

**T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. RAHİM KUCUR
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**BİPOLAR BOZUKLUKLU HASTALARIN KARDEŞLERİNDE
NÖROPSİKOLOJİK İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(UZMANLIK TEZİ)**

Dr. SERAP SARI

Tez Danışmanı

DOÇ. Dr. ALİ SAVAŞ ÇİLLİ

KONYA-2010

1. İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

1. İÇİNDEKİLER.....	1
2. KISALTMALAR	3
3. TABLOLAR DİZİNİ	4
4. GİRİŞ	5
5. GENEL BİLGİLER.....	7
5. 1. TARİHÇE.....	7
5. 2. ETİYOLOJİ.....	7
5. 2. 1. Biyolojik Etkenler	8
5. 2. 2. Psikososyal Etkenler	9
5. 2. 3. Psikedinamik Etkenler	9
5. 2. 4. Bilişsel ve Davranışçı Etkenler	10
5. 2. 5. Genetik Etkenler.....	10
5. 3. BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	12
5. 3. 1. Duyum ve Algı	12
5. 3. 2. Dikkat	13
5. 3. 3. Bellek	13
5. 3. 4. Görsel Uzaysal İşlevler	16
5. 3. 6. Dil.....	17
5. 4. BİPOLAR BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLER	19
5. 4. 1. Bipolar Bozuklukta Dikkat.....	20
5. 4. 2. Bipolar Bozuklukta Bellek	20
5. 4. 3. Bipolar Bozuklukta Yürütücü İşlevler	21
5. 4. 4. Bipolar Bozuklukta Psikomotor Hız	21
5. 4. 5. Bipolar Bozuklukta Görsel Uzamsal İşlevler ve Zeka	22
5. 4. 6. Tedavinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi.....	22
5. 5. BİPOLAR BOZUKLUKLU HASTALARIN AKRABALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLER	23
5. 5. 1. BPB’li Hastaların Akrabalarında Dikkat.....	23
5. 5. 2. BPB’li Hastaların Akrabalarında Psikomotor Hız	23
5. 5. 3. BPB’li Hastaların Akrabalarında Bellek	24
5. 5. 4. BPB’li Hastaların Akrabalarında Yürütücü İşlevler	24
5. 5. 5. BPB’li Hastaların Akrabalarında Görsel Uzaysal İşlevler ve Motor Beceriler....	25
5. 5. 6. BPB’li Hastaların Akrabalarında Zeka ve Dil.....	25
6. GEREÇ VE YÖNTEM	27
6. 1. Örneklem	27
6. 2. Veri Toplama Araçları.....	28
6. 2. 1. Sosyodemografik ve Klinik Değerlendirme Formu	28
6. 2. 2. SCID-I / CV	28
6. 2. 3. Bilişsel İşlevleri Ölçen Testler	28
6. 3. İşlem	31
6. 4. İstatistiksel Analiz	32
7. BULGULAR	33

7. 1. Sosyodemografik ve Klinik Bulgular	33
7. 2. Bilişsel İşlevlere İlişkin Bulgular	36
8. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
9. ÖZET	45
10. SUMMARY	46
11. KAYNAKLAR.....	47
12. EKLER	53
13. TEŞEKKÜR	55

2. KISALTMALAR

BPB: Bipolar Bozukluk

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

SCID/CV: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV/ Clinical Version)

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

PFK: Prefrontal Korteks

ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi

AVLT: İşitsel Sözel Öğrenme Testi

SDÖT: Sayı Dizisi Öğrenme Testi

WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

WAIS: Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği

WISC: Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği

WMS: Wechsler Bellek Ölçeği

CVLT: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi

SS: Standart Sapma

Ort: Ortalama

3. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri	33
Tablo 2: Denek ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	35
Tablo 3: Denek ve kontrol grubunun ÇYBT, SDÖT, İz Sürme A ve B test performanslarının karşılaştırılması	36
Tablo 4: Denek ve kontrol grubunun Stroop testi performanslarının karşılaştırılması	37
Tablo 5: Denek ve kontrol grubunun AVL T performanslarının karşılaştırılması	38
Tablo 6: Deneklerin akrabalarındaki psikiyatrik bozuklukların öyküsü	39
Tablo 7: Akrabalarında birden fazla duygudurum bozukluğu olan ve olmayan deneklerin nöropsikolojik test performanslarının karşılaştırılması	40

4. GİRİŞ

Bipolar bozuklukta genetik epidemiyoloji araştırmalarının sonuçları, geçiş şekli belirlenememiş olsa da genetik katkıyı kuvvetle desteklemektedir. Psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı, genetik aktarımın basit Mendelyan geçiş ile olmadığı, çoklu genler ile olduğu dūřünölmektedir (1). Bugüne kadar yapılan çalışmalar psikiyatrik bozuklukların genetik altyapısını henüz açıklığa kavuşturamamıştır. Başarılı olunamamasının nedeni fenotipin tanımlanmasına ilişkin sorunlar ve bozuklukların aktarımındaki farklı genetik mekanizmalar olabilir. Bu nedenle endofenotiplerin kullanımının psikiyatrik bozukluklarda genetik yatkınlık ve hastalık fizyopatolojisi ile ilgili çalışmalarda kolaylaştırıcı rol oynayacağı öne sürölmektedir (2). Endofenotiplerin biyokimyasal, endokrin, nörofizyolojik, nöroanatomik ve bilişsel özellikler olabileceği bildirilmektedir (3).

Biliřsel işlevlerin psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalarda araştırılması son yıllarda artış göstermiştir. Psikiyatrik bozukluklarda bilişsel işlevlerde bozukluğun var olduğu şizofreninin tanımlandığı yıllardan beri bilinmektedir. şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda dikkat, sözel bellek, çalışma belleği ve yürütöcö işlevlerin endofenotip adayı olabileceği öne sürölmüştür (4-6). Uzun süredir bipolar bozuklukta bazı bilişsel belirtilerin olabileceği bilinmekle birlikte bu bilişsel belirtilerin manik ve depresif belirtilere ya da motivasyonla ilgili etkenlere bağlı olduğu dūřünölmekteydi (7). Ancak bipolar bozukluğun ötimik döneminde de bilişsel bozuklukların var olduğu gösterilmiştir (8-10). Bipolar bozukluklu hastalar ve akrabaları arasında yürütöcö işlevler, dikkat, sözel öğrenme ve bellek bozuklukları açısından benzerlik olduğu, dolayısıyla bu işlev bozukluklarının endofenotip adayı olabileceği öne sürölmüştür (11-16). Biliřsel bozulmaların bipolar bozukluk için genetik yatkınlık göstergesi olup olmadığına dair çalışmalar, şizofreni yakınları ile yapılan çalışmalara göre oldukça az sayıdadır. Var olan çalışmaların bulguları ise birbiriyle çelişkili ve tutarsızdır.

Bu çalışmanın amacı, bipolar bozukluklu hastaların sağlıklı kardeşleri ile sağlıklı kontrolleri bilişsel işlevler açısından karşılaştırarak, ailesel yatkınlık belirteci olabilecek bilişsel bozukluklar ile ilgili verilere katkı sağlamaktır.

5. GENEL BİLGİLER

5. 1.TARİHÇE

Duygudurum bozuklukları çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Melankoli deyimini ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 450) kullanmıştır. Eski Yunanlılar kabarmış duygudurum ile seyreden bir hastalığı fark etmişlerdir. Bu durumun melankoli ile bağlantısını Soranus (M. S. 1 yy) kurmuştur. Fransız ve Alman ruh hekimleri 19. yüzyılda mani ve melankolinin değişik türlerini ve klinik belirtilerini tanımlamışlardır. Kraepelin (1896) ilk kez bu hastalığı manik depresif psikoz olarak adlandırmış, hastalığın epizodik bir gidişinin olduğunu ve “dementia precox”tan farklı bir durum olduğunu bildirmiştir. Bleuler ilk kez 1924’te affektif hastalık deyimini kullanmıştır (17, 18).

DSM-III sınıflama sisteminin 1980 yılında kullanıma girmesiyle “affektif bozukluklar” tanımı kabul edilmiştir. DSM-III-R sınıflandırmasında “duygudurum bozuklukları” terimi tercih edilmiştir. DSM-IV (1994) sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk yer almıştır. DSM-IV-TR sınıflandırmasında ek olarak genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygu durum bozukluğu vardır (19).

5.2. ETİYOLOJİ

Biyolojik ve psikososyal etkenler, birbirleri ile etkileşerek duygudurum bozukluklarına neden olurlar. Psikososyal etkenler duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında belirgin etken olarak yorumlansa da zamanla birçok hastada atakların açık psikososyal etken olmaksızın kendiliğinden ortaya çıkabildiği görülmüştür. Manide ve yineleyici ağır depresyonlarda biyolojik etkenlerin daha büyük rol oynadığı ileri sürülmüştür (17).

5. 2. 1. Biyolojik Etkenler

Biyokimyasal çalışmalar biyojenik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle daha çok noradrenalin ve serotonin ilişkili bulunmuştur (17, 20). Beta adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu ile klinik antidepresan yanıt arasındaki ilişkinin depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rolüne işaret ettiği öne sürülmüştür (20). Noradrenalinin daha çok öforizan etkiden sorumlu olduğu, manik dönemdeki hastalarda noradrenalin metabolizmasının artışına bağlı olarak BOS'ta 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyi ile idrarda noradrenalin ve vanililmandelik asit (VMA) düzeyleri yüksek bulunmuştur (21). Serotonininde azalma hem depresyon hem de manik dönemde gösterilmiştir (17, 21). Özkıyıma ilişkin dürtüleri olan bazı hastalarda düşük BOS serotonin metabolitlerinin ve düşük trombosit serotonin geri alım bölgeleri konsantrasyonunun saptandığı bildirilmiştir (20).

Depresyon patofizyolojisine en sık eşlik eden biyojenik aminler noradrenalin ve serotonin olsa da dopaminin de rol aldığı kuramsal olarak kabul edilmiştir. Depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığı, manide ise arttığı gösterilmiştir (20). Dopaminin manik dönemdeki aşırı hareketlilikten sorumlu olduğu düşünülmektedir (21). Depresyonda mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonel olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün hipoaktif olabileceği bildirilmiştir (20).

Nöroaktif peptidlerden özellikle vazopressin, oksitosin ve endojen opiatların duygudurum bozukluklarında etkili olabileceği bulunmuştur (20, 21). Lityum, valproik asit ve karbamazepinin glutamat ve GABA üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak bu aminoasitlerin de bipolar bozukluğun etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmüştür (21). İkincil mesaj taşıyıcı sistemler ile duygudurum bozuklukları arasında nedensel bir ilişkinin olabileceği öne sürülmüştür (18, 20, 21).

Melatoninin depresyonda azaldığı, manik dönemde ise gece düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (21). Duygudurum bozukluklarında follikül stimulan hormonun bazal salınımının ve erkeklerde testosteron seviyesinin düşük olduğu bildirilmiştir (20). Bipolar bozuklukta tiroid bozukluklarının daha sık olduğu, hızlı döngülü olgularda subklinik hipotiroidinin daha çok görüldüğü saptanmıştır (19, 20, 21). Hem manik hem de depresif dönemde kan, idrar ve BOS'ta kortizol düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (18, 21). Depresyonda, BOS'taki somatostatin düzeyinin şizofrenisi olan hastalar ve sağlıklı kişilere kıyasla daha düşük olduğu ve manide yükseldiği bildirilmiştir (20).

Beyin görüntüleme çalışmalarında dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), ön singulat, amigdala, üst temporal girus ve korpus kallosum gibi beyin bölgelerinde yapısal ve işlevsel anormallikler gösterilmiştir (17).

5. 2. 2. Psikososyal Etkenler

Duygudurum bozukluklarının ilk dönemlerine, sıklıkla stres verici yaşam olaylarının öncülük ettiği klinik gözlemleri vardır. Bu gözlemi açıklamak için öne sürülen duyarlılaşma modelinde ilk döneme eşlik eden stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı ileri sürülmüştür (20, 21). İlk nöbeti tetikleyen yaşam olaylarının çoğunun özgül olmadığı, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda bozukluğun başlamasında önemli etken oldukları bildirilmiştir (17).

5. 2. 3. Psikodinamik Etkenler

Depresyonun psikodinamik görüşü Freud tarafından betimlenmiş ve Karl Abraham tarafından da genişletilmiştir. Bu görüşe göre oral evrede bebek anne ilişkisinin bozulmasının, gerçek ya da hayali nesne kaybının, ayrılan nesnelerin introjeksiyonunun ve öfke duygularının kişinin kendi içine yönlendirilmesinin depresyona yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (17, 20).

Mani ile ilgili kuramların çoğu, manik dönemlerin altta yatan depresyona karşı bir savunma olduğunu ileri sürmüştür. Karl Abraham, manik dönemleri gelişimsel trajediyle baş edememenin bir yansıması olarak görmüştür. Bertram Lewin, manik hastanın egosunu, cinsellik gibi zevkli uyaranlar ya da agresyon gibi korkulan uyaranlar tarafından ezilmiş olarak ele almıştır. Klein, manideki büyüklük sanrılarının depresyona karşı bir savunma tepkisi olduğunu ileri sürmüştür (20).

5. 2. 4. Bilişsel ve Davranışçı Etkenler

Beck tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre depresyon, temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu buna ikincil olarak gelişir. Bilişsel görüşe göre depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı yerleşmiş olumsuz kavramlar vardır (17).

Depresyonun etiyolojisinde Seligman'ın öğrenilmiş çaresizlik kuramı davranışçı görüş olarak öne sürülmüştür. Bu görüş, bir laboratuvarındaki köpeklerin bir yandan elektrik akımı verilerek bir kaçınma davranışına itilmeleri, bir yandan da kaçabilmelerinin önlenmesi sonucunda kaçma çabalarını bırakmaları, teslim olmaları ve durgunlaşmaları gözlemine dayanır. Bu görüşe göre depresyon, çocukluktan beri acılı uyaranlarla karşılaşp, bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (17, 20).

5. 2. 5. Genetik Etkenler

Duygudurum bozukluklarının kalıtsallığı çok sayıda aile ve ikiz çalışmasıyla ortaya konmuştur. Bipolar bozukluğun ortaya çıkmasındaki kalıtsal etkenlerin rolü diğer duygudurum bozukluklarından daha fazladır (17). Genel toplumda bipolar bozukluk yaygınlığı %1 iken hastaların birinci derece akrabalarında yapılan çalışmalarda bu oranın %3-8 arasında olduğu, diğer duygudurum bozukluklarının da genel toplumdan daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (22). Bipolar bozukluk konkordansının tek yumurta

ikizlerinde %58-93, çift yumurta ikizlerinde %16-35 olduğu bildirilmiştir (22). Eğer bir ebeveyn BPB I'e sahipse herhangi bir çocuğunda bir duygudurum bozukluğu olma olasılığı %25, eğer iki ebeveyn BPB I'e sahipse herhangi bir çocuğunda bir duygudurum bozukluğu olma olasılığı %50-75'tir (20).

Genetik çalışmalarda bazı segregasyon analizleri BPB için otozomal baskın, X'e bağlı ve çekinik olmak üzere birçok kalıtım şeklini göstermiştir. Diğer araştırmalar, birçok genin etkileşerek etkilerinin arttığı daha gerçekçi bir modelin varlığını gösterir. Ayrıca antisipasyon olarak tanımlanabilecek bir kromozom segmentinde gittikçe artan mutasyonların bir kuşaktan diğerine geçerek sonraki kuşaklarda fenotipik şiddette artış olması ve imprinting olarak tanımlanan anne ve babadan farklı kalıtım ile genetik geçiş açıklanmaya çalışılmıştır. Ek olarak duygudurum bozukluklarıyla ilgili genlerin penetransının düşük olduğu ve yaşla birlikte penetransının arttığı düşünülmektedir (23).

Genom taramalarının çoğunluğu bipolar bozukluğun genetik olarak heterojen olduğu düşüncesini destekler ve bu genlerin major etkili gen olmaktan ziyade orta derece yatkınlık riski taşıdığını gösterir. Şimdiye kadar birden fazla araştırmada 18. kromozom, 4. kromozomun kısa kolu ve 21. kromozomun uzun kolu dikkate değer bağlantı bulgusu vermiştir (23). Bipolar bozukluğun etiolojisinde genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol alması ve farklı genetik geçiş mekanizmalarının etkili olması genetik araştırmaların sonuçlarının çelişkili olmasının nedeni olabilir (24). Genetik geçişin araştırılmasındaki bir diğer zorluk ise bozukluğun heterojen fenotipe sahip olmasıdır (25). Bu nedenle genetik geçişin araştırılmasında standardize edilmesi güç, hastalığa özgü olmayan ve zaman içinde değişebilen fenotipler yerine endofenotiplerin kullanılmasının daha etkin bir yöntem olabileceği düşünülmektedir (24). Endofenotipler, genetik faktörlerle ilişkili bulunmuş, aileler içinde yığılma gösteren, hastalıktan etkilenmemiş aile üyelerinde genel topluma göre daha yüksek sıklıkta bulunan, açık klinik görünüme yol açmayan, hastalığın hem remisyon hem de

alevlenme dönemlerinde saptanan, süreklilik gösteren, tedaviden etkilenmeyen ve daha güvenilir bir biçimde ölçülebilen özelliklerdir (2). Endofenotipler genlerden kliniğe giden ara özelliklerdir. Endofenotiplerle eş anlamlı olarak “ara fenotipler”, “biyolojik gösterge”, “eşik-altı özellik” terimleri kullanılmaktadır. Biyokimyasal, endokrin, nörofizyolojik, nöroanatomik, bilişsel ya da nöropsikolojik özellikler endofenotip olabilirler (3).

Bipolar bozukluk ile ilişkili olarak birçok çalışmada döngüsel ritimler ve uyku yoksunluğu, kolinerjik duyarlılık, P300 latans uzaması, beyaz cevher hiperintensiteleri, serotonerjik mekanizmalar gibi olası biyolojik göstergeler tanımlanmıştır fakat önerilen aday endofenotiplerin büyük bölümünün gerekli ölçütleri karşılamadığı bildirilmiştir (24).

5. 3. BİLİŞSEL İŞLEVLER

Biliş, duyum ve algılardan elde edilen verilerin işlenmesiyle oluşan problem çözme ve düşünme gibi karmaşık süreçlere verilen addır (26). Etkili bir bilişsel sistem, şemaları ve kurulumları okuyabilmeli, yeni şemalar oluşturabilmeli, bozucu etkilere karşı koyabilmeli, zaman ve yer üzerindeki olayları bütünleştirebilmeli, belleği tarayabilmeli, bellek izleri üzerinde çalışabilmeli, stratejiler kurup değiştirebilmeli ve plan yapabilmelidir (27).

5. 3. 1. Duyum ve Algı

Duyum duyuşsal nöronlar uyarılır uyarılmaz ortaya çıkan ilk sonuç olarak tanımlanır. Bu, uyarıcının fiziksel özelliklerinin aşağıdan yukarıya doğru işlenmesi sonucu oluşur (26, 28). Uyarıcının sıklık, şiddet ve süre gibi fiziksel özellikleri duyu organıyla serebral korteks arasındaki işlemler yoluyla kodlanır. Duyum aşamasında çevrede bulunan tüm uyarıcılar sisteme paralel olarak girer ve duyuşsal izler elde edilir. Bu izler 100 milisaniye ile 2 saniye süresince depolanır. Duyusal bellekteki bu izler bilinç öncesi nitelikte korunur. Bilince getirilme işlemi, duyuşsal izin okunması olarak tanımlanır; “kokteyl parti fenomeni” olarak bilinen olgu bu duruma örnek olarak verilebilir (29).

Algılama, örüntü tanıma olarak adlandırılabilir. Duyusal bellek ile uzun süreli bellek arasındaki, çoğunlukla bilinç öncesi olan bir dizi etkileşim sonucu duyusal imgelerin yukarıdan aşağıya doğru işlenmesi yoluyla oluşur. Önceki deneyimlerden etkilenir. Uyarıcının fiziksel özellikleri, kişinin beklentilerinden de etkilenerek analize tabi tutulur ve uzun süreli bellekteki bilgilerle karşılaştırılarak bir karara varılır (26, 28, 29).

5. 3. 2. Dikkat

Dikkat, bireyin duyu organları aracılığıyla ulaşabildiği ve bu yolla farkında olduğu çevresinde meydana gelen uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi durumu olarak tanımlanabilir (30). Dikkat, bilgi işleme akışını kontrol eden bir süreçtir. Özellikle kısa süreli belleğin, amaçlı öğrenme ve düşünmenin ön koşuludur (31). Dikkati seçici dikkat, sürekli dikkat, bölünmüş dikkat ve kapasite bileşenleriyle ele almak mümkündür. Dikkatin bir yönünün dışsal uyarıcı veya içsel ruhsal temsiller üzerine odaklanması seçici dikkattir. Algısal alanı tarama, kalabalıkta belli yüzler üzerinde durabilme, dikkati farklı uyarıcılar arasında kaydırabilme seçici dikkate örnek olarak verilebilir. Sürekli dikkat vijilans olarak adlandırılır ve dikkatin belirli bir görev üstünde birkaç dakikalık bir peryottan bir saate kadar uzanan odaklanabilme becerisidir. Bölünmüş dikkat, uyarıcının birden fazla özelliğine veya birden fazla uyarıcıya aynı anda dikkat edebilme becerisidir (26).

Dikkat durumunda beynin sağ hemisferinin baskın olduğu ve üç adet kortikal ağın işlev gördüğü, bu ağların frontal bileşeninin dikkatin odaklanması, arka parietal bileşeninin duyusal işlev, singulat bileşeninin ise güdülenme ile ilişkili olduğu Mesulam'ın Sinir Ağı Kuramında ileri sürülmektedir (31).

5. 3. 3. Bellek

Bellek, geçmiş, hal ve geleceği birbirine bağlayan bir köprü olup kimlik algısının ve uyumun temelini oluşturan bir bilişsel işlevdir (32). Bilginin bellekte yer alması; bilginin

özüm senerek kodlanmasını, depolanmasını ve geri çağrılmasını içerir. Öğrenme de bu süreç içinde yer almaktadır (33).

Bellek çeşitli alt gruplara ayrılarak incelenebilir. İçeriğe göre görsel ve sözel bellek olmak üzere ikiye ayrılır. Süreye göre ise bellek izlerinin kısa süreler için korunduğu anlık veya kısa süreli bellek, iz korunurken başka bilişsel işlemlerin yapıldığı çalışma belleği ve bellek izlerinin nispeten uzun süreler korunduğu uzun süreli bellek olarak sınıflandırılabilir (28, 33, 34).

Kapasitesi sınırlı olan kısa süreli bellek veya çalışma belleği işlevleri arasında bilgiyi depolamak ve depolanan bilgilerin üzerinde işlemler yapmak bulunmaktadır. Duyum aşamasında elde edilen kayıtlar işlenerek yeni bir kodlama sistemine dönüştürülür. Kısa süreli bellekte bilgilerin kalım süresi 2 saniye ile dakikalar arasındadır, bu süre içinde uzun süreli belleğe atılmamış bilgiler ortadan kalkar ve unutulur. Tekrarlama ve özümseme ile öğrenme sağlanır. Bilgilerin düzenlenmesi, sınıflandırılması, ilişkilendirilmesi ve anlamlandırılması yoluyla öğrenilip belleğe atılması, özümseme sürecini ifade etmektedir. İnsan zihni depolanmış olan bilgidен nedensel, işlevsel, zamansal, mekansal ve anlamsal çıkarsamalar yapar. Bu nedenle çoğu zaman hatırlanan bilgi, başlangıçtaki öğrenilmiş olan bilgi değil, bunun bellek tarafından yeniden düzenlenmiş şeklidir (29).

Uzun süreli belleğin kapasitesinin sınırsız ve bellekteki bilgilerin daimi olduğu düşünülse de öğrenilmiş olan bilgi hatırlanamayabilir. Bunun nedeni bilginin kullanılmaması, bozucu etkiler nedeniyle ortadan kalkması ya da bilgi depoda olduğu halde bilgiyi geri çağırma da sorun yaşanması olabilir (28, 29).

Belleğe ilişkin başka bir sınıflandırmada ise bellek, açık ve örtük olmak üzere ikiye ayrılır. Açık bellek önceki yaşantıların bilinçli olarak öğrenilmesi sürecini ifade eder. Açık bellek işlevi kodlama ve geri çağırma için odaksal dikkatin dahil edilmesini ve hipokampusun etkinleşmesini gerektirir. Açık bellek semantik ve epizodik olmak üzere ikiye ayrılır.

Semantik bellek dünya hakkındaki genel bilgi ve kavramlara ilişkin bilgiyi içerirken, epizodik bellek belirli zaman ve yerdeki anılara ilişkin otobiyografik nitelikli bilgiyi içerir. Bu otobiyografik bileşen, hipokampus ve orbitofrontal korteksin olgunlaşmasına bağlı olduğu için yaşamın ilk iki yılına kadar tamamen gelişmez. Örtük bellek ise bilginin farkında olunmadan öğrenilip belleğe atılması sonucu oluşur. Yaşamın ilk yılında, açık bellek aktif değilken de mevcut olan örtük belleğin davranışsal, emosyonel ve algısal bellek gibi bileşenleri vardır (26, 28, 33, 34).

Bellek işlevleri ile ilgili iki beyin bölgesi mediyal temporal lob ve orta hat diensefalondur. Mediyal temporal lob, hipokampus, forniks, amigdala ve bunları çevreleyen peririnal, parahipokampal, entorinal korteksleri içermektedir. Açık bellek işlevlerinde özellikle hipokampusun yer aldığı limbik sistem, örtük bellek işlevlerinde ise limbik sistem dışı yapılar görev alır. Çalışma belleği için etkin yapı ise frontoparyetal ağ ve özellikle dorsolateral prefrontal kortekstir (34).

Emosyonel olayların depolanması amigdala ile ilişkilidir. İnsanın emosyonel ve uyarıcı olayları nötral olaylardan daha iyi anımsadığı gerçeği amigdalanın ayarlayıcı etkisini desteklemektedir. Diensefalondaki bellekle ilgili önemli yapıların hangileri olduğu tam anlaşılamamakla birlikte, mamiller nukleus, talamusun dorsomediyal nukleus, anterior nukleus, internal medüller lamina ve mamillotalamik yolu kapsıyor gözükmemektedir. Korsakoff sendromu, diensefalik amnezinin en iyi çalışılmış örneğidir (26, 34).

Hipokampal ve talamik lezyonlu hastalarda unutma hızlanır ve ipucu verilmesi hatırlamayı kolaylaştırmamaktadır. Tanıma hatırlamaya göre daha iyidir. Bu bölgelerdeki lezyonun lateralizasyonuna göre bulgular değişir; sol beyin hasarında sözel bellek, sağ beyin hasarında görsel bellek ile ilişkili özelliklerde kayıp vardır (35).

Prefrontal korteksin (PFK) özellikle yürütücü işlevler ve çalışma belleği ile ilişkili olduğu, PFK'nın stratejik kodlama ve uzun süreli bellekten geri çağırma rolü olabileceği

bildirilmiştir. Kodlama sırasında özellikle sol frontal korteksin aktive olduğu görüntüleme çalışmalarıyla desteklenmiştir. Lateral PFK hasarı olan hastalarda, anımsanan bilginin kaynağını ya da ne kadar yeni olduğunu anımsamada bozukluk gözlenir. Mediyal temporal bölgede hasarı olanlarda frontal bölge işlevleri ile ilgili testlerde de bozukluk izlenir. Konfabulasyon daha çok ön-yan PFK ile ilişkili bir bellek bozukluğudur. Geri çağrılan bilginin özelleştirilmesinde bozulma ön-yan PFK, anımsanan bilginin doğrulanması ve denetlenmesinde bozulma arka-yan PFK ile ilişkilendirilmiştir (36).

5. 3. 4. Görsel Uzaysal İşlevler

Görsel uzaysal işlevler, resim yapma, geometrik şekilleri anlama, kopya etme ve algısal bütünleştirme gibi becerileri içerir. Görsel, işitsel, vestibuler, somestetik ve proprioseptif yollardan gelen bilgilerin düzenlenmesiyle oluşmaktadır. İnsanlar, uzayı nesnelerin mekandaki yerlerine, nesneler arası ilişkilere, vücudun kendi kısımları ve nesnelerle olan ilişkilerine göre algıladığı için uzaysal algılama yaşamsal bir öneme sahiptir (37).

Nesnenin rengi ve şekli gibi özelliklerinin algılanması oksipitotemporal yolak ile ilişkilidir. Nesnenin kendi parçaları arasındaki ilişkilerin, nesnenin yeri ve nesnenin diğer nesnelere göre olan pozisyonunun yani nesnenin uzaysal konumunun algılanması ise oksipitoparyetal yolak ile ilişkilidir. Bu iki algılama etkileşim içinde işlemektedir. Oksipitoparyetal yol görsel uzaysal algılama işlevlerine aracılık etmektedir. Bu iki yolak prefrontal kortekste birleşmekte, “ne” ve “nerede” bilgisi böylece birlikte kullanılmaktadır. Bu süreçler sağ hemisferin bilişsel işlevleri arasında yer almaktadır (37).

5. 3. 5. Yürütücü İşlevler

Bilgi işlemede, biri nöropsikolojideki yürütücü işlevler diğeri bilişsel psikolojideki metabiliş olmak üzere iki üst sistem vardır. Bu iki sistem benzer özellikler taşımakla beraber birebir aynı değildir (29).

Yürütücü işlevler, belirli bir hedefi gerçekleştirmek için kişinin davranışlarını organize edebilme becerisini ifade eder. Bir hedefe ulaşabilmek için uygun olan problem çözme kurulumunu sürdürme ve gerektiğinde değiştirebilme, ilişkisiz uyaranları ketleyebilme, plan yapma, sıraya koyma, soyutlama, zaman ve mekanda olayları bütünleştirme, akıcılık ve çalışma belleğini içerir (29). Yürütücü işlevlerin kontrol edilmesinde prefrontal korteks, özellikle dorsolateral PFK önemli rol oynar (35).

Metabiliş ise bilişsel süreçler üzerine eyleme geçen bilinçli düşünme işlemlerini ifade eder. Metabiliş, düşünme üzerine düşünmedir. Bilişin düzenlenişi, etkinlikleri planlama, izleme, sonuçlarını denetleme, hatalı mantık ve olgulara dayanan hatalar, konuşma içindeki çelişkiler gibi düşünce dizilerinin değerlendirilmesini içerir (26).

5. 3. 6. Dil

Dil insanların toplumsal iletişiminde hakim olan bir araçtır. Dünyanın algılanma biçimini, isteklerin iletilme yollarını ve toplumun verdiği yanıtları biçimlendirir (26). Brodmanın 44, 45, 46. alanlarında yer alan Broca merkezi dilin artiküler, söz dizimsel ve gramatik özellikleri ile ilişkilidir. Brodmanın 22, 39, 40 ve 20. alanlarını kapsayan Wernicke merkezi dilin sözcüksel ve anlamsal özellikleri ile ilişkilidir (38).

Bilişsel işlevleri ölçen testler

Nöropsikolojik testler, bazı bilişsel alanların ölçülmesini amaçlar. Testler kâğıt-kalem, soru-cevap, bilgisayar testleri şeklindeki formlardan oluşur. Testlerin çoğu aslında birkaç işlevi birlikte ölçer.

- Algılama testleri
 - Yüz tanıma testi
 - Çizgi yönünü belirleme testi (ÇYBT)
 - WAIS küplerle desen alt testi
- Dikkat testleri

- Stroop testi
 - Sürekli performans testi
 - İz sürme A testi
 - İşaretleme testi
 - WAIS düz sayı dizisi alt testi
 - Dikotik dinleme testi
 - Go/No-Go testi
- Bellek testleri
 - Wechsler bellek ölçeği (WMS)
 - Rey işitsel sözel öğrenme testi (AVLT)
 - Kaliforniya sözel öğrenme testi (CVLT)
 - Boston adlandırma testi
 - Sayı dizisi öğrenme testi (SDÖT)
 - Görsel işitsel sayı dizileri testi B formu
 - Rey-Osterreith karmaşık şekil testi
 - WAIS ters sayı dizisi alt testi
- Zeka testi
 - Wechsler çocuk ve erişkin için zeka testi (WISC ve WAIS)
- Yürütücü işlevler
 - Wisconsin kart eşleme testi (WCST)
 - Sözel akıcılık testi
 - Stroop testi
 - Raven standart progresif matrisleri
 - İz sürme testi B formu
- Motor beceri testi

- Parmak vurma testi

5. 4. BİPOLAR BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLER

Bipolar bozukluktaki bilişsel bozukluğun kökeni belirsizdir ve çoklu faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bilişsel bozukluğa yol açan etiyopatogenetik mekanizmanın nörogelişimsel ve nörodejeneratif ilerleyici süreçlerin birleşiminden oluştuğu düşünülmektedir (39). Hastalar hem depresyon hem de mani dönemlerinde bilişsel alanların çoğunda önemli bozulmalar göstermektedir (40-44). Emil Kraepelin'in bipolar bozukluğun epizotları arasında iyileşmenin tam olduğu düşüncesine dayanılarak bilişsel bozulmaların klinik düzelme ile geri döndüğü kanısı yaygındı. Ancak son on yıldaki artan veri remisyon döneminde birçok bilişsel yetersizliğin devam ettiğini göstermektedir (8, 9, 42, 45). Ayrıca uzunlamasına çalışmalarda BPB'li çocuk, erişkin ve yaşlılarda bilişsel işlevlerin zamanla değişmediği ileri sürülmüştür (46-48).

Bazı araştırmacılar, BPB'nin ötimik dönemindeki bilişsel işlev bozukluklarının hastalık döneminin tümüyle sona ermemesinden ya da eşik altı duygudurum belirtilerinden kaynaklandığını öne sürmektedir (9, 49).

Bilişsel bozukluklar erişkin BPB'li hastalarda daha düşük işlevsellik, kötü psikososyal uyum ve hastalık seyri ile ilişkilidir (50-56).

Depresif hastaların ötimik hastalardan farklı olmadığı bir çalışmada bildirilirken (42), başka bir çalışmada ötimik hastalarla karşılaştırıldığında depresif dönemdeki hastalarda, yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu bulunmuştur (57). Depresyon ve mani dönemi arasında yürütücü işlevlerde fark bulmayan bir çalışmanın (42) yanı sıra bipolar depresyondaki bilişsel bozukluğun manide gözlenenenden daha hafif şiddette olduğunu bulan çalışmalar vardır (58, 59).

İlk atağını yaşayan BPB'li hastalarda belirgin bilişsel bozukluklar olduğu (60), çok sayıdaki atağın daha şiddetli bilişsel bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61, 62).

Bipolar bozukluğun başlangıç yaşıyla psikomotor hız ve yürütücü işlevlerdeki kötü performans arasında ilişki bulan çalışmaların (63, 64) aksine bozukluğun başlangıç yaşı ve bilişsel işlevler arasında ilişki bulmayan çalışmalar vardır (45, 61).

Psikotik belirtilerin bilişsel işlevler üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (65, 66, 67), bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkilediğini bildiren çalışmalar da vardır (64, 68, 69). Ayrıca şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğunun sadece psikotik özellikli olmayan BPB'den daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (60).

BPB'nin alt tipleri arasındaki bilişsel farklılıkları araştıran az sayıda çalışma vardır. BPB II' nin BPB I'den daha sınırlı alanda ve daha hafif bilişsel bozukluklar gösterdiği bulunmuştur (42, 51,70). Bu çalışmaların aksine BPB II'nin bellek ve yürütücü işlevlerde BPB I'den daha kötü performansa sahip olduğu gösterilmiştir (71). Psikomotor hızın (70, 51), sözel öğrenme, bellek, yürütücü işlev ve çalışma belleğinin (72) BPB II ile BPB I'de benzer olduğunu bulan çalışmalar da vardır.

5. 4. 1. Bipolar Bozuklukta Dikkat

Ötimik dönemde dikkatin kontrollerden farklı olmadığını bulan çalışmaların (57, 73) aksine bir çalışma kontrollerden daha düşük performans tesbit etmiştir (74). Dikkatin sürdürülmesi ile ilgili testlerde manik dönemde ötimik döneme göre belirgin bozulma olduğu bulunmuştur (9, 75). Ötimik dönemde dikkatin sürdürülmesi ile ilgili sorun bulmayanlar çalışmalar da vardır (76, 77).

5. 4. 2. Bipolar Bozuklukta Bellek

Ötimik dönemde sözel bellek bozukluğu birçok çalışmada bildirilmiştir (8, 9, 45, 57, 42, 77-80). Sözel bellek ve öğrenmede bozukluk bulmayan çalışma da vardır (73). Bunun yanı sıra görsel bellek bozukluğu da bildirilmiştir (73, 77, 81).

Ayrıca ötimik dönemde çalışma belleğinde kontrollerden daha kötü performans bulunmuştur (64, 77, 80). Fakat bu alanda kontrollerle benzer performans bulan çalışmalar da vardır (74, 73). Sözel bellek ve çalışma belleği, hastalığın süresi, manik atakların sayısı, psikoz öyküsü ve hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (8, 64, 68, 69).

Uzamsal çalışma belleği performansında ise kontrollerden farklılık tesbit edilmemiştir (9, 76).

5. 4. 3. Bipolar Bozuklukta Yürütücü İşlevler

Ötimik dönemde yürütücü işlevlerden zihinsel esneklik (42, 73, 74, 76, 77), cevap inhibisyonu (45, 77), kurulumu değiştirme (9, 42, 73, 74, 77), sözel akıcılık (77), planlamada (45, 77) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük performans tesbit eden çalışmalar vardır. Ancak ötimik dönemde yürütücü işlevlerden cevap inhibisyonu (57, 73), kurulumu değiştirme (45, 57), sözel akıcılık (57, 42), planlamanın (9) kontrol grubundan farklı olmadığını bulan çalışmalar da vardır.

BPB'de manik dönemdeki hastalarda depresif ve ötimik dönemdeki hastalara göre yürütücü işlev bozukluğunun daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (82).

Yürütücü işlevlerdeki bozulmalar hastalık süresinin uzunluğu, atak sayısı, hastalığın başlangıç yaşı ve psikoz öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (64, 51, 68, 83).

5. 4. 4. Bipolar Bozuklukta Psikomotor Hız

BPB'nin ötimik döneminde psikomotor hızda azalmanın sürdüğü çoğu çalışmada gösterilmiştir (9, 45, 42, 74, 80). Bir çalışma psikomotor hızın kontrollerden farklı olmadığını bulmuştur (73). Psikomotor hızdaki yavaşlamalar hastalık süresinin uzunluğu, manik ve depresif atak sayısı ile ilişkili bulunmuştur (9, 64, 68).

5. 4. 5. Bipolar Bozuklukta Görsel Uzamsal İşlevler ve Zeka

Bipolar bozukluğun ötimik dönemindeki hastalarda görsel uzamsal işlev bozukluğu bulunmuştur (73, 84).

Bipolar bozukluklu hastaların sözel IQ'sunun kontrollerden düşük olduğu (53) ve BPB II hastalarının, BPB I hastalarından daha düşük IQ'a sahip olduğu bulunmuştur (71).

5. 4. 6. Tedavinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Bipolar bozukluğun tedavisi ötimik dönemdeki bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebilir. Sedasyon, manik dönemdeki hastalarda görülen dikkati sürdürme sorunu ile ilişki bulunmuştur (75). Lityumun bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (68, 85, 86), bu bulguları desteklemeyen ve uzun dönemde olumsuz etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (9, 54, 83, 87).

Antikonvülzanların BPB'de bilişsel işlevlere etkisi az çalışılmıştır. Epileptik hastalarda yapılan çalışmalarda, valproik asidin ılımlı dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisinin olmadığı tesbit edilmiştir (88). Lityumun kesilip, valproik asit başlanan hastalarda bilişsel işlevlerde düzelme olduğu bir olgu serisinde bildirilmiştir (89). Lityum, karbamazepin, okskarmazepin, valproik asit, lamotrijin ve topiramet kullanan BPB tanılı hastaların bilişsel işlevlerini karşılaştıran bir çalışmanın sonuçlarına göre okskarmazepin ve lamotrijinin en az, lityumun orta derecede, topirametin ise en fazla bilişsel yan etkiye sahip olduğu bulunmuştur (90). Başka bir çalışmada tek başına valproat ya da lityum kullanan BPB'lu hastalarda bilişsel işlevlerde fark bulunmamıştır (91).

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin azalmış psikomotor hız ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (92, 93). Bipolar bozukluklu hastalarda yapılan bir çalışma da benzer sonuca ulaşmıştır (94). Antipsikotik kullanımının yürütücü işlevlerde bozulma (50, 86, 87), düşük IQ ve sözel bellek bozukluğu (95) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların tersine antipsikotik kullanımının olumsuz bir etkisini bulmayan bir çalışma da vardır (96).

Atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklerle kıyaslandığında bilişsel işlevler üzerine daha az olumsuz etkisinin olduğu bulunmakla birlikte bu konudaki veri çok azdır (97).

5. 5. BİPOLAR BOZUKLUKLU HASTALARIN AKRABALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLER

Henüz çok az sayıda çalışma, BPB için genetik riskin varlığı ile bilişsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir.

5. 5. 1. BPB’li Hastaların Akrabalarında Dikkat

Çalışmaların çoğunda dikkati ölçmek için İz Sürme A ve WAIS sayı sembolleri testleri kullanılmıştır. Birden fazla çalışmada BPB’li hastaların akrabalarının dikkatinin kontrollerle benzer performans gösterdiği (12, 15, 98-101), sadece bir çalışmada BPB’li hastaların akrabalarının kontrollerden daha kötü performansa sahip olduğu tespit edilmiştir (102).

Sürdürülmüş dikkat, çalışmalarda genellikle Sürekli Performans Testi ile değerlendirilmiştir. Sürdürülmüş dikkati değerlendiren çalışmaların çoğunda riskli ikiz eşleri ve birinci derece akrabalar ile kontroller arasında fark bulunmamıştır (98-100, 103-105). Sadece bir çalışmada BPB’li hastaların çocuklarında dikkatte azalma tespit edilmiştir (106).

Dikotik dinleme testi ile değerlendirilen bölünmüş dikkat işlevinde bir çalışma birinci derece akrabalar ve kontroller arasında anlamlı fark bulmazken (98), bir diğer çalışmada ise akrabalarda düşük performans bulunmuştur (104).

5. 5. 2. BPB’li Hastaların Akrabalarında Psikomotor Hız

Çalışmaların çoğunda İz Sürme A testi ve WAIS sayı sembolleri alt testi kullanılmıştır. Birçok çalışma ikiz eşleri ve birinci derece akrabalar ile kontroller arasında performans farkı bulmamıştır (12, 15, 98-101, 103, 107). Birkaç çalışmada ise birinci derece akrabaların kontrollerden daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (73, 102, 110).

5. 5. 3. BPB'li Hastaların Akrabalarında Bellek

Çalışmaların çoğunda sözel belleği değerlendirmek için WMS, AVLT ve CVLT kullanılmışken çalışma belleği WAIS ters sayı dizisi ve WMS testi ile değerlendirilmiştir. Görsel bellek ve görsel çalışma belleği ise WMS ile ölçülmüştür.

Anlık bellekte çalışmaların çoğunda kontrollerle benzer performans tespit edilmiştir (98-103, 108, 111, 112). Çalışmaların çoğunda öğrenme testlerinde kontrollerle benzer performans bulunmuşken (98-103, 108, 111, 112) sadece bir çalışmada görsel öğrenmede kontrollerden kötü performans bulunmuştur (104).

Özellikle ikiz veya kardeşlerden oluşan homojen örnekleme sahip çalışmalarda uzun süreli bellekte kötü performans gösterilmişken (15, 99, 103, 111, 113, 114), akraba grubu ile kontroller arasında fark tespit etmeyen çalışmalar da vardır (98, 100-102, 108, 112).

İkiz eşleri ve birinci derece akrabalarla yapılan çalışmalarda görsel bellekte kontrollerle akraba grubu arasında fark tespit edilmemiştir (98, 99, 101, 103, 104, 109, 113).

Sözel çalışma belleğinde, ikiz eşleri ve birinci derece akrabaların kontrollerden daha kötü performans sergilediğini bulan çalışmalar yanında (15, 99, 100, 108, 110) kontrollerle benzer performans gösterdiklerini bulan çalışmalar da vardır (109, 111, 115, 116).

Görsel uzaysal çalışma belleğinde çoğu çalışma kontrollerle benzer performans tespit ederken (99, 103, 111, 109) bir çalışma kontrollerden daha kötü performans tespit etmiştir (100).

5. 5. 4. BPB'li Hastaların Akrabalarında Yürütücü İşlevler

Çalışmalarda genellikle zihinsel esneklik işlevi WCST, bozucu etkiye direnç ve cevap inhibisyonu Stroop testi, sürdürülen bir görevde dikkati bir uyarandan ötekine yöneltme becerisi olan kurulumu değiştirme işlevi İz Sürme testi ile değerlendirilmiştir.

Sözel akıcılığı Sözel Akıcılık testi ile değerlendiren çalışmalarda birinci derece akrabalar ve ikiz eşleri ile kontroller benzer performans göstermiştir (99, 100, 104, 111, 114).

Birinci derece akrabalar ve ikiz eşleri ile yapılan çalışmalarda İz Sürme B testi ile değerlendirilen kurulumu değiştirme işlevinde bazı çalışmalar bozukluk tespit etmezken (15, 98-101, 107), birkaç çalışmada bozukluk bulunmuştur (12, 102, 108).

Stroop testi ile değerlendirilen cevap inhibisyonunda kötü performans bulan çalışmalar (107, 108) olduğu gibi kontrollerle benzer performans bulan çalışmalar da vardır (15, 98, 100).

Soyutlama ve zihinsel esneklikte etkilenmemiş ikiz eşleri ve birinci derece akrabalarda kontrollerle benzer performans bulan çalışmaların (12, 98, 99, 111, 117) yanı sıra kontrollerden daha kötü performans bulan çalışmalar da mevcuttur (101, 108, 112, 115).

Birinci derece akrabalarda yapılan iki çalışma planlama yetisinde kontrollerle benzer performans bulmuştur (104, 114).

5. 5. 5. BPB’li Hastaların Akrabalarında Görsel Uzaysal İşlevler ve Motor Beceriler

Görsel uzaysal işlevleri değerlendirmek için ÇYBT, yüz tanıma testi ve WAIS küplerle desen alt testi kullanılmıştır.

Etkilenmemiş ikiz eşleri ve birinci derece akrabaları değerlendiren çalışmalarda kontrollerle benzer performans bulunmuşken (99, 113), başka bir çalışma birinci derece akrabaların kontrollerden daha kötü performans gösterdiğini bulmuştur (73).

Bipolar bozukluklu hastaların kız kardeş ve kız çocuklarının motor becerilerinde kontrollerle benzer performans bulan bir çalışmanın (98) yanı sıra hastaların çocuklarında kontrollerden daha kötü performans bulan başka bir çalışma mevcuttur (119).

5. 5. 6. BPB’li Hastaların Akrabalarında Zeka ve Dil

Zekayı değerlendirmek için WAIS ve WISC testleri sıklıkla kullanılmıştır.

Bipolar bozukluklu hastaların çocukları ile yapılan üç çalışmada kontrollerle benzer performans tespit edilirken (106, 119, 120), bir çalışmada kontrollerden daha düşük

performans bulunmuştur (101). Birinci ve ikinci derece akrabalarda yapılan birçok çalışmada zeka kapasitesi kontrollere benzerken (99, 107, 111, 114, 117), bir çalışmada hastaların kız kardeş ve kız çocuklarında kontrollerden daha iyi performans bulunmuştur (98).

İki çalışmada hastaların çocuklarında performans IQ'dan daha yüksek sözel IQ değerlerine ulaşılmıştır (119, 120). Bunun aksine performans IQ'nun sözel IQ'dan daha yüksek olduğunu bulan bir çalışma vardır (121). Bunun yanı sıra iki çalışma sözel ve performans IQ arasında fark bulmamıştır (106, 114).

Duygudurum bozukluklu hastaların sağlıklı dizigotik ikizlerinde dil yeteneğinde bozukluk tespit eden bir (15), birinci derece akrabalarda kontrollerle benzer performans bulan iki çalışma vardır (99, 118).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

6. 1. Örneklem

Çalışmanın örnekleme, Haziran 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında ayaktan veya yatarak tedavi edilen ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre BPB tanısı alan hastaların kardeşlerinden oluştu. Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 72 hastanın 75 kardeşi (denekler) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu hastane çalışanları ve onların akraba ve arkadaşlarından seçildi. Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden denek grubu ile eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında psikotik bozukluklar ve/veya duygudurum bozuklukları olmayan, aşağıdaki çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma ölçütlerini karşılayan 50 sağlıklı gönüllüden oluştu.

Hastaların kardeşleri ve kontroller için çalışmaya alınma ölçütleri:

1. 18-60 yaşları arasında olma
2. En az ilkokul mezunu olma
3. Çalışmaya katılmayı kabul etme

Hastaların kardeşleri ve kontroller için çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. Kafa travması öyküsünün olması
2. Alkol ve madde kötüye kullanımı veya bağımlılığının olması
3. Mental retardasyonun olması
4. Hali hazırda ve geçmişte psikiyatrik bozukluğun olması
5. Bilişsel işlevleri etkileyen sistemik veya nörolojik hastalığın olması
6. Çalışmaya katılmayı reddetme

6. 2. Veri Toplama Araçları

6. 2. 1. Sosyodemografik ve Klinik Değerlendirme Formu

Araştırmaya katılan kişilerin temel sosyodemografik, klinik bilgileri ile birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarındaki psikiyatrik bozukluk öyküsünü tespit etmeye yönelik tarafımızca hazırlanan bir formdur.

6. 2. 2. SCID-I / CV

DSM-IV'e göre Eksen-I psikiyatrik bozuklukların tanısını araştırmak amacıyla kullanılan ve görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme çizelgesidir. Altı modülden oluşmaktadır. DSM-IV Eksen-I'de yer alan 38 bozukluğu tanı ölçütleriyle, 10 tanesini ise tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. First ve arkadaşları tarafından geliştirilen görüşme çizelgesinin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (122).

6. 2. 3. Bilişsel İşlevleri Ölçen Testler

Stroop Testi TBAG Formu

İlk kez Stroop tarafından geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok formu geliştirilmiştir. TBAG formu orijinal Stroop testi ile Victoria formunun birleşiminden oluşmuştur. Dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartta dört maddeden oluşmuş altı satır bulunmaktadır. Birinci kartta siyah renkle basılmış renk isimleri, ikinci kartta farklı renklerle basılmış renk isimleri, üçüncü kartta farklı renklerde basılmış 0.4cm çapında daireler, dördüncü kartta farklı renklerle basılmış nötr kelimeler (kadar, zayıf, ise, orta) vardır. Test 5 aşamadan oluşur. Birinci aşamada birinci karttaki kelimelerin okunması, ikinci aşamada ikinci karttaki renkli basılmış kelimelerin okunması, üçüncü aşamada üçüncü karttaki renkli basılmış dairelerin renginin söylenmesi, dördüncü aşamada dördüncü karttaki renkli basılmış nötr kelimelerin renginin söylenmesi, beşinci aşamada farklı renklerle basılmış renk isimlerini içeren ikinci karttaki kelimelerin okunmayıp renklerinin söylenmesi istenir. Her bir aşama

için süre, hata ve düzeltme puanları hesaplanmaktadır. Stroop testinde kelime okuma ve renk söyleme eğilimi pekiştirildikten sonra okuma cevabının ketlenmesi istenir, okuma yerleşmiş otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan bunun durdurulması daha zordur. Uygunsuz uyararı inhibe edebilenlerin okuma süresi normal okuma ya da rengi tanıma sresinden daha uzun olacaktır.

Stroop testinin bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla dikkat edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için “altın standart” niteliğinde olduğu belirtilmiştir. Bu test uygunsuz uyararı inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir ve sol frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır. Testin Türkiye’deki standardizasyon alışması Sirel Karakaş ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır (33).

izgi Yönünü Belirleme Testi (YBT)

izgi Yönünü Belirleme Testi, Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978’de geliştirilmiştir. Test uzamsal algı ve yönelim bozukluklarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Testte bir kitapçığın st sayfasında farklı yn, konum ve doğrultuda bulunan iki çizgi, alt sayfasında bulunan ise 180 derecelik yatay düzlemde 18 derecelik eşit açılarla sıralanmış on bir çizgi bulunmaktadır. Denekten st sayfadaki iki çizginin alt sayfadaki on bir çizgiden hangi ikisiyle aynı yönde olduğunun saptanması istenir. İki çizginin de doğru tespit edilmesi halinde puan verilir. Testten en fazla 30 puan alınabilir. Sağ posterior serebral bölge hasarlarında bu teste ait puanlar düşmektedir. Bu test sözel yetiden göreceli olarak bağımsızdır. Kadınlar ortalama olarak erkeklerden biraz daha az puan almaktadır. Dürtüsellik hastanın cevaplarının güvenilirliğini etkileyebilir. Deneme testinde iki doğru cevap verebilenler teste başlayabilirler, testin devamında algıyı güçleştirmek için örnek

Çizgiler kısaltılmıştır. Testin Türkiye’deki standardizasyon alışması Sirel Karakaş ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır (33).

İz Sürme Testi

İlk kez 1994’de Birleşik Devletler Ordusu psikologları tarafından geliştirilmiş, izleyen yıllarda sivil kullanıma sunulmuştur.

Test, A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Testin A bölümünde numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Denekten bu daireleri sırasıyla ve elini kaldırmadan çizgilerle, olabildiğince hızlı birleştirmesi istenir. Testin B bölümünde dairelerin içinde sayılar veya harfler vardır. Denekten sayıdan başlayarak daireleri bir sayı bir harf olmak üzere sırayla birleştirmesi istenir. Testlerin tamamlanma süreleri değerdendirmeye alınmıştır. Bu test, odaklanma ve sıralamayı tamamlamak için dikkati, görsel taramayı, iki seri arasında basit zihinsel kaydırmayı gerektirdiğ için yürütücü işlevi ve psikomotor hızı değerdendiren bir testtir. A bölümü dikkat, psikomotor hız, görsel tarama ve sebatlılığ ı değerdendirir. B bölümü ise yürütücü işlevi değerdendirmek için kullanılır (123).

Sayı Dizisi ğrenme Testi (SDT)

Testte 1’den 9’a kadar olan sayıların karışık biçimde sıralandığ ı 8 ve 9 sayılık diziden oluşan iki ayrı rakam dizisi bulunmaktadır. Deneğ in yaşına ve eğ itim düzeyine göre bu dizilerden biri seçilir, deneğ e sırasıyla okunur ve denekten diziyi doğ ru sırayla hatırlayıp söylemesi istenir. Bu işlem toplam 12 kez tekrarlanır. Denek doğ ru diziyi iki kez ard arda hatırladığ ında teste son verilir. Değerdendirmede, tam öğrenmenin sağ landığ ı deneme sayısı ve toplam skor dikkate alınmıştır. Kısa süreli bellek ve öğrenmeyi ölçmektedir. Türk toplumunda geçerlik ve gvenilirliğ i Sirel Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (33).

İşitsel Sözel ğrenme Testi (AVLT)

Testin orijinal formu Rey tarafından 1940 yılında geliştirilmiştir, daha sonra 1959 yılında Taylor tarafından bazı düzenlemeler yapılmıştır (32). Türk toplumuna uyarlama çalışmaları Genç-Açıkgöz ve Karakaş tarafından yapılmıştır.

AVLT, sözel öğrenme ve belleği, geriye ve ileriye doğru bozucu etkiyi, anlık ve gecikmeli anımsama ve tanımayı ölçmektedir. Test hipokampus ve temporal lob hasarlarına duyarlı olup, bozuk performans özellikle sol hemisfer lezyonlarında ortaya çıkmaktadır.

On beşer sözcükten oluşan iki ayrı A ve B listesi ile 50 kelimeden oluşan tanıma listesi vardır. Önce ilk listedeki sözcükler okunur ve denekten listeden hatırladığı sözcükleri sayması istenir. Bu birinci hatırlama denemesi anlık belleği ölçer. Aynı liste 5 kez okunur ve her seferinde denekten hatırladığı kelimeleri sayması istenir. Bu 5 denemeyle öğrenme değerlendirilir. Sonra ikinci liste okunur ve denekten hatırladığı sözcükleri sayması istenir. Daha sonra ilk liste, B listesinin uygulanmasının hemen ardından ve 20 dk sonra okunur ve denekten hatırladığı sözcükleri sayması istenir. Son işlem uzak belleği ölçer. Daha sonra tanıma listesine geçilir. Tanıma listesinde kelime listelerindeki sözcüklerin dışında her liste için ayrı anlamsal (semantik) ve sözel (fonetik) ve hem anlamsal hem de sese özgü çeldiriciler bulunmaktadır. Hatırlanan doğru kelime sayısı, yanlış, tekrar sorma ve düzeltme sayısı hesaplanmaktadır (32).

6.3. İşlem

Çalışma için S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 04 Haziran 2009 tarihinde onay alınmıştır. Temmuz 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD Polikliniği'ne ayaktan başvuran veya yatırılarak tedavi edilen, bipolar bozukluklu hastalar ile görüşülerek kendilerine çalışma hakkında bilgi verilmiş ve hastaların sağlıklı kardeşleri çalışmaya davet edilmiştir. Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan ve katılmayı kabul eden hastaların kardeşlerine ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülere çalışmaya alınmadan önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmış, daha sonra çalışmanın uygulanmasına geçilmiştir.

Görüşmede, her iki grup için önce, Sosyodemografik ve Klinik Değerlendirme Formu uygulanmış, sonra SCID-I uygulanarak psikiyatrik bozuklukların varlığı değerlendirilmiş ve DSM-IV' e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluğu tespit edilenler ve geçmişte psikiyatrik bozukluğu olanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya alınanlara yine araştırmacı tarafından ÇYBT, SDÖT, AVLT, Stroop testi ve İz Sürme testi uygulanmıştır.

6.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Denek grubu ve kontrol grubu arasındaki kategoriksel değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla Ki-Kare Testi; sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için T testi uygulandı. Deneklerin yaş ve öğreniminin etkisi kontrol altına alınarak denek grubunun kendi içinde test performanslarının karşılaştırılması için varyans analizi kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ alındı.

7. BULGULAR

Bipolar bozuklukta ailesel yatkınlık belirteci olabilecek bilişsel bozuklukları tespit etmek amacıyla yaptığımız araştırmamızın bulguları aşağıda sunulmaktadır. Önce hasta, denek ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri sonra denek ve kontrollerin nöropsikolojik test performanslarının bulguları tablolar eşliğinde verilecektir.

7.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulgular

Hastalar

Bipolar bozukluklu 72 hastanın kardeşleri çalışmaya alındı. Hastaların 36'sı (%50.0) kadın, 36'sı (%50.0) erkek, yaş ortalaması 31.76 ± 10.91 idi. Hastaların önemli bir kısmı ($n=64$, %88.9) BPB I, 8'i (%11.1) BPB II tanısına sahipti. Yedi hastanın (%9.7) obsesif kompulsif bozukluk (OKB), bir hastanın (%1.4) yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve bir diğerinin (%1.4) alkol bağımlılığı ek tanısı vardı. Bipolar bozukluğun başlangıç yaşı ortalama 22.89 ± 8.03 , atak sayısı ortalama 4.72 ± 4.96 idi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ($n=72$)

Özellik	
Yaş	31.76 ± 10.91
Tanı	
BPB I	64 (%88.9)
BPB II	8 (%11.1)
Ek tanı	
OKB	7 (%9.7)
YAB	1 (%1.4)
Alkol bağımlılığı	2 (%1.4)
Hastalığın başlangıç yaşı	22.89 ± 8.03
Hastalığın atak sayısı	4.72 ± 4.96
Psikotik özellikli	52 (%69.3)

Denekler (Sağlıklı kardeşler)

Çalışmaya davet edilen toplam 116 sağlıklı kardeşin 21'i (%18) çalışmaya katılmayı reddetti. Beşi (%4) genel tıbbi durumu, 6'sı (%5) psikiyatrik bozuklukları, 9'u (%7) yaş ölçütlerini karşılamaması nedeniyle çalışmaya alınamadı. Hastaların büyük çoğunluğunun (n=69, %92) bir kardeşi, 3'ünün (%8) iki kardeşi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 75 deneğin 33'ü (%44.0) kadın, 42'si (%56.0) erkekti, yaş ortalaması 31.55 ± 9.46 'dı. Yirmi dördü (%32.0) ilkokul, 10'u (%13.3) ortaokul, 9'u (%12.0) lise, 14'ü (%18.7) üniversite öğrencisi, 18'i (%24.0) üniversite mezunu idi. Deneklerin 28'i (%37.3) bekar, 46'sı (%61.3) evli, 1'i (%1.3) duldu; 42'si (%56) çalışmakta, 2'si (%2.7) işsiz, 20'si (%26.7) ev hanımı, 11'i (%14.7) öğrenciydi (Tablo 2).

Deneklerin annelerinin 15'inin (%20.0) okuryazarlığı yoktu, 6'sı (%8.0) okuryazar, 51'i (%68.0) ilkokul, 2'si (%2.7) ortaokul, 1'i (%1.3) lise mezunuydu. Babalarının 5'inin (%6.7) okuryazarlığı yoktu, 5'i (%6.7) okuryazar, 44'ü (%58.7) ilkokul, 4'ü (%5.3) ortaokul, 7'si (%9.3) lise, 10'u (%3.3) üniversite mezunuydu. Deneklerin ebeveynlerinin 31'i (%41.3) akraba evliliği yapmıştı. Deneklerin 63'ü (%84) sağ elini, 12'si (%16) sol elini kullanmaktaydı (Tablo 2).

Sağlıklı Kontroller

Çalışmaya katılma kriterlerini kabul eden 50 kontrolün 25'i (%50.0) kadın, 25'i (%50.0) erkekti; yaş ortalaması 30.58 ± 9.18 idi. Kontrol grubunun 16'sı (%32.0) ilkokul, 5'i (%10.0) ortaokul, 8'i (%16.0) lise, 10'u (%20) üniversite öğrencisi, 11'i (%22) üniversite mezunuydu. Yirmi biri (%42.0) bekar, 29'u (%58.0) evli; 34'ü (%68) çalışmakta, 5'i (%10) ev hanımı, 11'i (%22) öğrenci idi. Kontrol grubunun annelerinin 10'unun (%20.0) okuryazarlığı yoktu, 3'ü (%6.0) okuryazar, 35'i (%70.0) ilkokul, 1'i (%2.0) ortaokul, 1'i (%2.0) lise mezunuydu (Tablo 2).

Tablo 2: Denek ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	Denek (n=75)	Kontrol (n=50)	İstatistik
Yaş (Ort±SS)	31.55 ± 9.46	30.58 ± 9.18	t=0.566 p=0.572
Cinsiyet			
Erkek	42 (%56.0)	25 (%50.0)	x ₂ =0.434
Kadın	33 (%44.0)	25 (%50.0)	p=0.584
Öğrenim			
İlkokul	24 (%32.0)	16 (%32.0)	
Ortaokul	10 (%13.3)	5 (%10.0)	x ₂ =0.710
Lise	9 (%12.0)	8 (%16.0)	p=0.950
Üniversite öğrencisi	14 (%18.7)	10 (%20)	
Üniversite	18 (%24.0)	11 (%22)	
Medeni durum			
Bekar	28 (%37.3)	21 (%42.0)	x ₂ =0.889
Evli	46 (%61.3)	29 (%58.0)	p=0.641
Dul	1 (%1.3)	-	
İş durumu			
Çalışıyor	42 (%56)	34 (%68)	
Çalışmıyor	2 (%2.7)	-	x ₂ =7.127
Ev hanımı	20 (%26.7)	5 (%10)	p=0.068
Öğrenci	11 (%14.7)	11 (%22)	
Anne öğrenim düzeyi			
Okuryazar değil	15 (%20.0)	10 (%20.0)	
Okuryazar	6 (%8.0)	3 (%6.0)	x ₂ =3.101
İlkokul	51 (%68.0)	35 (%70.0)	p=0.684
Ortaokul	2 (%2.7)	1 (%2.0)	
Lise	1 (%1.3)	1 (%2.0)	
Üniversite	-	-	
Baba öğrenim düzeyi			
Okuryazar değil	5 (%6.7)	2 (%4.0)	
Okuryazar	5 (%6.7)	3 (%6.0)	x ₂ =1.218
İlkokul	44 (%58.7)	32 (%64.0)	p=0.943
Ortaokul	4 (%5.3)	2 (%4.0)	
Lise	7 (%9.3)	3 (%6.0)	
Üniversite	10 (%13.3)	8 (%16.0)	
Ebeveynlerinin akrabalık durumu			
Var	31 (%41.3)	14 (%28.0)	x ₂ =2.315
Yok	44 (%58.7)	36 (%72.0)	p=0.183
El tercihi			
Sağ	63 (%84)	47 (%94.0)	x ₂ =5.698
Sol	12 (%16)	2 (%4.0)	p=0.058
Her ikisi	-	1 (%2.0)	

Kontrol grubunun babalarının 2'sinin (%4.0) okuryazarlığı yoktu, 3'ü (%6.0) okuryazar, 32'si (%64.0) ilkokul, 2'si (%4.0) ortaokul, 3'ü (%6.0) lise, 8'i (%16.0) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunun ebeveynlerinin 14'ü (%28.0) akraba evliliği yapmıştı. Kontrollerin 7'si (%94.0) sağ elini, 2'si (%4.0) sol elini, 1'i (%2.0) her iki elini kullanmaktaydı (Tablo 2).

Kontrol grubundan birinin ikinci derece akrabasında şizofreni, bir diğerinin üçüncü derece akrabasında BPB I tanısı vardı.

Denek ve kontrol grubu benzer sosyodemografik özellikler gösterdiler.

7.2. Bilişsel İşlevlere İlişkin Bulgular

Uzamsal algı ve yönelimi değerlendiren ÇYBT'de denek grubunun kontrollere göre anlamlı derecede daha kötü performans sergilediği bulundu ($t=-2.52$, $p=0.013$). Öğrenme ve kısa süreli belleği değerlendiren SDÖT, dikkat ve psikomotor hızı değerlendiren İz Sürme A testi ile yürütücü işlevlerden kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı ve görsel uyanıklığı değerlendiren İz Sürme B testinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Denek ve kontrol grubunun ÇYBT, SDÖT, İz Sürme A ve B test performanslarının karşılaştırılması

	Denek (n=75) Ort±SS	Kontrol (n=50) Ort±SS	t	p
ÇYBT	19.85±5.82	22.40±5.08	-2.52	0.013 *
SDÖT	14.47±6.95	16.00±7.12	-1.20	0.234
İz sürme A	34.50±17.83	29.66±13.10	1.65	0.102
İz sürme B	65.54±26.31	63.18±32.78	0.45	0.658

* $p<0.05$

Tablo 4'te görüldüğü üzere genel okuma hızını değerlendiren Stroop 1s, 2s, 3d'de denek grubunun kontrollere göre anlamlı derecede daha iyi performans sergilediği bulundu ($t=-2.27$, $p=0.025$, $t=-2.42$, $p=0.017$, $t=-2.36$, $p=0.021$).

Yürütücü işlevlerden olan cevap inhibisyonu ve bozucu etkiye direnci değerlendiren Stroop 5s'de denek grubunun kontrollere göre anlamlı derecede daha kötü performans sergilediği bulundu ($t=2.16$, $p=0.033$). Stroop 5d'de yine denek grubunun kontrollere göre anlamlı derecede daha kötü performans sergilediği bulundu ($t=2.07$, $p=0.040$). Stroop testinin diğer alanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4: Denek ve kontrol grubunun Stroop testi performanslarının karşılaştırılması

	Denek (n=75) Ort±SS	Kontrol (n=50) Ort±SS	t	p
Stroop 1s	8.80±1.98	9.62±1.99	-2.27	0.025 *
Stroop 2s	8.72±2.01	9.68±2.40	-2.42	0.017*
Stroop 2d	0.01±0.12	0.02±0.14	-0.29	0.773
Stroop 3s	12.63±3.72	11.94±2.48	1.15	0.254
Stroop 3d	0.07±0.25	0.24±0.48	-2.36	0.021*
Stroop 4s	17.23±5.20	15.96±4.35	1.42	0.158
Stroop 4d	0.24±0.69	0.32±0.68	-0.64	0.527
Stroop 4h	0.07±0.25	0.02±0.14	1.33	0.188
Stroop 5s	28.20±8.98	24.76±8.35	2.16	0.033*
Stroop 5d	1.93±1.65	1.32±1.58	2.07	0.040*
Stroop 5h	0.92±1.84	0.46±0.91	1.64	0.103

* $p<0.05$

Kısa süreli sözel belleği değerlendiren AVLT-I'de deneklerin kontrollere göre anlamlı derecede kötü performans sergilediği bulundu ($t=-3.02$, $p=0.000$). Sözel öğrenmeyi değerlendiren AVLT I-V toplam, AVLT-VI, uzun süreli belleği değerlendiren AVLT-VII'de denek grubunun kontrollere göre anlamlı derecede belirgin daha kötü performans sergilediği bulundu ($t=-3.80$, $t=-3.87$, $t=-3.94$, $p=0.000$). AVLT tanıma A listesinde denek grubunun kontrollere göre anlamlı derecede daha kötü performans sergilediği bulundu ($t=-2.11$, $p=0.037$) (Tablo 5).

Tablo 5: Denek ve kontrol grubunun AVLT performanslarının karşılaştırılması

	Denek (n=75) Ort±SS	Kontrol (n=50) Ort±SS	t	P
AVLT -I	6.81±2.03	7.88±1.78	-3.02	0.003*
AVLT I-V	51.08±8.42	56.62±7.29	-3.80	0.000 **
AVLT -VI	10.31±2.37	12.00±2.45	-3.87	0.000 **
AVLT -VII	9.61±2.70	11.54±2.64	-3.94	0.000 **
Tanıma A	13.36±1.74	13.96±1.21	-2.11	0.037 *

* $p<0.05$, ** $p<0.001$

Deneklerin birinci derece akrabalarının 36'sı (%48), ikinci derece akrabalarının 18'i (%21.3), üçüncü derece akrabalarının 12'sinde (%13.3) duygudurum bozukluğu vardı. Birinci derece akrabalarının 2'si (%2), ikinci derece akrabalarının 6'sı (%6.6), üçüncü derece akrabalarının 3'ünde (%4) şizofreni tanısı bulunmaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6: Deneklerin akrabalarındaki psikiyatrik bozuklukların öyküsü

	Birinci derece akrabalar (n=47)	İkinci derece akrabalar (n=25)	Üçüncü derece akrabalar (n=17)	Herhangi bir akraba (n=89)
Herhangi bir duygudurum boz.	36 (%48)	18 (%21.3)	12 (%13.3)	66 (%49.3)
BPB I	12 (%16)	12 (%14.6)	9 (%10.6)	33 (%33.3)
BPB II	6 (%4)	3 (%4)	2 (%1.3)	11 (%6.6)
MDD	18 (%18.6)	3 (%4)	1 (%1.3)	22 (%22.6)
Şizofreni	2 (%2.6)	6 (%6.6)	3 (%4)	11 (%13.3)
Herhangi bir anksiyete boz.	11 (%10.6)	1 (%1.3)	2 (%2.6)	14 (%12)
YAB	5 (%5.3)	-	-	5 (%5.3)
OKB	5 (%4)	1 (%1.3)	1 (%1.3)	7 (%5.3)
Panik boz.	1 (%1.3)	-	-	1 (%1.3)
PTSB	-	-	1 (%1.3)	1 (%1.3)
Herhangi bir psikiyatrik boz.	49 (%45.3)	25 (%28)	17 (%18.6)	91 (%61.3)

Akrabalarında birden fazla bipolar bozukluğu olan denekler, aile yüklülüğü olan denek grubu olarak tanımlanıp diğer denek grubuyla test performansları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Aile yüklülüğü olan ve olmayan deneklerin nöropsikolojik test performanslarının karşılaştırılması

	Aile yüklülüğü		f	p
	Var (n=30) Ort±SS	Yok (n=45) Ort±SS		
ÇYBT	21,20±5,31	18,96±6,03	3,874	0,053
SDÖT	15,60±6,27	13,71±7,39	1,650	0,203
İz sürme A	32,90±13,96	35,58±20,08	0,223	0,638
İz sürme B	62,67±27,46	67,44±25,69	0,527	0,470
Stroop 5s	27,87±8,22	28,42±9,55	3,833	0,054
Stroop 5d	1,77±1,50	2,04±1,74	0,281	0,598
Stroop 5h	1,27±2,15	0,69±1,58	2,534	0,116
AVLT-I	6,90±1,79	6,76±2,20	0,424	0,517
AVLT I-V	51,67±7,84	50,69±8,86	0,080	0,778
AVLT -VI	10,27±2,35	10,33±2,40	1,914	0,171
AVLT -VII	10,00±2,89	9,36±2,57	0,702	0,405
Tanıma A	13,40±2,09	13,33±1,49	0,016	0,899

* p<0.05

Denek grubu kendi içinde psikotik özellikli ve erken başlangıçlı olan ve olmayan hastaların kardeşleri olarak gruplandırılıp ayrı ayrı karşılaştırıldığında nöropsikolojik test performanslarının iki grup arasında benzer olduğu bulundu.

8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bipolar bozukluklu hastalarda bazı bilişsel işlevlerin endofenotip adayı olabileceğinden yola çıkılarak yapılan çalışmaların sayısı az ve sonuçları çelişkilidir. Bu alandaki iki gözden geçirme çalışmasının sonuçları da tam olarak örtüşmemektedir. Bunlardan biri sözel öğrenme ve belleğin, diğeri ise yürütücü işlevlerden cevap inhibisyonunun endofenotip adayı olabileceğini bildirmiştir (16, 124). Bu çelişkiler nedeniyle biz, daha geniş ve sadece kardeşlerden oluşan homojen bir akraba grubu ile kontrol grubunu bilişsel işlevler açısından karşılaştırdık. Çalışmamızda psikomotor hız, dikkat ve zihinsel esneklik alanlarında gruplar arasında fark saptanmazken görsel uzamsal işlev, cevap inhibisyonu, sözel öğrenme ve bellek alanlarında BPB'li hastaların kardeşlerinde kontrollerden anlamlı olarak daha kötü performans bulduk.

Literatürdeki görsel uzamsal işlevi değerlendiren çalışmalardan birinin sonuçları (73) bizim çalışmamızla uyumluyken ikisinin sonuçları akraba grubu ile kontrol grubu arasında fark tespit etmemiştir (99, 113). Bu fark, Gourovitch ve arkadaşlarının (99) etkilenmemiş monozigot ikiz eşleriyle aynı testi kullanarak yaptığı çalışmanın örnekleminin küçük olmasıyla (n=7), Quraishi ve arkadaşlarının (113) birinci derece akrabalarla yaptığı çalışmada ise farklı test kullanılması, akraba grubunun homojen seçilmemesi ve örneklemin daha küçük olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda BPB'li hastaların kardeşlerinde psikomotor hızın kontrollerle benzer bulunması literatürdeki akraba çalışmalarının çoğunun sonuçlarıyla örtüşmektedir (12, 15, 98-101, 103, 107). Aynı zamanda BPB'li hastalarda yapılan çalışmalardaki azalmış psikomotor hızın tedaviyle ilişkili olduğu, dolayısıyla endofenotip adayı olamayacağı bilgisiyle de uyumludur (124). Öte yandan Antila ve arkadaşları, bipolar ve mikst ailelerden gelen birinci derece akrabalarda kontrollerle kıyaslandığında psikomotor hızda yavaşlama olduğunu bulmuştur (102). Bu fark, o çalışmada farklı bir testin kullanılması, deneklerin seçiminde

psikiyatrik bozukluk öyküsünün dışlama ölçütü olarak alınmaması ve çalışmanın homojen olmayan birinci derece akrabalarından oluşan örnekleme yapılmış olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda BPB’li hastaların kardeşlerinde yürütücü işlevlerden cevap inhibisyonunda bulunan kötü performans önceki çalışmaların bazılarıyla (107, 108) uyumluyken diğerleriyle uyumsuzdur (15, 98, 100). Aynı testi kullanan bu çalışmaların sonuçlarının çelişkisini, küçük örnekleme sahip olmaları dışında açıklayacak bir neden bulunamamıştır.

Çalışmamızda İz sürme B testi ile ölçülen yürütücü işlevlerden zihinsel esneklik ve kurulumu değiştirme işlevinin BPB’li hastaların kardeşleri ile kontroller arasında benzer olması önceki çalışmaların çoğu ile uyumludur (15, 98-101, 107). Ayrıca Keri ve arkadaşlarının BPB’li hastaların kardeşlerinden oluşan örnekleme, farklı bir test kullanarak yaptığı çalışması da bizim çalışmamızla uyumludur (111). Ancak literatürde bizimle aynı testi kullanmasına rağmen çalışmamızla çelişkili sonuç bulan, homojen olmayan örnekleme sahip üç çalışma vardır (12, 102, 108).

Çalışmamızda uzun süreli bellekte kötü performans bulunması önceki çalışmalardan özellikle ikiz veya kardeşlerden oluşan homojen örnekleme sahip olanların sonuçlarıyla uyumludur (15, 99, 103, 111, 113, 114). Ancak diğer çalışmalar akraba grubu ile kontroller arasında fark tespit etmemiştir (98, 100-102, 108, 112). Bu durum çalışmaların örneklem sayısının azlığı ve homojen olmayan akraba grubuyla yapılmış olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kısa süreli bellek ve öğrenmeyi ölçen SDÖT’te BPB’li hastaların kardeşleri kontrollerden daha kötü performans sergilese de bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Ancak aynı bilişsel alanların yanı sıra uzun süreli belleği ve tanıma belleğini ölçen AVL’T’de kısa süreli bellekteki gruplar arasındaki fark anlamlılık düzeyine ulaştı. Kısa süreli belleği ve öğrenmeyi SDÖT ile ölçtüğümüzde BPB’li hastaların kardeşleri ile kontroller arasında benzer performans bulmamız literatürdeki bir çalışma (113) hariç diğerleriyle

uyumludur (98-103, 108, 111, 112). Aynı alanı AVLT kullanarak değerlendirdiğimizde kısa süreli bellekte kontrollerden kötü performans bulmamız AVLT'nin SDÖT'den daha fazla sözel malzeme gerektirmesi ve daha zor olması ile ilişkilendirilebilir. Ancak literatürdeki AVLT ya da benzer testleri kullanarak, ikiz eşleri, kardeşler gibi homojen örneklemeler yanında karma birinci derece akrabalarla yapılan çalışmaların sonuçlarıyla bizim sonucumuzun çelişkili olmasını sadece bu çalışmaların örneklem azlığına ve AVLT'nin SDÖT'ten daha zor bir test olmasına bağlamak yanlış olabilir.

Akrabalarında birden fazla bipolar bozukluk tanılı hasta olup olmamasına göre hastaların kardeşlerini karşılaştırdığımızda, aile yüklülüğü olan grup ile olmayan grubun bilişsel işlevlerini benzer bulduk. Akrabaların psikiyatrik bozukluk öyküsünün sorgulanmasının yapılandırılmış görüşmeyle gerçekleştirilmemiş olması bu bulguların güvenilirliğini azaltmakla birlikte bildiğimiz kadarıyla önceki çalışmalarda benzer bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Psikotik özellikli BPB'li hastaların kardeşlerini psikotik özellikli olmayanlarla karşılaştırdığımızda bilişsel işlevlerinde benzer performans bulduk. Bipolar bozukluklu hastaları inceleyen Bora ve arkadaşları sadece psikotik özellikli olanlarda zihinsel esneklikte kötü performans bulmuştur (68). Ancak literatürde akrabalarda bizim çalışmamızdakine benzer bir karşılaştırma yapan çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda bipolar bozukluğu erken başlangıçlı olan hastaların kardeşleri ile erken başlangıçlı olmayan hastaların kardeşleri karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürde hastaların akrabalarının bilişsel işlevlerini bu açıdan karşılaştıran çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur. Hastalarda yapılan çalışmalarda bozukluğun başlangıç yaşı ile psikomotor hız ve yürütücü işlevlerdeki kötü performans arasında ilişki bulan çalışmaların (63, 64) aksine diğer çalışmalar bozukluğun başlangıç yaşı ve bilişsel işlevler arasında ilişki bulmamıştır (45, 50, 61).

Çalışmamızın güçlü yönleri: Örneklemnin önceki çalışmalardan büyük olması, aile üyeleri arasından sadece homojen bir grubun -kardeşlerin- çalışmaya alınmış olması, kardeşlerin geçmişte ve bugün psikiyatrik bozukluk öyküsünün ve bilişsel işlevleri etkileyebileceği düşünülen sistemik ve nörolojik rahatsızlıklara sahip olmamasıdır. Ayrıca hastaların birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarındaki psikiyatrik bozuklukların sorgulanması ve bilişsel işlevlere etkisinin incelenmesi çalışmamızın gücünü artırmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılığı ise entellektüel kapasitenin klinik olarak değerlendirilmesi, WAIS uygulanmamış olması, test bataryasının geniş tutulmamasıdır. Bir başka kısıtlılık çalışmaya alınan hastaların belli sosyokültürel düzeydeki toplum kesimine hizmet veren bir üniversite hastanesine başvuran ve daha çok yatan hastalardan oluşmasıydı. Çalışmaya katılan veya çalışmayı reddeden kardeşlerin, bu kararı vermelerinde bilişsel yetilerinin rolünün olabileceği ve bu durumun çalışmamızın sonuçlarını değiştirebileceği de düşünülebilir.

Sonuç

Bulgularımız görsel uzamsal işlev, cevap inhibisyonu, seçici dikkat, uzun süreli bellek ve tanıma belleğinin bipolar bozukluk için endofenotip adayı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak, örneklemnin önceki çalışmalara nispeten büyük olmasıyla literatüre katkıda bulunabilir. Bu alanda etiyopatofizyolojiyi daha iyi anlamak için daha kapsamlı nöropsikolojik testlerin kullanıldığı, daha geniş örneklem ile yapılan uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. ÖZET

Bipolar Bozukluklu Hastaların Kardeşlerinde Nöropsikolojik İşlevlerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, bipolar bozukluklu (BPB) hastaların etkilenmemiş kardeşlerinin bilişsel işlevlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak endofenotip adayı olabilecek bilişsel işlevlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya bipolar bozukluklu hastaların etkilenmemiş kardeşleri (n=75) ve sağlıklı gönüllüler (n=50) alındı. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri tarandı. Her bireye DSM-IV'e göre Eksen-I psikiyatrik bozuklukların tanısını araştırmak için SCID-I uygulandı. Çizgi yönünü belirleme testi (ÇYBT) ile görsel uzamsal işlev, Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) ve İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) ile sözel bellek ve öğrenme, Stroop Testi ile seçici dikkat ve cevap inhibisyonu, İz Sürme Testi ile psikomotor hız ve kurulumu değiştirme değerlendirildi.

SDÖT, iz sürme A ve B testinde BPB'li hastaların kardeşleri ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmedi. ÇYBT, AVLT ve Stroop Testinde BPB'li hastaların sağlıklı kardeşleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha kötü performans gösterdi.

Bu çalışmanın sonuçları görsel uzamsal işlev, cevap inhibisyonu, seçici dikkat, uzun süreli bellek ve tanıma belleğinin BPB için endofenotip adayı olabileceğini göstermektedir. Bu alanda daha kapsamlı nöropsikolojik testlerin kullanıldığı, daha geniş örneklem ile yapılan uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: bipolar bozukluk, endofenotip, akrabalar, biliş, nöropsikoloji

10. SUMMARY

The assessment of the neuropsychological functions of siblings of patients with bipolar disorder

The aim of the present study was to assess cognitive functions in unaffected siblings of patients with bipolar disorder (BD) comparing with the healthy subjects with a negative family history.

The unaffected siblings of patients with BD (n=75) and healthy volunteers with a negative family (n=50) were enrolled in the study. The sociodemographic and clinical features of the patients and the control subjects were recorded and SCID-I was administered to determine the existence of any psychiatric morbidity. Visuospatial abilities were evaluated by using the Judgment of Line Orientation Test (JLOT). The Auditory Verbal Learning Test (AVLT) and the Serial Digit Learning Test (SDLT) were used to assess verbal learning and memory. The Stroop Test was used to assess response inhibition and selective attention. Psychomotor speed and set shifting were evaluated by the Trail Making Test (TMT).

There was no difference in TMT and SDLT between unaffected siblings of patients with BD and control subjects. The unaffected siblings of patients with BD showed significantly poorer performance on the AVLT, the JLOT and the Stroop Test compared with control group.

This study suggests that visuospatial ability, response inhibition, selective attention, long delay free recall and recognition memory may be endophenotypic markers for BD. Longitudinal studies using more comprehensive tests with larger population are needed.

Key words: bipolar disorder, endophenotype, relatives, cognition, neuropsychological

11. KAYNAKLAR

1. Kelsoe JR, Niculescu AB. Finding genes for bipolar disorder in the functional genomics era: from convergent functional genomics to phenomics and back. *CNS Spectr* 2002; 7: 215-216, 223-226.
2. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-645.
3. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21: 102-105.
4. Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004; 71: 285-295.
5. Keri S, Janka Z. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 83-91.
6. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes. *Schizophr Bull* 2007; 33: 49-68.
7. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doğası ve Önemi. *Türk Psikiyatri Derg* 2008; 19: 81-93.
8. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-326.
9. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-319.
10. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 105-115.
11. Hill SK, Haris MS, Herbener ES, Pavuluri M, Sweeney JA. Neurocognitive Allied Phenotypes for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bull* 2008; 34: 743- 759.
12. Szöke A, Schurhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Me'ary A, et al. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res* 2006; 144: 131-138.
13. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 171-182.
14. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38: 771-785.
15. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 2006; 36: 1119-1129.
16. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1426-1438.
17. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 11. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 337-427.
18. Akdeniz F. Bipolar bozukluk. Işık E, Taner E, Işık U editörler. *Güncel klinik psikiyatri*. Ankara: Golden Print Matbaası, 2008: 155-171.
19. Işık E. Duygudurum Bozuklukları: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar: Işık E, editör. *İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası*, 2003: 467-509.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Özet kitabı, Klinik psikiyatri (Aydın H, Bozkurt A. Çeviri ed.). Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 173- 199.
21. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. 1. Baskı. 4. Cilt. İstanbul: CSA Medikal Yayın, 2001: 72-135.
22. Kelsoe JR. Duygudurum Bozukluklarının Genetik Özellikleri. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (H Aydın, A Bozkurt, Çeviri ed.). 2. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1582-1594.
23. Mathews CA, Freimer NB. Psikiyatrik hastalıkların genetik bağlantı çalışmaları. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (H Aydın, A Bozkurt, çeviri ed.). 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 252-271.

24. Özer S, Ayhan Y, Uluşahin A. Bipolar bozukluk ve şizofreni genetiğindeki sorunların giderilmesinde endofenotip yaklaşımının yeri. *Türk Psikiyatri Derg* 2004; 15: 125-137.
25. Stoltenberg SF, Burmeister M. Recent progress in psychiatric genetics-some hope but no hype. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 927-935.
26. Cozolino LJ, Siegel DJ. Psikolojik bilimlerin katkıları. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (H Aydın, A Bozkurt, Çeviri ed.). 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 512-597.
27. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici İşlevlerin Ayırıştırılmasında Multidisipliner Yaklaşım: Bilişsel Psikolojiden Nöroradyolojiye. *Klinik psikiyatri* 2000; 3: 215-227.
28. Sternberg RJ. Cognitive Psychology. 5. Edition. Belmont, CA: Wadsworth Cengage Learning, 2008: 100-253.
29. Karakaş S. Nörokognitif kuram ve modeller. Karakaş S, editör. Kognitif nörobilimler. Ankara: Nobel kitabevleri, 2008: 3-30.
30. Soysal AŞ, Yalçın K, Can H. Bilişsel psikoloji kapsamında yer alan dikkat teorileri. *Yeni Symposium* 2008; 46: 35-41.
31. Gücüyener K. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun fizyopatolojisi. Karakaş S, editör. Kognitif nörobilimler. Ankara: Nobel kitabevleri, 2008: 351-383.
32. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni dizisi* 1999; 4: 132-152.
33. Karakaş S. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Eryılmaz ofset, 2006: 11-114
34. Karabekiroğlu K, Gımsal A, Berkem M. Psikiyatrik bozukluklarda bellek sorunları. *Anadolu psikiyatri dergisi* 2005; 6: 188-196.
35. Ovsiew F. Nöropsikiyatri ve davranış nörolojisi. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (H Aydın, A Bozkurt, Çeviri ed.). 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi 2007: 323-349.
36. Özen NE, Rezaki M. Prefrontal korteks: Bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2007; 18: 262-269.
37. Kurt M. Sağ hemisferin bilişsel işlevleri: Görsel uzaysal süreçler. Karakaş S, editör. Kognitif nörobilimler. Ankara: Nobel kitabevleri, 2008: 186-199.
38. Ünal S. Davranışsal nöroanatomi. Köroğlu E, Güleç C, Editörler. Psikiyatri temel kitabı. 2. baskı. Ankara: HYB basım yayın, 2007: 12-17.
39. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 787-793.
40. Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 120-127.
41. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226.
42. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-270.
43. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R. An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 58-69.
44. Basso MR, Lowery N, Ghormley C, Ward T, Purdie R, Neel J, et al. Neuropsychological impairment and psychosis in mania. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31: 523-532.
45. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 32-40.
46. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 113-119.
47. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 373-381.

48. Pavuluri MN, West A, Hill SK, Jindal K, Sweeney JA. Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 299-307.
49. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7: 216-235.
50. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20.
51. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 254-259.
52. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007; 101: 201-209.
53. Gruber SA, Rosso IM, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *J Affect Disord* 2008; 105: 253-260.
54. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 93-102.
55. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008; 109: 286-299.
56. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009; 116: 37-42.
57. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114-125.
58. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 674-684.
59. 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. *J Affect Disord* 2007; 104: 61-71.
60. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 87-93.
61. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 79-87.
62. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150.
63. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 508-515.
64. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224-232.
65. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007; 41: 265-272.
66. Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, et al. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res* 2008; 161: 309-317.
67. Szoke A, Meary A, Trandafir A, Bellivier F, Roy I, Schurhoff F, et al. Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - implications for our understanding of schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 20-25.

68. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9: 468-477.
69. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E, et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord* 2006; 8: 117-123.
70. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008; 10: 245-255.
71. Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med* 2006; 36: 1799-1809.
72. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Emanuel Severus W, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord* 2008; 10: 877-887.
73. Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 387-399.
74. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 105: 291-295.
75. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1097-1102.
76. Trivedi JK, Dhyani M, Sharma S, Sinha PK, Singh AP, Tandon R. Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder: an Indian study. *Cogn Neuropsychiatry* 2008; 13: 135-147.
77. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009; 169: 220-228.
78. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KB, Jak A, et al. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord* 2003; 5: 375-380.
79. Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 595-605.
80. Delaloye C, de Bilbao F, Moy G, Baudois S, Weber K, Campos L, et al. Neuroanatomical and neuropsychological features of euthymic patients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 1012-1021.
81. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med* 2004; 34: 823-832.
82. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004; 34: 811-821.
83. Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumari V. Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 838-839.
84. Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 26-29.
85. Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1042-1046.
86. Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord* 2008; 10: 479-494.
87. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560-569.
88. Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982; 23: 531-544.

89. Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A, Mayer PV. Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 356-359.
90. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med*. 2006; 8: 46.
91. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord* 2007; 9: 136-144.
92. Hughes AM, Lynch P, Rhodes J, Ervine CM, Yates RA. Electroencephalographic and psychomotor effects of chlorpromazine and risperidone relative to placebo in normal healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 323-330.
93. Morrens M, Wezenberg E, Verkes RJ, Hulstijn W, Ruigt GS, Sabbe BG. Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 15-21.
94. Bearden CE, Glahn DC, Caetano S, Olvera RL, Fonseca M, Najt P, et al. Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 145-159.
95. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 86-93.
96. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 286-293.
97. Reinares M, Martínez-Arán A, Colom F, Benabarre A, Salamero M, Vieta E. Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28: 231-238.
98. Kremen WS, Faraone SV, Seidman LJ, Pepple JR, Tsuang MT. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands. *Psychiatry Res* 1998; 79: 227-240.
99. Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 639-646.
100. Ferrier IN, Chowdury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004; 6: 319-322.
101. 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. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 957-965.
102. Antila M, Partonen T, Kieseppä T, Suvisaari J, Eerola M, Lönnqvist J, et al. Cognitive functioning of bipolar I patients and relatives from families with or without schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2009; 116: 70-79.
103. Kieseppä T, Tuulio-Herniksson A, Haukka J, Van Erp T, Glahn D, Cannon TD et al. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder and the role of information processing speed. *Psychol Med* 2005; 35: 205-215.
104. Sobczak S, Honig A, Schmitt JA, Riedel WJ. Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 711-719.
105. Clark L, Kempton MJ, Scarnà A, Grasby PM, Goodwin GM. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 183-187.
106. Winters KC, Stone AA, Weintraub S, Neale JM. Cognitive and attentional deficits in children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Child Psychol* 1981; 9: 435-453.
107. Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 121: 207-217.

108. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161: 318-324.
109. Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Soronen P, Palo OM, Paunio T, et al. Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144: 802-808.
110. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent JW Jr, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 168-177.
111. Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychological Med* 2001; 31: 915-922.
112. Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1980-1982.
113. Quraishi S, Walshe M, McDonald C, Schulze K, Kravariti E, Bramon E, et al. Memory functioning in familial bipolar I disorder patients and their relatives. *Bipolar Disord* 2009; 11: 209-214.
114. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 378-385.
115. Trivedi JK, Goel D, Dhyani M, Sharma S, Singh AP, Sinha PK, et al. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 190-196.
116. Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C et al. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychol Med* 2009; 39: 1253-1263.
117. Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumari V. Evidence for Deficit in Tasks of Ventral, but not Dorsal, Prefrontal Executive Function as an Endophenotypic Marker for Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 838-839.
118. Harvey PD, Weintraub S, Neale JM. Speech competence of children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Child Psychol* 1982; 10: 373-387.
119. McDonough-Ryan P, DelBello M, Shear PK, Ris DM, Soutullo C, Strakowski SM. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: a test of the nonverbal learning disability model. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 280-285.
120. Kron L, Decina P, Kestenbaum CJ, Farber S, Gargan M, Fieve R. The offspring of bipolar manic-depressives: clinical features. *Adolesc Psychiatry* 1982; 10: 273-291.
121. Touloupoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray RM. The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28: 243-259.
122. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Koroğlu E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
123. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci* 2009; 283: 73-78.
124. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113: 1-20.

12. EKLER

EK 1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU-I (BİPOLAR BOZUKLUKLU HASTALAR İÇİN)

Prot No:

Adı Soyadı:

1. Cinsiyet: (1) Kadın (2) Erkek

2. Yaşı:

3.Eğitim durumu: (1) Okuryazar değil (2) Okuryazar (3) İlkokul (4) Ortaokul
(5) Lise (6) Üniversite

6.Tanıstı: (1) BPB-I (2) BPB-II

7.Psikiyatrik ek tanılar: (1) Yok (2) Var

8. Hastalığın başlama yaşı:

9. Hastalık yılı:

10. Atak Sayısı:

11. Kullanmakta olduğu Psikotrop ilaç:

12. Psikotik Özellik (1) Yok (2) Var

EK 2. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU-II
BİPOLAR BOZUKLUKLU HASTANIN SAĞLIKLI KARDEŞİ VE KONTROL İÇİN

Vaka No:

Tarih:

Deneğin Adı Soyadı:

Yakını olduğu hastanın Adı Soyadı:

Telefonu:

1. Cinsiyet: (1) Kadın (2) Erkek

2. Yaşı:

3.Eğitim durumu: (1) Okuryazar değil (2) Okuryazar (3) İlkokul 4) Ortaokul

(5) Lise (6) Üniversite (7) Üniversite öğrencisi

4. Medeni durumu: (1) Bekar (2) Evli (3) Dul /Boşanmış

5. İşi: (1) Çalışıyor (2) Çalışmıyor (3) Ev Hanımı (4) Öğrenci

6. Annesinin eğitim durumu: (1) Okuryazar değil (2) Okuryazar (3) İlkokul 4) Ortaokul

(5) Lise (6) Üniversite

7. Babasının eğitim durumu: (1) Okuryazar değil (2) Okuryazar (3) İlkokul 4) Ortaokul

(5) Lise (6) Üniversite

8. Annesi ile babası arasında akrabalık var mı? (1) Yok (2) Var.....

9. El tercihi: (1) Sağ (2) Sol (3) Her ikisi

10. Psikiyatrik hastalık öyküsü var mı? (1) Evet (2) Hayır

11. Nörolojik veya başka kronik hastalık öyküsü var mı? (1) Evet (2) Hayır

12. Kafa travması öyküsü var mı? (1) Evet (2) Hayır

13. Alkol veya madde kullanım öyküsü var mı? (1) Evet (2) Hayır

14. Birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü var mı ? (1) Yok (2) Var

.....

15.İkinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü var mı? (1) Yok (2) Var

.....

16.Üçüncü derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü var mı? (1) Yok (2) Var

.....

13. TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesinde bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ali Savaş Çilli'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Rahim Kucur'a, Sayın Prof. Dr. Rüstem Aşkın'a, Sayın Prof. Dr. Nazmiye Kaya'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Faruk Uğuz'a,

Tezimle ilgili nöropsikolojik test uygulamaları konusundaki desteğinden ötürü Psikolog Arzu Çiçekçi'ye,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.