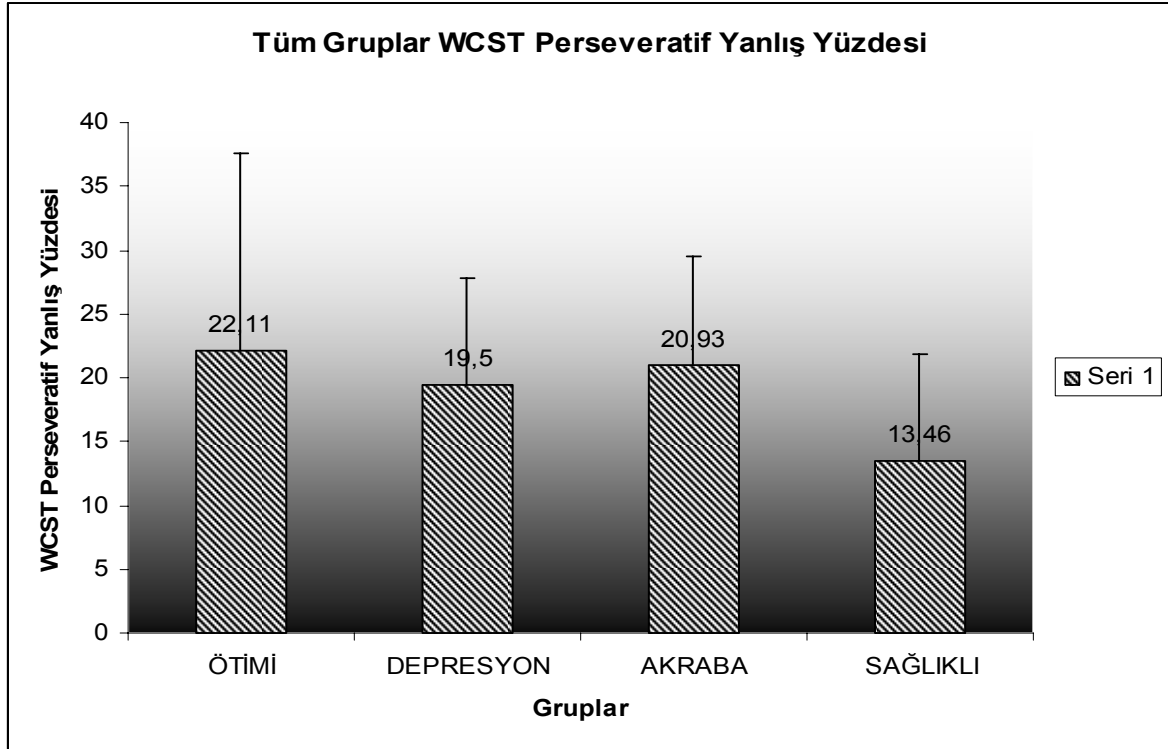
Grafik 1: Tüm Gruplar WCST Tamamlanan Kategori Sayısı



Grafik 2: Tüm Gruplar WCST Yanlış Sayısı



Grafik 3: Tüm Gruplar WCST Perseveratif Yanlış Yüzdesi



Tüm grupların Stroop Kelime Renk Testi karşılaştırmaları Tablo 13’te özetlenmektedir. Stroop testinde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Yalnızca enterferans puanında depresif grup ile ötimik grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 13: Tüm gruplarda Stroop Kelime Renk Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Stroop Renkler	41.77±14.663	43.50±11.168	37.93±5.049	37.28±6.127	0.352
Stroop Renkler Hata Sayısı	0.67±1.348	0.20±0.632	0.67±1.113	0.56±1.083	0.477
Stroop Kelimeler	31.80±8.652	29.50±4.649	29.13±3.962	29.24±6.906	0.458
Stroop Enterferans	79.50±31.73	80.20±23.413	69,87±11.740	74.08±39.038	0.099
Stroop Enterferans Hata Sayısı	2.63±2.883	1.70±4.373	1.27±1.223	1.96±2.354	0.143

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların İz Sürme Testi karşılaştırmaları Tablo 14’te özetlenmektedir. Ötimik ve birinci derece akraba grupları testin B formunda sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans göstermişlerdir. Depresif grup ise testin B formu hata sayısında sağlıklı kontrollerden daha kötü performans göstermiştir.

Tablo 14: Tüm gruplarda İz Sürme Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
İz Sürme A (saniye)	47.50±22.453	53.20±24.912	43.53±11.747	35.48±8.186	0.284
İz Sürme A Hata Sayısı	0.07±0.254	0.30±0.675	0.00±0.000	0.16±0.473	0.467
İz Sürme B (saniye)	120.97±67.992	134.60±79.567	132.73±90.005	77.08±26.290	0.005^a 0.008^d SK<İÜÖ 0.003^e SK<İUA 0.002^f SK<İUD
İz Sürme B Hata Sayısı	1.37±1.377	1.40±1.838	1.73±1.280	0.60±0.816	0.032^a 0.018^d SK<İÜÖ 0.004^e SK<İUA

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların Sayı Menzili Testi karşılaştırmaları Tablo 15'te özetlenmektedir. İkili grup karşılaştırmalarında herhangi bir anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 15: Tüm Gruplar için Sayı Menzili Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Sayı Menzili İleri	7.33±2.426	5.90±2.961	6.93±2.314	6.24±1.985	0.318
Sayı Menzili Geri	6.40±1.958	5.40±1.776	6.13±1.642	5.80±1.848	0.318
Sayı Menzili Toplam	13.73±3.903	11.30±4.398	13.07±3.348	12.04±3.259	0.220

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi karşılaştırmaları Tablo 16’da özetlenmektedir. İkili grup karşılaştırmalarında herhangi bir anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 16: Tüm Gruplar için İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Sessiz 3 Harf	42.53±11.869	43.20±11.458	47.67±7.547	46.12±7.949	0.485

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların Sayı Sembol Testi karşılaştırmaları Tablo 17’de özetlenmektedir. İkili karşılaştırmalarda, ötimik grup sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiştir.

Tablo 17: Tüm Gruplar için Sayı Sembol Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Sayı Sembol	46.07±14.697	46.00±14.862	53.87±14.147	55.00±14.390	0.128

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların Sözel Akıcılık Testi karşılaştırmaları Tablo 18’de özetlenmektedir. İkili grup karşılaştırmalarında herhangi bir anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 18: Tüm Gruplar için Sözel Akıcılık Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Sözel Akıcılık Kelime Sayısı	33.00±11.736	35.60±13.468	38.47±14.076	40.16±15.710	0.263
Sözel Akıcılık Tekrarlar	1.37±1.991	1.10±1.729	2.33±3.288	1.32±1.282	0.438

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların Kategori Akıcılık Testi karşılaştırmaları Tablo 19’da özetlenmektedir. Hem depresif hem de ötimik hasta grubu sağlıklı kontrollere göre kelime sayısında daha kötü performans göstermiştir.

Tablo 19: Tüm Gruplar için Kategori Akıcılık Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Kategori Akıcılık Kelime Sayısı	20.27±4.226	17.90±4.654	24.33±4.237	23.00±4.673	0.007^a 0.006^b İÜÖ<İUA 0.036^c İÜÖ<SK 0.008^f İUD<SK
Kategori Akıcılık Tekrarlar	1.07±1.574	0.20±0.632	1.40±0.986	0.76±0.879	0.042^a

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

Tüm grupların Görsel Kopyalama Testi karşılaştırmaları Tablo 20’de özetlenmektedir. İkili grup karşılaştırmalarında herhangi bir anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 20: Tüm Gruplar için Görsel Kopyalama Testi Sonuçları

	İÜÖ(S:30) (Ort.±SS)	İUD (S:10) (Ort.±SS)	İUA (S:15) (Ort.±SS)	SK (S:26) (Ort.±SS)	P
Görsel Kopyalama	31.97±6.625	34.00±8.014	33.00±4.855	34.68±3.671	0.218
Görsel Kopyalama Geciktirilmiş	28.92±9.722	29.60±10.416	30.92±5.230	31.60±5.802	0.495

S: Sayı Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (ötimik-depresif hastalar)

c: Mann-Whitney U (ötimik-birinci derece akrabalar)

d: Mann-Whitney U (ötimik-sağlıklı kontroller)

e: Mann-Whitney U (birinci derece akrabalar-sağlıklı kontroller)

f: Mann-Whitney U (depresif-sağlıklı kontroller)

İstatistiksel anlamlı farkın çıktığı nörobilişsel alanları sözel öğrenme, yürütücü işlevler, işleyen bellek ve kategori akıcılık olarak özetleyebiliriz.

5. TARTIŞMA

Nörobilişsel bozulma açısından bakıldığında en kötü performans gösteren grup İUB tanılı depresif hasta grubu oldu. Depresif gruptaki nörobilişsel bozulma İUB'tan bağımsız olarak genel depresif epizot tablosuyla örtüşmektedir. Söz konusu tabloda depresif hastalar genel olarak sözel öğrenme ve bellek ile dikkat işlevlerinde bozulma göstermektedir. Örneğin depresif hastalarla sağlıklı kontrolleri nörobilişsel açıdan karşılaştıran bir çalışma [19] kapsamlı bir batarya kullanmış ve depresif hasta grubu Rey işitsel sözel öğrenme ve bellek testi, ileriye-geriye sayı menzili testlerinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans göstermişlerdir. Bu testler, kısa ve uzun süreli bellek, sözel öğrenme ile işleyen bellek işlevlerini ölçmektedir. Aynı çalışma, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla tutarlı bir biçimde depresif grubun Stroop testi performansında sağlıklı gruptan anlamlı fark gösterememiştir. Bizim çalışmamızdaki iki uçlu depresif grubun nörobilişsel profili yukarıdaki çalışmanın sonucunda çıkan profile uymaktadır. İki uçlu depresif grubumuz sözel öğrenme ve bellek ile sözel akıcılık testlerinde iyilik durumundaki hastalardan daha kötü; sözel öğrenme ve bellek, işleyen bellek, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık testlerinde ise sağlıklı kontrollerden daha düşük performans göstermiştir.

Austin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [19], iki uçlu depresif grup Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)'nde herhangi bir bozulma göstermemiştir. Bu sonucun aksine bizim çalışmamızdaki iki uçlu depresif grup WCST'de sağlıklı kontrollerden daha düşük performans göstermiştir.

Fossati ve arkadaşları [44], iki uçlu depresif hasta grubunda tıpkı tek uçlu depresif grupta olduğu gibi sözel bellek işlevinde bozulma olduğunu göstermiştir. Sweeney ve arkadaşlarının [23] iki uçlu ve tek uçlu depresif hastalarla yaptığı çalışmada ise depresif grup yalnızca epizodik bellekte bozulma göstermiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları ile yukarıda belirtilen sonuçlar çelişmemektedir. İki uçlu depresif hastaların bellek ve öğrenmeyle ilgili işlevlerinde bozulmadan söz edebiliriz.

Çalışmamızdaki iyilik dönemindeki İUB tanılı hastalar ise, semptomatik olarak iyi durumda olmalarına rağmen azımsanmayacak kadar çok alanda nörobilişsel bozulma

gösterdiler. Bozulma, yürütücü işlevler, işleyen bellek, uzamış dikkat ve sözel öğrenme ve bellek alanlarında ortaya çıktı. Daha önce yapılmış çalışmalarda da ötimik İUB tanılı hastaların çeşitli alanlarda nörobilişsel bozulma gösterdiği saptanmıştır [5]. Çalışmamız bu anlamda mevcut literatürle örtüşen sonuçlar göstermektedir.

Thompson ve arkadaşlarının [3], bizim çalışmamızda da olduğu gibi, sözel akıcılık (Kontrollü Kelime Çağrışım Testi), ileri ve geri sayı menzili, iz sürme ve Stroop testlerini kullanarak yaptıkları çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir. Söz konusu çalışmada iyilik dönemindeki hastaların işleyen bellek işlevlerinde de bozulma olduğu gösterilmiştir. İki uçlu bozukluğa eşlik eden işleyen bellek bozulması hastalığın yalnız mani ya da depresyon dönemlerine özgü değildir; iyilik döneminde de varlığını sürdürüyor görünmektedir. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda Stroop Testi için hiçbir grupta fark bulunmadı, bu durum örneklemin yeterince büyük olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmaya başlamadan yaptığımız güç analizleri Stroop Testi için 40 kişilik bir örneklem önermekteydi; biz maalesef bu sayıya ulaşamadık.

İyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk hastalarının uzamış dikkat işlevlerini Sürekli Performans Testi ile ölçen bir çalışma [28], hasta grubun sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans gösterdiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda dikkati ölçen birçok test kullanılmıştır. Zaten herhangi bir bilişsel beceri için dikkat gerekli bir ön koşuldur. İz sürme testi A formu ile Stroop testi, bizim çalışmamızdaki uzamış dikkati ölçen testlerdendir.

Martinez-Aran ve arkadaşlarının [2004b], iyilik dönemindeki iki uçlu bozukluk hastalarıyla sağlıklı kontrolleri nörobilişsel açıdan karşılaştırdığı çalışma, bizim çalışmamızla örtüşen sonuçlar bulmuştur. Söz konusu çalışmada, iyilik durumundaki iki uçlu bozukluk hasta grubu WCST'nin perseveratif hata skorunda, geriye sayı menzili, iz sürme A ve B formları ile sözel öğrenme ve bellek testlerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük performans göstermiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak, geriye sayı menzili ve iz sürme A formu testlerinde tüm hasta grupları ve akraba grubu ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. İstatistiksel analiz tüm gruplar arasında bir karşılaştırma yapmaktadır, depresif grubun küçük olması iyilik durumundaki hasta grup ile sağlıklı kontroller arasında çıkabilecek bir farka engel olmuş olabilir. Martinez-

Aran ve arkadaşlarının [2004b] çalışmasıyla bizim çalışmamızın diğer bir ortak yanı da iyilik durumundaki hasta grup eşik altı belirtilerin olmamasına dikkat edilmiş olmasıdır. İyilik durumundaki hasta grubun ortalama ötimide olma sürelerinin hayli uzun olmasının yanında bu ölçütün de çıkan sonuçları güçlendirdiği düşünülebilir.

Çalışmamızdaki hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalar sözel öğrenme ve bellek ile sözel akıcılık testlerinde ötimik hasta grubundan daha yüksek; işleyen bellek ile yürütücü işlevleri değerlendiren testlerde ise sağlıklı kontrollerden daha düşük performans göstermiştir. Ferrier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [52], hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalar yürütücü işlevler açısından sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans göstermiştir. Bu çalışmada yürütücü işlevler geriye sayı menzili testi ile değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda geriye sayı menzili skorlarında benzer bir fark bulunmamasına rağmen yürütücü işlevleri değerlendiren WCST skorlarında benzer farklılık gösterilmiştir. Antila ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma da [54], yine birinci derece akrabaların yürütücü işlevlerde bozulma gösterdiğini desteklemektedir.

Tüm bu sonuçlar nörobilişsel alandaki bozulmanın İUB için bir endofenotip adayı olabileceğini göstermektedir. Burada endofenotip kavramını açıklamak yararlı olacaktır.

Gottesman ve Gould (2003) herhangi bir özelliğin endofenotip sayılabilmesi için sahip olması gereken özellikleri şöyle tanımlamışlardır [81]:

- Endofenotipler kalıtılabilir olmalıdır
- Endofenotip hastalık dönemlerinden bağımsız olmalı(state-independent), iyilik dönemindeki hastalarda da gösterilmelidir.
- Endofenotipler hastalık gözlenen ailelerde saptanabilmelidir.
- Endofenotipler hastaların sağlıklı birinci derece akrabalarında genel popülasyona oranla daha sık gözlenmelidir.

Yürütücü işlevler, işleyen bellek ve sözel öğrenme alanlarındaki bozulma hem İUB hastalık dönemlerinden bağımsız olarak hem iyilik dönemindeki hastalarda hem de bu hastaların sağlıklı birinci derece akrabalarında görülmektedir. Sonuçlar nörobilişsel alanlardaki bozulmanın İUB için endofenotip adayı olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

İUB tanılı hastaların kullandıkları ilaçların nörobilişsel işlevlerdeki performansa etkisi hala tartışılmaktadır. Fakat bu ilaçlardan antidepresanlar ve lityumun nörobilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [82,83]. Uzun yıllardan beridir hasta olan kişilerin nörobilişsel işlevler açısından sağlıklı kontrollerden fark göstermesi ilaç kullanımına bağlanabilir. Bizim çalışmamızdaki iyilik durumundaki hastalardan yalnızca 1 tanesi ilaç kullanmıyordu. Depresif grupta ise (ilaçlı yalnız 1 hasta) ilaç etkisi yok denecek kadar az olmasına rağmen bilişsel işlevlerde bozulma olması; ayrıca herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan birinci derece akrabalarda ilacın nörobilişsel işlevleri bozucu etkisi olmamasına rağmen özellikle yürütücü işlevlerde bozulmanın olması iki uçlu bozukluktaki bilişsel işlev bozukluğunun genetik yatkınlığına işaret ediyor olabilir. Bu da özellikle yürütücü işlevler başta olmak üzere nörobilişsel bozulmanın İUB için endofenotip olabileceği düşüncesini destekler yöndedir. Hastalardaki nörobilişsel bozulmanın hastalıktan önce başlayıp başlamadığı halen tartışılan konulardan biridir.

Sonuçlar İUB hastaların nörobilişsel bozulmadan muzdarip sağlıklı birinci derece akrabalarının da bu anlamda izlenmeli ve desteklenmesi gerektiğini göstermektedir. İUB tanılı hastaların çocukları ergenlikten itibaren nörobilişsel alanlarda bozulmaya bağlı sıkıntılar ve zorluklar yaşıyor olabilirler. Yaşanan bu biopsikososyal zorluklar onların yaşam kalitesini etkileyebileceği gibi İUB’u tetikleyen, var olan kalıtsal alt yapının üzerine hastalığı inşa eden unsurlar olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. En önemlisi iki uçlu depresif gruptaki hasta sayımızın düşük olmasıdır. Bu durum bazı testler için, gruplar arası anlamlı fark çıkmasına engel olmuş olabilir. Örneğin Stroop Renk Kelime Testi örneklem büyüklüğüne hassas testlerden biridir. Akriba grubun yaş ortalaması hasta grubunkinden yüksektir, bu durum ulaşılabilen akrabaların daha çok anne-baba olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızın diğer kısıtlılığı ise birinci derece akrabaların hem anne-baba, hem kardeş hem de çocuklardan alınmış olmasıdır. İdeal olan sadece hastaların kardeşlerinin çalışmaya dahil edilmesidir fakat biz ulaşabildiğimiz tüm sağlıklı birinci derece akrabaları çalışmaya dahil ettik. Sadece hastaların kardeşlerinden oluşan bir grubun sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması daha çarpıcı sonuçlar verebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İUB hastalık döneminden bağımsız olarak yaygın nörobilişsel bozulma gösteren kronik bir beyin hastalığıdır. Bizim çalışmamız da bu bozulmanın hastalık döneminden bağımsız olduğunu, iyilik gösterse de sağlıklı kontroller seviyesine ulaşmadığını gösterdi. Söz konusu nörobilişsel bozulmanın hasta olmayan birinci derece akrabalarda sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması bu alandaki yıkımın sadece hastalığın fenotipiyle değil genotipiyle de ilişkili olabileceğini gösterdi. Bu yüzden endofenotip kavramına değinmek gereği duyduk. Herhangi bir hastalığın endofenotiplerini saptamak ve anlamak, o hastalığı anlamak için olduğu kadar hastalığın tedavisi için de kayda değer bilgiler verebilir. İUB için endofenotip adaylarını belirlemek, bu özellikleri değerlendirmek ve hastaların sağaltımlarına yönelik yöntemler geliştirmek hastalıkla ilgili bilgilerimize değerli katkılar yapacaktır.

Nörobilişsel bozulmanın hastalık içerisinde seyri ve gelişimiyle ilgili daha ayrıntılı bilgiler edinmek amacıyla boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca İUB tanısı almış hastaların çocuklarını uzun yıllar izlemek ve nörobilişsel açıdan değerlendirmek bu konudaki literatüre değerli katkılar sağlayacaktır.

İUB Depresif dönemdeki hastaların nörobilişsel performans açısından tek uçlu depresif hastalardan farklı bir patern göstereceklerini umuyorduk. İUB depresyon için belirli bir alandaki bozulmanın öne çıkabileceğini düşünmüştük. Ancak İUB depresif hastalarımız genel depresyon görüntüsüyle örtüşen bir performans gösterdiler.

İUB tanılı hastalar hastalık dönemlerinden bağımsız olarak nörobilişsel bir bozulma yaşamaktadırlar. Nörobilişsel yıkım hasta iyileşirken de devam ediyor. Çalışmamıza katılan ötimik hastalar uzun zamandır iyilik dönemindeydiler; son 6 aydır herhangi bir eşil altı hastalık durumu dahi geçirmemişlerdi. Bütün bu olumlu özelliklere rağmen nörobilişsel performans açısından sağlıklı kontrollerle aynı seviyeye gelemediler. Bu sonuç nörobilişsel alandaki yıkımın iki uçlu bozukluğun süreğen(trait) özelliklerinden biri olduğu düşüncesini pekiştirmektedir.

Yukarıdaki bilgilere göre, bu hastaların sağaltımı için farmakoterapi yeterli görünmemektedir. İUB tanılı hastaların ilk teşhisten itibaren nörobilişsel işlevleri ve psikososyal işlevleri destekleyici ve geliştirici tedaviler ve eğitimler almaları gerekmektedir. Bu destek hastalarla sınırlı kalmamalı; zira özellikle hastaların çocukları da bu alanlarda desteklenmeye ihtiyaç duymaktadırlar. Bu konuda hazırlanabilecek yapılandırılmış psiko-eğitimler verilmesi hastalar ve birinci derece akrabaları için yararlı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Martinez- Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2002; 71: 1.
2. Fleck DE, Shear PK, Madore M, Strakowski SM. Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 539- 545.
3. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Impaired working memory in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 478- 489.
4. Cohen R, Lohr I, Paul R, Boland R. Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2001; 13: 3.
5. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders* 2002; 72: 209- 226.
6. Clark L, Goodwin GM. State-and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *European Archive Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004; 254: 61-68.
7. Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 387-399.
8. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Rogers JC, Holm MB, Bhalla RK, Seligman K, Dew MA, Reynolds CF, Kupfer DJ, Mulsant BH. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; 15: 2.
9. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine* 1998; 28: 1027-1038.
10. Martinez- Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2000; 69: 2- 18.
11. Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A. Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 2004; 49: 12.

12. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine* 2008; 38: 771–785.
13. Dupont RM, Jernigan TL, Butters N. et. al Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging: clinical and neuropsychological significance. *Arc Gen Psychiatry* 1990; 47: 55- 59.
14. Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Ehrhardt JC, Yuh WT. Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder: ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arc Gen Psychiatry* 1990; 47: 1054- 1059.
15. Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spektrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 479-494.
16. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Hetrot M, Deutz NEP, Honig A. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychological Medicine* 2002; 32: 503- 515.
17. Martinez- Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Moreno SJ, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2004- a; 161; 2: pg. 262.
18. Martinez- Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* 2004 b; 6: 224- 232.
19. Austin MP, Mitchel P, Wilhelm K. et. al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine* 1999; 29: 73- 85.
20. Merriam EP, Thase ME, Haas GL, Keshavan MS, Sweeney JA. Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 780- 782.
21. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R. Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology* 2002; 43: 239- 251.

22. Gallagher P, Robinson LJ, Gray JM, Porter RJ, Young AH. Neurocognitive function following remission in major depressive disorder: potential objective marker of response? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; 41: 54- 61.
23. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry* 2000; 48: 674- 685.
24. Erberk-Özen N, Yüksel N, Boratav C, Karakaş S. Şizofreni, depresyon ve alkol bağımlılığında frontal bölge işlevselliğinin değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005; 15: 93–103.
25. Rund, B. R.; Sundet, K.; Asbjørnsen, A.; Egeland, J.; Landrø, N. I.; Lund, A.; Roness, A.; Stordal, K. I.; Hugdahl, K. (2005) Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113; 350- 359.
26. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz C, Pickar D, Kleinman JE, Weinberger DR. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry* 1993; 150: 1355- 1362.
27. Zihl, J.; Grön, G.; Brunbauer, A. (1998) Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 5; 351-357.
28. Liu SK, Chiu C, Chang C, Hwang T, Hwu H, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *The American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 6.
29. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DHR. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders* 2006; 8: 40- 46.
30. Kerr N, Scott J, Phillips ML. Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *British Journal of Clinical Psychology* 2005; 44: 343- 356.
31. Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington, DC 2000'den, Çeviri Editörü Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu. Hekimler Yayın Birliği. Ankara 2001. sayfa: 151–74.

32. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Life time and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5): 543–52.
33. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)* 2003; 123C: 48–58.
34. Tuula Kiesepää T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1814–1821.
35. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives in Genetic Psychiatry* 2003; 60; 5: 497–502.
36. Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60: 1209–1215.
37. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2006; 75: 72–84.
38. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychological Medicine* 2004; 34: 811–21.
39. Larson ER, Shear PK, Krikorian R, Welge J, Strakowski SM. Working memory and inhibitory control among manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2005; 11: 163–172.
40. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 2006; 8: 103–116.
41. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Impaired working memory in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 478–489.
42. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-N Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Perminder S. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 114–125.
43. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V, Soares JC. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Research* 2006; 142: 139–150.

44. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, Ergis AM, Jouvent R, Allilaire JF. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research* 2004; 38 (2): 137–144.
45. Tavares JVT, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 917–924.
46. Gruber S, Rathgeber K, Bräunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with major depression. *Journal of Affective Disorders* 2007; 104: 61–71.
47. Maalouf FT, Kleina C, Clarke L, Sahakian BJ, LaBarbara EJ, Versace A, Hassel S, Almeida JRC, Phillips ML. Impaired sustained attention and executive dysfunction: Bipolar disorder versus depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia* 2010; 48(6): 1862–1868.
48. Zalla, T.; Joyce, C.; Szöke, A.; Schürhoff, F.; Pillon, B.; Komano, O.; Perez-Diaz, F.; Bellivier, F.; Alter, C.; Dubois, B.; Rouillon, F.; Houde, O.; Leboyer, M. (2004) Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 121; 207–217.
49. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a meta-analysis of risk for mental disorders. *Canadian Journal of Psychiatry* 1997; 42: 623–631.
50. Hillegers MHJ, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders* 2005; 7: 344–350.
51. 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 Disorders* 2007; 9: 828–838.
52. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders* 2004; 6: 319–322.
53. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biological Psychiatry* 2006; 60: 957–965.

54. Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kiesep  T, Eerola M, Partonen T, L nqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychological Medicine* 2007; 37: 679–687.
55. Drapier D, Surguladze S, Marshall N, Schulze K, Fern A, Hall MH, Walshe M, Murray RM, McDonald C. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biological Psychiatry* 2008; 64: 513-520.
56. Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV, Biederman J. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychological Medicine* 2009; 39: 1253–1263.
57. Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-IV-TR Tanı  l tleri Başvuru Elkitabı. Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington, DC 2000'den,  eviri Editörü; Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu. Hekimler Yayın Birliği. Ankara 2001. sayfa: 151–174.
58. Akdemir A,  rsel S, Dağ İ ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme  l eği (HDDÖ) 'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikol Psikofarmakol Derg* 1996; 4: 251–9.
59. Karadağ F, Oral T, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani  l eği 'nin Türkiye 'de geçerlik ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 13(2): 107–114.
60. First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). American Psychiatric Pres 1997. Washington D.C.
61.  zk rk ğil A, Aydemir  , Yıldız M ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe 'ye uyarlanması ve güvenilirlik  alışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 233–236.
62. Young RC, Bigss T, Ziegler ve ve ark. A rating scale for mania: Reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429–435.
63. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA ve ark. Young Mani Derecelendirme  l eği 'nin Türkiye 'de Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 107–114.
64. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
65. 1996; Akdemir A,  rsel SD, Dağ İ ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme  l eği (HDDÖ) ' nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *3P (Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji) Dergisi* 1996; 4: 251–9.

66. Heaton R (1981) The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odesa, FL.
67. Spreen O, Strauss E. (1998). A Compendium of neuropsychological tests : Administration, norms, and commentary. (2nd ed.). NY. Oxford University Press.
68. Karakaş S, Irak M, Ersezgin ÖÜ (1998) Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. X. Ulusal Psikoloji Kongresi özet kitabı, s.44.
69. Rey A (1958) L'examen clinique en psychologie. Paris: Presse Universitaire de France.
70. Açıkgöz DG (1995) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
71. Wechsler D, Stone CD. Wechsler Memory Scale Manual. New York, 1945.
72. Wechsler D. Wechsler Memory Scale Revised Manual. San Antonio, TX: Psychological Corp/ Harcourt Brace Co, 1987.
73. Ormanlıoğlu M, Özgüzel M. Hafıza Bozukluğu Gösteren Çeşitli Tanı Gruplarındaki Hastaların Wechsler Hafıza Ölçeği ile Tetkiki (Poster). XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmaları, 7–11 Ekim 1985, Adana, s. 228–33.
74. WAIS-R, Wechsler's Adult Intelligence Scale-Revised) (Wechsler D (1987) Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
75. Golden CJ (1978) Stroop Color and Word Test. Stoelting, Chicago, IL.
76. Lezak M.D (1995) Neuropsychological assessment, 3. baskı, Oxford University Press, New York.
77. Umaç A (1997) Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
78. Brown J (1958) Some tests of decay of immediate memory. Q J Exp Psychology, 10: 12–21.
79. Peterson MJ (1959) Shortterm retention of individual verbal items. J Exp Psychology, 58: 193–198.
80. Anıl EA, Kıvırcık BB, Batur S ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol 2003; 17: 159–169.

81. Gottesman, II and T.D. Gould. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4): 636–45.
82. Thompson PJ. Antidepressants and memory. *Ann. Rev. Hum. Psychopharmacol.* 1991; 6: 79–90.
83. Anath J, Gold J, Ghadirian AM, Engelsmann F. Long term effects of lithium carbonate on cognitive functions. *J. Psychiatr. Eval. Treat.* 1981; 3: 551–555.