

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**İKİ UÇLU BOZUKLUK HASTALARINDA
ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN,
SİMETRİK DİMETİL ARJİNİN, NİTRİK
OKSİT DÜZEYLERİNİN VE TOTAL
ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN
KOGNİSYONLA İLİŞKİSİ**

Dr. Elif ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ

ERZURUM-2016

İÇİNDEKİLER

1	GENEL BİLGİLER	1
1.1	Asimetrik Dimetil Arjinin ve Simetrik Dimetil Arjinin	1
1.2	Nitrik Oksit	2
1.3	Total Antioksidan Kapasitesi (TAK)	3
1.4	Kognitif (Bilişsel) İşlevler	4
1.4.1	Bellek	4
1.4.2	Yürütücü İşlevler	5
1.4.3	Görsel Uzamsal Süreçler	6
1.4.4	Dikkat	8
1.5	Psikiyatrik Hastalıklarda ADMA ve SDMA	8
1.5.1	İki Uçlu Bozukluk ve ADMA, SDMA	10
1.6	Psikiyatrik Hastalıklarda NO	10
1.6.1	İki Uçlu Bozukluk ve NO	10
1.7	Psikiyatrik Hastalıklarda TAK	11
1.7.1	İki Uçlu Bozukluk ve TAK	11
1.8	İki Uçlu Bozukluk'ta Bilişsel İşlevler	12
1.9	Kognitif İşlevler ve ADMA, NO, TAK İlişkisi	13
2	AMAÇ	14
3	GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1	Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ)	14
3.2	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	15
3.3	Nörokognitif Testler	15
3.3.1	Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)	15
3.3.2	Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Word Association Test)	17
3.3.3	İz Sürme Testi (Trail Making Test)	17
3.3.4	Stroop Renk Kelime Testi	17
3.3.5	Sayı Menzili Testi (Digit Span Test)	20
3.3.6	Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)	20
		22
3.4	Sosyodemografik Veri Formu	25

3.5	Kan Alma İşlemi	25
3.6	Denekler	26
3.6.1	Olguların Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri	26
3.6.2	Olguların Dışlama Ölçütleri	26
3.7	İstatiksel Analiz	27
3.8	Serumda Asimetrik Dimetil Arjinin, Simetrik Dimetil Arjinin, Nitrik Oksit Düzeylerinin ve Total Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi	27
3.8.1	Serumda NO Düzeyinin Belirlenmesi	27
3.8.2	Serumda Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyinin Belirlenmesi	28
3.8.3	Serumda Simetrik Dimetil Arjinin Düzeyinin Belirlenmesi	29
3.8.4	Serumda Total Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi	29
4	BULGULAR	29
4.1	Sosyodemografik Veriler	29
4.2	Klinik Özellikler	33
4.2.1	Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Puanları	33
4.2.1	Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları	35
4.2.1	Sayı Menzili Testi (<i>Digit Span Test</i>) Puanları	36
4.2.2	İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puanları	36
4.2.3	Stroop Renk Kelime Testi Puanları	37
Tablo 11:	Stroop Testi Puanları	38
4.2.4	Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları	38
4.3	Biyokimyasal Parametreler	40
4.4	Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonları Olanlar	40
5	TARTIŞMA	46
6	SONUÇ	57
7	KAYNAKLAR	63

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 02.10.2014 tarih ve 141 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Elif Özcan'a verilen "Ötimik Dönemdeki Bipolar Affektif Bozukluklu Hastalarda Asimetrik Dimetil Arjinin, Simetrik Dimetil Arjinin, Nitrik Oksit Düzeylerinin ve Total Antioksidan Kapasitesinin Kognisyonla İlişkisi" başlıklı tez çalışmamızın etik kurallara uygun olduğu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 02.10.2014 tarih ve 8nolu toplantısında onaylanmış vetez çalışması olarak kabul edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Fatih Üstündağ'a ve klinik deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. İsmet Kırpınar'a, Prof. Dr. Nazan Aydın'a, Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, Doç. Dr. Elif Oral'a, Doç. Dr. Erol Ozan'a , Yrd. Doç. Dr. Halil Özcan'a, Yrd. Doç. Dr.Hacer Akgül Ceyhun'a, Yrd. Doç. Dr.Esat Fahri Aydın'a, Nöroloji ve Çocuk Psikiyatri' deki hocalarıma, tez çalışmama katılmayı kabul eden hastalara ve gönüllülere...

Yalnızca tezim sırasında değil her zaman sevgisi ve desteğini yanımda hissettiğim aileme ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Çok teşekkürler...

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Stroop Testi TBAG Formunun İçeriği _____	19
Tablo 2: Grupların Medeni Durum Yönünden Dağılımı _____	30
Tablo 3: Grupların Eğitim Durumu Yönünden Dağılımı _____	31
Tablo 4: Grupların Yaşadıkları Yer Durumu Yönünden Dağılımı _____	32
Tablo 5: Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları _____	33
Tablo 6: Rey Testi Erken ve Geç Hatırlama Puanları _____	34
Tablo 7: Rey Testi Tanıma Alt Testi Puanları _____	35
Tablo 8: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları _____	35
Tablo 9: Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puanları _____	36
Tablo 10: İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puanları _____	36
Tablo 11: Stroop Testi Puanları _____	38
Tablo 12: Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları _____	39
Tablo 13: Biyokimyasal Parametrelerin Kan Düzeyleri _____	40
Tablo 14: Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-1 _____	44
Tablo 15: Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-2 _____	44
Tablo 16: Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-3 _____	45
Tablo 17: Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-4 _____	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. WCST-CV4 testi, ilk kartın verildiği ekran _____	22
Şekil 2. WCST-CV4 testi, ilk yanıtın değerlendirildiği ekran _____	22
Şekil 3. Grupların Yaş Yönünden Dağılım Grafiği _____	29
Şekil 4. Grupların Cinsiyet Yönünden Dağılım Grafiği _____	30
Şekil 5. Grupların Aylık Gelir Yönünden Dağılım Grafiği _____	32
Şekil 6. Hasta Grubunda ADMA Düzeyi ve REY 4 Puanı Korelasyonu Grafiği ____	41
Şekil 7. Hasta Grubunda ADMA Düzeyi ve REY Toplam Puanı Korelasyonu Grafiği _____	41
Şekil 8. Hasta Grubunda ADMA Düzeyi ve Doğruyu Ayırt Etme Oranı Korelasyonu Grafiği _____	42
Şekil 9. Hasta Grubunda SDMA Düzeyi ve Stroop 5 Testi Süresi Korelasyonu Grafiği _____	42
Şekil 10. Hasta Grubunda NO Düzeyi ve Stroop 3 Testi Süresi ile Korelasyonu Grafiği _____	43
Şekil 11. Hasta Grubunda TAS Düzeyi ve Toplam Doğru Sayısı Puanı Korelasyonu Grafiği _____	43

EK DİZİNİ

Ek 1 _____	58
------------	----

ÖZET

İki Uçlu Bozukluğu olan hastalarda nörobilişsel defisitlerin hastalığın seyri ve ciddiyeti yönünde belirleyici olduğu, yineleyen atakların ilerleyici bilişsel yıkımla ilişkili olduğu, ötimik dönemdeki hastaların uzun süreli takipleri sonucunda nörobilişsel defisitlerin ve işleyen bellek, kavram değiştirme, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık gibi kognitif fonksiyonu gösteren alanlarda (bilişsel işlev alanlarında) bozulmanın semptomatik iyileşme sonrasında da devam ettiği gözlemlenmiştir. Bunun fronto-subkortikal döngüdeki bir bozukluk sonucu geliştiği öne sürülmüş olup; çeşitli çalışmalarda nörogörüntüleme yöntemleriyle bu konu desteklenmiştir.

Son yıllarda, değişik ruhsal bozuklukların patofizyolojisini açıklamada serbest radikaller, antioksidanlar, nitrik oksit (NO) ve asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ile ilgili çalışmalar önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Hücreler serbest radikal ataklarına karşı antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlerle donatılmıştır. Bunlar hücreyi serbest radikallerin yıpratıcı etkisinden korur. İki Uçlu Bozukluk tanısı konulmuş hastalarda serbest radikal hasarı sonucu membran defekti olduğuna dair bulgular mevcuttur. Vücutta çok farklı antioksidanlar olduğu göz önüne alınırsa, genel oksidatif stres parametresi olarak total antioksidan kapasite ölçümünün çalışmalarda anlamlı olacağı düşünülmektedir. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) başlıca metil arjinin türevleridir. ADMA, L-Arjininin guanido analogudur ve endojen olarak sentezlenir. Arjinin ve ADMA, nitrik oksit sentezinin kontrolünde önemli rol oynarlar. Nitrik oksitin vasküler tonusun düzenlenmesinde platelet adezyon ve agregasyonunda rol oynadığı ayrıca sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırdığı için nöroprotektif bir fonksiyonu olduğu, öğrenme ve ezberlemede etkili olduğu gösterilmiştir. ADMA'nın NOS enzimini inhibe ettiği gösterilirken, ADMA'nın stereoizomeri olan SDMA'nın NOS enzimini inhibisyonu gösterilememiş fakat arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızında dolaylı yoldan etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NO' nun ADMA etkisiyle düzeyi azalması nedeniyle serebral kan akımının bozulduğu, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabileceği düşünülmüş olup, buna yönelik kognitif bozukluğun görüldüğü bilinen alzheimer, siroz ve major

depresif bozukluk hastalarında ADMA ile kognitif bozukluğun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bu veriler nörogörüntüleme çalışmalarıyla desteklenmiştir. Ayrıca literatüre baktığımızda İkiUçlu Bozukluk hastalarının manik atak dönemlerinde ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, buna karşılık NO düzeylerinin hasta grubunda ADMA yüksekliğine paralel bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir.

Plazma, serum, idrar ve diğer biyolojik örneklerde sayısız antioksidan bulunduğu için bunların tek başına ölçümü hem çok pratik olmamakta, hem de biyosistemdeki toplam antioksidan durumu yansıtmamaktadır. Bu yüzden Total Antioksidan Kapasitesi (TAK) , biyosistemlerdeki antioksidan durumu özetlemek açısından, bilinen ya da henüz keşfedilmemiş olan antioksidanların tek başına ölçülmesinden daha çok bilgi verebilir. Bu nedenle de serum total antioksidan durumu pek çok değişik bileşik ve sistemik metabolik tepkimenin toplam sonucunu yansıtabilir.

Literatürü taradığımızda bildiğimiz kadarıyla ötimik dönemdeki İki Uçlu Bozukluklu hastalarda ADMA, SDMA, NO ve TAK düzeylerinin çalışılıp bunların, kognisyondaki bozulmayla ilişkisi olup olmadığının incelenmediği gözlemlendi.

Bu çalışmada İki uçlu bozukluklu hastalarda kognitif işlevler ile ADMA, SDMA, NO ve TAK aralarındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu amaçla polikliniğimize ayaktan başvuran ve DSM-V tanı kriterlerine göre klinik görüşmeyle İki Uçlu I Bozukluk tanısı almış olup, çalışmaya alındığında son 1 yıl içinde remisyonda olan ve HAM-D ve YMDÖ 7 veya altında olan, 18 yaşından büyük, testleri anlayıp muhakeme edebilecek düzeyde entelektüel kapasite ve zekâ düzeyine sahip, kooperasyon problemi olmayan ve okuryazar olan 42 hasta ve 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda nörobilişsel fonksiyonları değerlendirmek üzere nörokognitif test bataryası uygulanmış ve oksidatif metabolizma parametreleri olarak serum Asimetrik Dimetil Arjinin, Simetrik Dimetil Arjinin, Nitrik Oksit düzeyleri ve Total Antioksidan Kapasitesinin değerlendirilmesi amacıyla kan örnekleri alınarak biyokimyasal ölçümleri yapılmış ve bilişsel işlevler ve oksidatif metabolizma arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda; kayıt belleği ve öğrenmeyi değerlendirmek için kullanılan Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi; çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan Digit Span Geri Testi; Dil işlev sahasını değerlendirilmesi için kullanılan Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Soyutlama ve kavramsallaştırma yetisini değerlendirmek amacıyla kullandığımız Wisconsin Kart Eşleştirme Testi performanslarının ötimik dönemde de olsa İki Uçlu Bozukluklu hastalarda düşük olduğu saptandı. Hastaların oksidatif dengesini değerlendirmek amacıyla ölçülen SDMA değerleri hastalarda kontrollere göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, ADMA değerleri ise yine istatistiki olarak anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. ADMA değeri Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi puanları (Rey4, Rey Toplam ve Doğruyu Ayırt Etme Puanları) ile pozitif korele olduğu görüldü. SDMA değerinin stroop-1,2,5 süresi ile pozitif korele olduğu görüldü. NO değeri Stroop-3 süresi ile pozitif korele olduğu görüldü. TAK düzeyinin ile WCST toplam doğru sayısı puanı ile korele olduğu görüldü. ADMA/SDMA/NO/TAK değerleri arasında korelasyon bulunamadı.

İki uçlu bozukluklu hastalarda ötimik dönemde de işlevsellikteki düşmenin devam etmesinin antioksidan sistemdeki bozulmanın ve bununla korele olarak kognitif işlevlerde bozulmanın bir sebep olabileceğini düşünmüştük. Anlaşılan o ki; her ne kadar kognitif bozulma mevcut olsa bile çalışmış olduğumuz değerlerle bire bir korelasyon bulamadık. Hastalarımızın farklı tedavi protokolleriyle tedavi ediliyor olması; hasta ve kontrol sayılarının kısıtlı olması sonuçlarımızı etkileyen kısıtlıklar olarak belirtilebilir.

Kognitif bozulmanın iki uçlu bozukluklu hastalarda nedenlerini araştırmak için farklı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Özellikle aynı hasta grubunun hem remisyon hem mani ve mümkünse depresif dönemlerini de kapsayan çalışmalar sonuçların daha net değerlendirilmesi açısından faydalı olabileceği düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: asimetrik dimetilarjinin, iki uçlu bozukluk, kognitif bozukluk

ABSTRACT

It's observed that patients who have bipolar disorder, neurocognitive deficits have significant effects on disease's course and seriousness, repetitive attacks are associated with progressive cognitive destruction. At the same time it's that clear that after symptomatic healing process corruption has continued on areas showing cognitive functions such as ; neurocognitive deficits and processing memory, change of notion, executive functions and verbal fluency disorientation processing as a result of long term observation of patients in euthymic period . It has been claimed that these things are evolved as a result of disorder on frontal-subcortical cycle and this work was supported with neuroimaging studies.

Recently, free radicals while explaining the pathophysiology of various mental disorders, studies about antioxidant, nitric oxide (NO) and asymmetric dimethyl are started to have important place. Cells are equipped with antioxidant and radical gathering systems against free radical attacks. These are protecting them against corruption effects of free radicals. It's found that the patients diagnosing bipolar disorder have membrane defects result of free radical damage. Human body has various kind of antioxidant and it's consider to evaluate the capacity of total antioxidant as a parameter of general oxidative stress has an important place. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and symmetric dimethyl arginine (SDMA) are the main derivatives of methyl arginine. ADMA and L-arginine are guanido's analog and it's synthesize as endogenous. Arginine and ADMA have an important role on controlling synthesize of nitric oxide. Nitric oxide has effect on regulating tone of vascular and has a role on platelets adhesion and aggregation and also it increases cytoprotective genes expression, so it's shown that it is a function of neuroprotective and it has significant effects on learning and memorizing. It's shown that ADMA inhibited enzyme of NOS beside these stereoisomer of ADMA can't inhibited the enzyme of NOS but it affects the entrance of cells and it increases the production of NO indirectly via arginine and ADMA. At the same time NO decreases because of ADMA and result of these cerebral blood flow disordered, it's consider that it can be reason of disorder of cognitive function , it's shown that

ADMA is related with cognitive disorder by observing patients who has cognitive disorder such as Alzheimer ,cirrhosis and major depressive . On some researches these data are supported with neuroimaging. At the same time when it's searched on literatures the patients who have bipolar disorder have higher level of ADMA when they are on manic attack period when they are compared with other control groups, whereas when the ADMA has higher level parallel to these NO level is lower.

Plasma, serum, urine and the other biological samples have countless of antioxidant so it's hard and not practical to measure all of them and it's not show the total antioxidant levels in bio-system . So if it's summarized the status of antioxidant on bio-system, Total Antioxidant Capacity (TAC) can give more information than the measurement of known or unknown antioxidant one by one. That's why serum can show result of total antioxidant status and many other combined and systematic metabolic reactions.

When we searched the literature, as far as we know, it was observed ADMA, SDMA, NO and TAC levels assayed them, not examined whether the relationship with the deterioration in cognition in euthymic bipolar disorder patients.

In this study it's aimed that searching the relation between cognitive functions of patients have bipolar disorder and ADMA, SDMA, NO and TAC. There are 42 sick and 30 healthy volunteer who have the criteria below come the clinic and created groups. The criteria to include people are; according to interviews with clinical DSM-V diagnosis has bipolar-I disorder, when they include the work they need to be in a remission on last 1 year and Hamilton Rating Scale for Depression and Young Mania Rating Scale need to be below 7 or less, older than 18-year-old, to have intelligence and intellectual capacity of understanding the tests and evaluating them, having no problem with cooperation and being literate. To evaluate the neurocognitive functions neurocognitive test battery has applied and as an oxidative metabolism parameters blood's sampled to evaluate the serum asymmetric dimethyl arginine, symmetric dimethyl arginine, nitric oxide levels and TCA. After all biochemical evaluation relation between cognitive functions and oxidative metabolism are evaluated.

As a result of our study; used to assess learning and recording memory ,Rey Verbal Learning and Memory Test; used to evaluate the working memory Digit Span Backwards Test; used for evaluating the functions of language area Controlled Word Association Test and used to assess the ability of abstraction and conceptualization Wisconsin Card Sorting Test performances were found to be low in patients with Bipolar Disorder, albeit in euthymic. To assess the oxidative stability of patients measured SDMA levels according to a statistically significantly higher in patients with controls and ADMA levels were found to be statistically significant as still low. ADMA levels were found to be positively correlated Rey Verbal Learning and Memory Test scores (Rey4, Rey Total and The Correct of Discrimination Ratings). The value of the SDMA was found to be positively correlated with the duration of the Stroop-1,2,5. NO levels were found to be positively correlated with the duration of the Stroop-3. TAC levels were found to be correlated with the WCST total number of correct points. ADMA / SDMA / NO / TAC values no correlation between.

We thought it would be a reason the deterioration of the antioxidant system and the deterioration in cognitive function were correlated with it the continuing fall in functionality in euthymic patients with bipolar disorder. Apparently it; although cognitive impairment, even if present one could not find a correlation with the values we have tried. May be specified as constraint affecting our results that our patients are treated with different treatment protocols; the limited number of patients and controls.

It is believed that the need for different studies to investigate the causes of cognitive impairment in bipolar disorder. We think in terms of a clearer evaluation of the results may be useful both remission and

Keywords: asymmetric dimethylarginine, bipolar disorder, cognitive impairment

1 GENEL BİLGİLER

1.1 Asimetrik Dimetil Arjinin ve Simetrik Dimetil Arjinin

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), arjinin amino asitinin translasyon sonrası modifiye olmuş bir formudur.(1) ADMA'yı önemli kılan ise, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini yarışmalı olarak inhibe etmesidir. ADMA 1970'li yıllardan beri bilinen bir metabolit olmasına rağmen, 1992 yılında NOS enzimini inhibe edici etkisinin ortaya konmasıyla birlikte dikkatleri üzerine çekmiş ve o günden bu yana hakkında çok sayıda çalışma yapılagelmiştir.(2, 3)

Proteinlerdeki arjinin kalıntılarında metil gruplarının eklenmesi ve metilenmiş proteinlerin hidrosilasyonu ile serbest ADMA oluşur. Arjinin kalıntılarında metil gruplarının eklenmesini, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi sağlar. İki tip PRMT enzimi bulunur. Tip-1 PRMT enzimi, aynı guanidino azotunu dimetilleyerek asimetrik dimetilarginin, Tip-2 enzimi ise her iki guanidino azotunu dimetilleyerek simetrik dimetilarginin (SDMA) oluşumunu sağlar.(4, 5) ADMA, NOS enziminin endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Bazı çalışmaların sonuçları ADMA birikiminin NO sisteminde sinyal iletimi düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabildiğini ve bu birikimin beyinde NO üretiminin düzenlenmesinde yeni bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.(6)

Simetrik dimetil argininin NOS üzerinde inhibitör etkisi olmadığı görülmüş ve patolojik olaylardaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.(7)

Psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde NO ve ADMA'nın rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Son veriler bu etyopatogenezde NO'in rolünün olduğunu desteklemektedir. Ancak, çalışmaların sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır. NO'in modülasyonunu sağlayan ADMA ile ilgili ise sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmalar çeşitli psikiyatrik hastalıklarda ADMA düzeylerinin yükseldiğini, bu yüksekliğin NOS enziminde inhibisyon yaparak NO üretimini azalttığını ve bu hastalıkların fizyopatolojisinde yeri olduğunu ileri sürmektedir.

1.2 Nitrik Oksit

NO, L-arjinin'den nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalize ettiği bir tepkimeyle üretilir.(8) Memeli organizmasında NO; nöronlar, endotelial hücreler ve makrofajlar gibi farklı hücre tiplerinde üç farklı NOS aracılığı ile üretilir.(9) Endotelial NOS (eNOS), damar endotel hücrelerinde bulunur. eNOS, aktivitesi için kalsiyuma (Ca^{++}) ve hücre içerisinde kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmoduline gereksinim duyar.(8) Nöronal NOS (nNOS) merkez ve periferik sinir sistemi hücrelerine özğüdür. eNOS gibi nNOS da etki gösterebilmesi için Ca^{++} /kalmodulin kompleksine gereksinim duyar.(8) eNOS ve nNOS enzimlerine, cNOS (konstitütif NOS) enzimleri de denir. İndüklenebilir NOS (iNOS) ise makrofaj hücrelerinde bulunur. eNOS ve nNOS'tan farklı olarak iNOS aktivitesi için kalsiyuma gereksinim duymaz.(8)

Son yıllarda psikobiyolojide sıkça adı geçen NO ile ilgili olarak birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar NO'in ruhsal bozuklukların patofizyolojilerinde önemli yer tutuyor olabileceğine işaret etmektedir. 1988 yılından bu yana MSS'de varlığı bilinen NO'in işlevlerinin yeni yeni tanımlanıyor olması psikiyatri ile ilişkili klinik ve deneysel çalışmalarda popülerliğini arttırmasına ve güncelliğini korumasına neden olmaktadır. Gaz halinde olması ve çok hızlı bir şekilde metabolize olması nedeniyle NO prekürsorleri, donörleri ya da enzim inhibitörleri kullanılarak yapılacak klinik ve deneysel çalışmaların, ruhsal bozuklukların psikobiyolojisini anlamaya ve tedavilerine önemli katkılarda bulunacağı düşünülmektedir.(10)

1.3 Total Antioksidan Kapasitesi (TAK)

Memelilerde oksidatif stresle baş etmek üzere pek çok antioksidan sistem bulunur ve sistemlerin aksamadan çalışması için hayati önem taşır(11). Artmış oksidatif stres koşullarının üstesinden gelmek üzere hücre içi, membrana ait ve hücre dışı sıvıda yer alan antioksidanların düzeyi organizma tarafından arttırılabilir. Reaktif oksijen yan ürünlerine karşı tek bir antioksidan maddenin karşı koyması yerine, pek çok antioksidanın beraber hareket etmesi daha güçlü bir savunma oluşturur. Buna glutasyonu rejenere eden askorbik asit ve askorbatı rejenere eden α -tokoferol sinerjizmi örnek verilebilir(12, 13). Adı geçen bütün antioksidanların gerekli yerlere iletme anlamında kan dolaşımı merkezi rol oynamaktadır(14, 15).

Plazma, serum, idrar ve diğer biyolojik örneklerde sayısız antioksidan bulunduğundan bunların tek başına ölçümü hem çok pratik olmamakta, hem de biyosistemdeki toplam antioksidan durumu yansıtmamaktadır. Bu yüzden, TAK, biyosistemlerdeki antioksidan durumu özetlemek açısından, bilinen ya da henüz keşfedilmemiş olan antioksidanların tek başına ölçülmesinden daha çok bilgi verebilir. Bu nedenle de serum total antioksidan durumu pek çok değişik bileşik ve sistemik metabolik tepkimenin toplam sonucunu yansıtabilir.

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili içinde Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu pek çok çalışma yapılmıştır ve halen yapılmaktadır. Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Bugüne kadar psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili araştırmalar, şizofreni, otistik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, bipolar affektif bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğunu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine işaret etmektedir.(16) Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen

olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler.(17)

1.4 Kognitif (Bilişsel) İşlevler

1.4.1 Bellek

Bellek, bir uyarının algılanması ile onun yeniden anımsanması arasında gerçekleşen özgün fizyolojik ve psikolojik süreçlere dayanır. Algılama, dikkat, emosyonel durum, uyarının içeriği ve süreci gibi bazı faktörlere bağlıdır. Hatırlama ve tekrar ortaya çıkma, bilince çıkarma ve sözel olarak ifade etme yeteneğinin göstergesidir. Bellek, çeşitli yazarlar tarafından farklı özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Zamansal sınıflama, 19. yüzyıl sonlarında Hering, Ebbinghaus ve ardından Atkinson ve Shiffrin tarafından yapılmıştır.

Zamansal sınıflama:

1. Çok kısa süreli (anlık),
2. Kısa süreli (çalışma belleği),
3. Uzun süreli bellek olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Daha sonraki dönemlerde, duysal kanallardaki girdiye dayanan bilginin milisaniyeler içinde depolanması ile tanımlanan duysal bellek de sınıflamaya eklenmiştir.(18)

Bellek içeriğe göre ikiye ayrılabilir:

1. İfade edilen (explicit, açık, declarative) bellek
2. İfade edilemeyen (implicit, örtük, non-declarative) bellek

Örtük bellek 'beceriler', açık bellek ise 'bilgi' ile ilintilidir. Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir; mekanlar, şeyler, insanlarla ilgili gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi anlatır. Örtük bellek, bireyin bilgiyi edinme sürecinin ve bu bilginin kendisinde var olduğunu farkında olmadığını ifade etmektedir.

Anlamsal (semantik) bellek genel ve sözel gerçeklerle ilgili bilgiler içerir ve bilgiye sahip olduğu bilinir. Olaysal (epizodik) bellek ise, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgileri kapsamaktadır ve aktif olarak anımsanır. Kısa süreli bellek yada çalışma belleği, parietal korteks ve prefrontal korteksin (PFK)

özellikle arka-yan bölümü (dorsolateral PFK) ile ilgili olup, bu alanlar bilgiyi güncel tutan yapılardır. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması beyin korteksiyle, bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporopolar ağ ile ilişkilidir.(19)

Tolman'a göre bilgi edinimi, iki ya da daha fazla uyarıcı olaylar arasındaki ilişki ile olabilir ki buna klasik koşullanma denir.(20) Davranış ile bu davranışın sonuçları arasındaki ilişkinin öğrenilmesine ise edimsel koşullanma denir.(20) Koşullama (conditioning), ister klasik ve ister edimsel olsun, duygusal ve kas-iskelet sistemi yanıtlarını içeren bileşenlerden oluşur. Beceriler ve alışkanlıklar (prosedural bellek, işlem belleği), motor becerilerin edinilmesi ile ilgilidir; örneğin, bir müzik aletini çalmak bununla ilgilidir. Hazırlama (priming), bilginin bilince yansımadan tanınması olarak tariflenmektedir. Eksik parçalardan resmin tümünü tahmin etme testleri gibi buna örnek verilebilir.(19)

1.4.2 Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler (Yİ)'in tanımlanmasıyla ilgili kesin bir uzlaşma yoktur. Ancak, Yİ ölçümleri sırasında problem çözme, planlama, akıcılık, çalışma belleği, inhibisyon ve mental esneklik (set-shifting) gibi komponentler çoğu çalışmalarda görülür(21-23). Yİ, “Özel amaçları başarmak için birkaç alt sürecin koordinasyonunu gerektiren kompleks bilişsel ilerleme” olarak tanımlar. Bu görüşe göre; Yİ, kompleks hareketlerin sıralanması ya da strateji üretme, yeni bilgide davranışların modifikasyonu ve problem çözmeyi içerir.

Basit bir dille tanımlayacak olursak Yİ, insanın yapmayı dilediği şeyleri başarabilmesi için amaçlarına yönelik davranışları düzenleyebilmesi becerisidir.

Yİ'lerin üç ana özelliği vardır ki bunlar; prefrontal korteks ile olan ilişkileri, geç dönemlerde gelişmelerinin tamamlanmasına olan yatkınlıkları, zihinsel planlamaya katkıda bulunmalarıdır.(24)

Prefrontal korteks tek başına değil talamus, bazal gangliya ve birçok başka devre ile ilişkiler kurarak bu üst düzey yetilerin düzenlenmesini sağlar. Bu devreler frontostriatal, frontoparietal, frontoserebellar yolları kapsar. Bu nöral bağlantıların tam olarak anlaşılamadığı zamanlarda prefrontal korteks tek başına yürütücü

işlevlerin tümünden sorumlu tutulmuştu.(25) Bu yaklaşım neden bazı davranışların amaca ulaşmaya hizmet etmesine rağmen yürütücü işlevler yapısında sınıflandırılmadığını anlamamıza yardımcı olabilir. (26)

Prefrontal korteks en geç gelişen kortikal yapılardan biridir. Tam maturasyonu ergenlikte pik yapar ve genç yetişkinliğe kadar sürer. Bu beyin sisteminin geç gelişmesi dolayısı ile yürütücü işlevlerin genç yetişkinliğe kadar tam olarak ifade bulamayacağı düşünülebilir. İşte bu geç gelişen bilişsel işlevler ergenlikte kazanımları hızlanan ve erişkinlikte tam olgunlaşan Yİ yapısının parçalarıdır.

Yürütücü işlevlerin üçüncü özelliği harekete geçilmeden evvel zihinde enine boyuna düşünülmesi, aksaklıkların öngörülmesi, çıkabilecek aksaklıklara karşı çözümler bulunması, bunların değerlendirilmesi ve nasıl ilerleneceğinin saptanmasıdır. Olgunlaşmış yürütücü işlevler için zihinde bir fikrin ve hareketin işlenebilmesi yetisi büyük önem taşır. Bu zihinsel aktivite süreci sürecin daha hızlı ve etkili ilerlemesini sağlamaktadır. Elbette bir amacın gerçekleşebilmesi için zihinde planlanan süreçlerin hayata sokulması gerekmektedir. Plana başladıktan sonra da zihinsel planlamanın sürmesi ve zihinde süreçlerin izlenmesi amacın gerçekleşmesi için büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak prefrontal korteks bütün kaynaklardan (duyusal sistemler, limbik sistem, subkortikal yapılar) gelen bilgileri toplar, bütünleştirir, formüleştirir, uygular, denetler, değişiklikler yapar ve yargılar. Sonuçta ortaya çıkarılacak davranışa karar verir. Farkındalık, bilinçlilik, dikkat, zekâ, biliş ve kişilik, yargılama, akılcı neden bulma ve sebat etme işlevleri için gerekli olan işlem belleği işlevleri arasında sayılabilir.

1.4.3 Görsel Uzamsal Süreçler

Görsel-uzamsal süreçler; görselleştirme, yönelim, görsel-uzamsal tarama, tepki hızı, aceleci tepkilerin ketlenmesi ve görsel uzamsal dikkati içermektedir. Sağ hemisferin özellikle sağ parietal lobun hasarı sonucunda görsel-uzamsal işlevlerde yetersizlikler oluşmaktadır. Primat örme sisteminde nesnel algılama ve görsel-

uzamsal algılamaya eşlik eden iki işlevsel yol bulunmaktadır. Bunlar, her ikisi de primer görme korteksinden başlayan oksipitotemporal (ventral) yolak ve oksipitoparietal (dorsal) yolaktır. Dorsal yol nesnenin 'nerede' olduğuyla, ventral yol ise nesnenin 'ne' olduğuyla ilgilidir. 'Ne' ve 'nerede' bilgisi birlikte kullanılmaktadır ve bu birleştirici işlevi prefrontal korteks üstlenmiştir.(27)

Görsel-Uzamsal Tarama: Görsel-uzamsal tarama, mekandaki görsel uyarıcının aranması, taranması ve bulunması davranışlarını içermektedir.(28) Görsel-uzamsal tarama, görsel uzamsal süreçlerin motor bileşenini vurgulamakta olup frontal göz alanlarının aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır.(27)

Tepki Hızı: Uyarıcı maddeleri hızlı olarak algılama yeteneğini, tarama yeterliliğini ve hızlı tepkide bulunma yeteneğini ifade eder. Uyarıcı özelliklerinin benzediği koşullarda tarama süreci şaşırtıcı uyarıcının sayısının artmasına paralel olarak uzamaktadır.(27)

Görsel-Uzamsal Dikkat: Görme sistemi, görme alanı içerisinde bulunan bir çok nesneyi algılamakla birlikte görme sisteminin bilgi algılama kapasitesi sınırlıdır. Görme sistemi, görme alanı içerisinde bulunan birden fazla nesneye ya da uyarıcıya dikkat etmek için rekabete girmektedir ve görsel seçici dikkat hangi nesneye dikkat edileceğini belirlemektedir. Görsel-uzamsal algılama görevlerinde başarılı bir performans sergileyebilmek için, hedef uyarıcının şaşırtıcı uyarıcılardan ayırt edilmesi yani dikkatin hedef uyarıcıya odaklanması (odaklanmış dikkat) ve bunun görev boyunca sürdürülmesi (sürdürülen dikkat) gerekmektedir.(27) Görsel-uzamsal dikkat beyindeki farklı alanların işbirliğiyle ortaya çıkmaktadır. Görsel-uzamsal dikkatin bilinen en yaygın patolojisi görsel-uzamsal ihmal sendromudur. Görsel-uzamsal ihmal, beyin hasarının karşıt yarı alanında bulunan görsel uyarıcılara tepkide bulunmama ya da hatalı tepki verme eğilimini ifade etmektedir.(29)

Ataklık: Görsel uzamsal algılama görevlerinde deneklerin hedef uyarıcıyı doğru olarak algılamadan benzer uyarıcılara tepkide bulunması, yani aceleci tepkilerin kenetlenmemesi bir kişilik özelliği olan ataklık olarak

değerlendirilmektedir. Ataklığın görsel uzamsal süreçler üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır.(28)

1.4.4 Dikkat

Dikkat, bireyin duyu organları aracılığıyla ulaşabildiği ve bu yolla farkında olduğu fenomenal çevresinde meydana gelen uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi durumu olarak tanımlanabilir.(30)

Dikkat; odaklanma, sürdürme ve yönelim tepkisi olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. Dikkat, odak ve bilgi işleme akışını kontrol eden bir süreçtir.

Seçici Dikkat; dikkatin bir yönünün dışsal uyaran ya da içsel ruhsal temsiller üzerine odaklanmasıdır.

Sürdürülen Dikkat (sustained attention); sürdürülen dikkat yeteneği vijilans olarak adlandırılır ve birkaç dakikalık bir periyottan 1 saate kadar uzanan uyanıklık ve konsantrasyon gerektiren görevler ile test edilebilir.(31)

1.5 Psikiyatrik Hastalıklarda ADMA ve SDMA

Literatürde psikiyatrik hastalıklarda ADMA düzeylerine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Das ve arkadaşları ilaç kullanmayan 16 şizofreni hastası ve 12 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma ADMA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Şizofreni hastalarının plazma nitrat seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Her iki grupta SDMA seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.(6) Aynı çalışmada 3 ay süresince sulpirid 600 mg/gün ile tedavi edilen 3 hastanın tedavi sonrasında plazma ADMA düzeylerinde azalma olduğu ve plazma nitrat seviyelerinde normalleşme olduğu gözlenmiştir.

Bir başka çalışmada şizofreni hastalarında ortalama plazma ADMA konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre üç kat daha yüksek olduğu, çok sayıda

atak geçirmiş şizofreni hastalarının ilk atak şizofreni hastalarına göre daha yüksek ADMA düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bunun çok sayıda atak geçirmiş şizofreni hastalarındaki daha ağır bir patolojik sürecin göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.(32)

Şizofreninin defisit ve non-defisit formlarındaki nitrat ve nitrit düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, plazma nitrit seviyelerinde iki grup arasında fark bulunmamışken, plazma nitrat seviyeleri defisit sendromlu hastalarda non-defisit sendromlu hastalara göre düşük bulunmuştur. Yazarlar şizofrenideki birincil negatif belirtilerin NO üretimindeki azalmayla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.(33) Bu veriler, NO ve ADMA üretimindeki anormalliklerin sadece hastalığın oluşumuyla değil hastalığın süregenliği ile de ilgili olabileceğini akla getirmektedir.

Selley sağlıklı kontrol grubuna karşı major depresyonu olan hastalarda plazma ADMA ve (E)-4-hidroksi-2-nonenal (HNE) düzeylerinin anlamlı olarak arttığını, ancak plazma NO düzeyinin anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda ADMA ve NO düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu da vurgulanmıştır.(34)

Bir çalışmada da ilk atak şizofreni tanısı konmuş 78 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü plazma ADMA konsantrasyonları açısından karşılaştırılmış ve hasta grupta 2 aylık antipsikotik tedavi sonrası plazma ADMA konsantrasyonlarındaki değişim araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda ilaç kullanımının olmadığı ilk atak şizofreni hastalarında ADMA konsantrasyonları kontrollerden belirgin olarak yüksek bulunmuş ve antipsikotik tedavinin ADMA konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu azalmanın kullanılan antipsikotik tedaviye göre farklılık gösterdiğini, özellikle risperidon ve haloperidol kullanan hastalarda daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada ADMA konsantrasyonları ile hastalığın klinik tipi ve şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır.(35)

1.5.1 İki Uçlu Bozukluk ve ADMA, SDMA

Aykut ve arkadaşlarının iki uçlu bozukluklu (İUB), manik dönem ile gelen 30 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşılık NO düzeylerinin hasta grubunda ADMA yüksekliğine paralel şekilde düşük olduğu belirtilmiştir.(36)

1.6 Psikiyatrik Hastalıklarda NO

NO'in MSS'de nöromodülatör olarak emosyonel, davranışsal ve bilişsel süreçlerde işlev gösteriyor oluşu psikiyatrik bozukluklarda önemli roller üstleniyor olabileceğini işaret etmektedir. Suzuki ve arkadaşları depresyonlu hastaların plazmalarında NO metabolizmasının son ürünü olan nitratın yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada depresyonu olduğu belirlenen hastaların hipotalamuslarında NOS enzimini içeren hücre sayısının da azaldığı belirlenmiştir.(37)

NO metabolizmasının stabil son ürünü olan nitrit plazma seviyesinin ve eritrosit NO düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirilmiştir.(38) Das ve arkadaşları ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında trombosit NOS enzim aktivitesinin, kontrol grubu, ilaç kullanan şizofreni hastaları ve panik bozukluğu bulunan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.(39)

Şizofreni hastalarında yapılan bir postmortem çalışmada prefrontal korteks bölgesinde nNOS ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.(40) Diğer bir postmortem çalışmada, karşılaştırma nNOS aktivitesi açısından yapıldığında; bipolar hastaların beyinlerindeki nNOS aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olma eğiliminde olduğu, şizofreni ve depresyon hastalarının beyinlerindeki nNOS aktivitesinin ise kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir.(41)

1.6.1 İki Uçlu Bozukluk ve NO

Gergerlioğlu ve arkadaşlarının manik hastalarda(16), Selek ve arkadaşlarının iki uçlu bozuklulu depresif epizottaki hastalarda (42), Savaş ve arkadaşlarının yaptığı ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarda(43), Yanık ve arkadaşlarının ve

Savaş ve arkadaşlarının yaptığı ayrı iki çalışmada iki uçlu bozukluklu hastalarında mani dönemlerinde (44, 45) yaptıkları çalışmalarda NO düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiş olmasına karşın Özcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NO düzeyi iki uçlu bozukluklu hasta grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir.(46) Aykut ve arkadaşlarının manik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarla yaptığı bir çalışmada NO düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir.(36) Çalışmalar incelendiği sonuçların birbirleriyle tutarsız olduğu gözlemlenmektedir.

1.7 Psikiyatrik Hastalıklarda TAK

Psikiyatrik hastalıklarda serbest radikallerin rolleri artık iyi bilindiği için, total antioksidan kapasitesi de yine bu hastalıklarda önem kazanmaktadır.(47, 48) Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında plazma TAK, kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve semptomların şiddeti ile önemli ölçüde ters korele olduğu saptanmıştır.(49) 1998'de, lipid peroksidasyon markerlarıyla yapılan ölçümlerde psikolojik stresin oksidatif stresi artırdığı bildirilmiştir.(50) Yine 2004'de psikolojik stress acaba beyinde antioksidan miktarını azaltır mı sorusuna karşılık, üniversite öğrencilerinde sınav stresine bağlı total antioksidan kapasitesinin azalmasının yanısıra lipid peroksidasyonu ve DNA oksidasyonunun arttığı bildirilmiştir.(51) Yapılan başka bir çalışmada anoreksia nervosa (%24), AIDS' le ilişkili ensefalopati (%17) ve diabetik nöropati'de (%13) de TAK'de düşme gösterilmiştir.(52) 2001'de Yanık ve arkadaşlarının DSM-IV' e göre major depresif bozukluk tanısı konan 21 hasta ve 28 kontrolleyip yaptığı bir çalışmada, hastaların plazma TAK ları kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olarak saptandığı bildirilmiştir.(53)

1.7.1 İki Uçlu Bozukluk ve TAK

Bolu ve arkadaşlarının, manik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarla yaptığı bir çalışmada, Yumru ve arkadaşlarının ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarla yaptığı bir başka çalışmada TAK'nin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir.(54, 55)

1.8 İki Uçlu Bozukluk'ta Bilişsel İşlevler

Ötimik iki uçlu bozukluklu hastaların uzun süreli (ortalama 27,3 ay) takipleri sonucunda nörobilişsel defisitlerin semptomatik iyileşme sonrasında da devam ettiği gözlemlenmiştir.(56-58) Ferrier ve arkadaşları ötimik iki uçlu bozukluklu hastaların yürütücü işlevlerinde defisit olduğunu ve bunun fronto-subkortikal döngüdeki bir bozukluk sonucu geliştiğini öne sürmüştür.(59) Rubinstein ve arkadaşları ise en azından 4 aydır iyilik halinde olan 18 ötimik iki uçlu bozukluklu hastalarda görsel uzaysal tanıma belleğinde defisit saptarlarken, yürütücü işlevlerin korunduğunu göstermiş ve posterior kortikal işlevlerin iyileşmeye rağmen düzelmediği ancak frontal işlevlerin iyileşmeyle birlikte toparlandığı yorumunu yapmıştır.(60) Daha sonra yapılan iki çalışmada ise iki uçlu bozukluğu olan hastalarda yürütücü işlev defisiti saptamamıştır.(61, 62) Yirmi ötimik iki uçlu bozukluklu ve 20 sağlıklı bireyin kontrol olarak alındığı bu çalışmaların ilkinde sözel öğrenme ve belleğin geçirilmiş manik atak sayısı ile negatif korelasyona sahip olduğu bulunmuştur.(61) Yürütücü işlev bozukluğu saptanmayan 30 ötimik ve 30 sağlıklı bireyin araştırıldığı ikinci çalışmada ise dikkatin sürekliliğinin hastalığın ilerleme sürecinden olumsuz etkilendiği bulunmuştur.(62) Çalışmaların gücünün düşük olması, yetersiz ya da araştırma konusunda uygun olmayan nöropsikolojik batarya kullanılması ve çalışmaya dahil edilen hastaların IQ ortalamalarının yüksek olması negatif sonuçların nedeni olarak belirtilmiştir. Nitekim, başka bir çalışmada ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastaların sözel bellek ve yürütücü işlevlerinin kontrol grubuna göre belirgin bozuk olduğu ve bu bozukluğun hastalık süresi, önceki manik atak, hastane yatışı ve özkıyım girişimi sayılarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(57) Sözü edilen defisitlere ek olarak bazı çalışmalarda ötimik iki uçlu bozukluğu olan hastaların işleyen bellek, psikomotor hız ve genel zekâ düzeyinin de etkilendiği savunulmuştur.(56, 60) Van Gorp ve arkadaşları ise belirtilen bilişsel alanlarda herhangi bir bozulma saptamamışlardır.(63)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 50 ötimik iki uçlu bozukluklu hastanın bilişsel işlevleri altı kategoride (dikkat, sözel bellek, dil, psikomotor hız, yürütücü işlevler, yüzde emosyonların tanınması) incelenmiştir. Değerlendirme sonucu hastaların %38'inin standardize normlarla kıyaslandığında bilişsel defisit

göstermediği, fakat kontrol grubuyla kıyaslandığında sözel bellek işlevlerinde daha düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların %40'ının bilişsel alandaki defisitlerden bir veya ikisini ve %22'sinin üç ila beşini gösterdikleri saptanmıştır.(64)

Tüm çalışmalar incelendiğinde ötimik iki uçlu bozukluklu hastalarda özellikle işleyen bellek, kavram değiştirme, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık alanlarında tutarsız sonuçlarla karşılaşmaktadır. Sonuçların tutarsızlığına neden olarak, ağır derecede hasta olan ve çok sayıda psikotik bulgulu dönem geçiren kişilerin çalışmalara dahil edilmesi gösterilmiştir. Bununla beraber, kalıntı duygudurum belirtilerinin veya özkıyım girişiminin varlığı, bipolar bozukluğun tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi ve kullandığı farmakoterapötik ajanlar da bilişsel alanlar üzerinde etkide bulunuyor olabilir.(57) Bu nedenle farklı çalışmalardan çelişkili sonuçlarla karşılaşmak beklenebilir bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.(65) İki uçlu bozuklukta bazı bilişsel defisitler homojen olma eğilimi gösterirken, bu defisitlerin bazıları bir grup hastada daha yaygın ve ağır olabilmektedir. Bilişsel defisitlerin heterojen doğada olmasından dolayı hastaların farklı derecede işlevselliğe sahip oldukları öne sürülmüştür.(64)

1.9 Kognitif İşlevler ve ADMA, NO, TAK İlişkisi

Kognitif işlevlerle serbest radikal, antioksidan dengenin bozulmasıyla ilgili ilişki bugüne kadar daha çok demanslı hastalar üzerinde çalışılmış. Serbest radikalve antioksidan savunma sistemininkognisyonla ilişkisini değerlendirmek için Herken ve arkadaşlarının yaşlılarda yaptığı bir çalışmada bir çalışmada demans tanısı almayan veya hafif bilişsel bozukluğu olanlarla, ağır bilişsel bozukluğu olanlar arasında antioksidan düzeylerinde ve serbest radikal düzeylerinde anlamlı farklılıklar tesbit edilmiş ve bu durum nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında serbest radikallerin veya antioksidan mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmüştür.(66) Delibaş ve arkadaşlarının kognitif durum yetersizliğiyle ilgili yaptıkları çalışmada antioksidan düzeyi sonuçları da benzerlik göstermektedir. (67)

Demans, epilepsi ve Parkinson gibi hastalıklarda antioksidan olarak bilinen Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin düşük bulunması araştırmacıları antioksidan savunma sistemindeki dengesizliklere bağlı bu tip hastalıkların gelişebileceği

yorumuna götürmüş olup, bu yorum elde edilen bulgulara göre ağır bilişsel yetersizlik gelişimine de ışık tutabileceği söylenmiş.(68) İhara ve arkadaşlarının SOD aktivitesi azlığında oksidatif stresin beyin dokusu dejenerasyonunda önemli bir yer tutabileceğini bildirmişlerdir.(69)

Mahadik ve Mukherjee şizofreninin patofizyolojisinde ve bilişsel bozulmalarında serbest radikallere dikkat çekmiştir.(70) Çalışmaların sonucu bilişsel bozukluk bozukluk ile antioksidan savunma sistemi düzeyindeki düşüklük ve/veya serbest radikal düzeyindeki artış arasındaki ilişkinin de göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Özellikle son dönemlerde, sadece atak dönemlerinde değil remisyon döneminde de kognitif işlevlerde bozulmanın görüldüğü düşünülen,iki uçlu bozukluklu hastalardaki bu bozulmanın serbest radikal, antioksidan dengesindeki bozulmayla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Nitrik oksit bu oksidatif dengede hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir.(71) NO'in modülasyonunu sağlaması yönüyle ADMA da önemli bir role bürünmektedir. Yukarıdaki bilgiler ışığında her ikisinin de düzeylerindeki değişimin de kognitif fonksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bu düzeyler total antioksidan kapasitesiyle birlikte değerlendirilince daha önemli sonuçlar ortaya çıkabilir.

2 AMAÇ

Bu çalışmada İki uçlu bozukluklu hastalarda kognitif işlevlerle ADMA,SDMA,NO ve TAK arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. Beşinci, altıncı, sekizinci ve dokuzuncu maddelere, iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için iki katı

ağırlık verilmiştir. Deneyimli bir klinisyen tarafından 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanmaktadır. Şiddetini derecelendirme ise son 48 saat içinde hastanın öznel kanaati ile bildirdiklerine ve klinisyenin görüşme sırasında hastanın davranışları ile ilgili gözlemlerine dayanmaktadır. Öncelikle klinisyenin görüşü önemlidir. Ancak daha sonraki yıllarda hastanın değerlendirilmesi için gereken sürenin bir haftaya kadar uzatılmasıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Yine çalışmalarda hastanın yakınlarının veya servis çalışanlarının da gözlemlerine başvurulmaktadır. Ölçek 3 kişilik bir ekip tarafından Türkçe'ye ve ardından İngilizce'yi iyi bilen bir psikiyatrist tarafından tekrar İngilizce'ye çevrilmiş ve Türkçe'den İngilizce'ye çevrilen biçimi ile ölçeğin aslı karşılaştırılarak Türkçe çevirisi yeterli bulunmuştur. (72) Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-44 arasında değişmektedir.

3.2 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Hamilton ve onun gözetiminde yapılandırılmış hale Williams (1978) tarafından dönüştürülmüştür. Depresif belirtileri olan kişilere klinisyen tarafından uygulanır. Ölçek, 17 maddelik olarak 0-4 arasynda puanlanır ve en yüksek 53 puan alınır. HAM-D düzeylerine göre depresyon şiddeti derecelendirildiğinde, 8-13 arası düşük, 14-18 arası orta, 19 ve üstü şiddetli olarak değerlendirildi.(73) Ülkemizde ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.(74)

3.3 Nörokognitif Testler

3.3.1 Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Testin orijinal formu Rey (1958) tarafından geliştirilmiştir. Bu testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Her kelime ortalama 1 saniyede okunarak beş kez tekrarlanan sözcük listesinden deneğin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve ikinci verilen karıştırıcı bir listenin ardından hemen ve 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği ve yazılı bir listedeki kelimeler içinde verilen kelimeleri ne kadar tanıyabildiği değerlendirilir.

Uygulamada testin birinci bölümünde kelime listesi her kelime ortalama 1 saniyede okunur ve her okuma sonunda deneğin tekrarlama istenir ve uygulama 5 kez tekrar edilir. 6. ve 7. denemede deneğe liste okunmaz ve hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. 6. deneme, 5. denemeden sonra farklı kelimelerden oluşan B listesinin okunup tekrar edilmesini takiben yapılır. 7. deneme, test tamamlandıktan 20 dakika sonra deneğe listeden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenerek gerçekleştirilir. Deneğin kelimeleri söylerken okunan sıraya uyması gerekli değildir.

Her tekrardan sonra deneğin hatırlayabildiği kelime sayısı, her okuma için tekrar sayısı ve 5 okuma için toplam hatırlanan kelime sayısı hesaplanır. İlk 5 okumada hatırlanan kelime sayısı anlık belleği ve öğrenmeyi değerlendirmekte, 6. ve 7. okumalarda hatırlanan kelime sayısı ise öğrenmeyle birlikte yakın belleği değerlendirmektedir.

Testin ikinci bölümünde ise; deneğe hedef listedeki 15 kelimeyi, karıştırıcı listedeki kelimeleri ve iki listede de olmayan kelimeleri içeren toplam 50 kelimedenden oluşan bir kelime listesi verilir ve bunların içinden 5 kez okunan ilk listedeki 15 kelimeyi işaretlemesi istenir. Bu bölümün değerlendirilmesinde;

1. Doğru Hatırlama Puanı: Deneğin işaretlediği ve 1. listede olan kelime sayısını ifade eder.

2. Yanlış Pozitifler: Deneğin işaretlediği ancak 1. listede olmayan kelime sayısını ifade eder.

3. Doğru Reddetme Puanı: Deneğin 1. listenin dışındaki toplam 35 kelimenin kaçını işaretlemediğini ifade eder. $35 - \text{Yanlış pozitifler}$ formülü ile hesaplanır.

4. Doğru Ayırt Etme Puanı: Listedeki kelimelerden işaretlenmesi istenen ve işaretlenmemesi gereken kelimeler için doğru yanıt toplamını ifade eder ve $(\text{Doğru Hatırlama Puanı} + \text{Doğru Reddetme Puanı}) / 50$ formülü ile hesaplanır.

Testin Türkçe'de standardizasyon çalışması yapılmıştır.(75)

3.3.2 Kontrollü Kelime Çağırışım Testi (Controlled Word Association Test)

Bilişsel işlevlerin özellikle dil işlev sahasını değerlendirmek için kullanılan bu testte hedef, verilen bir harfle başlayan sözcüklerin öngörülen zaman (çalışmamızda 1 dakika) içinde geri çağırılmasını değerlendirmektir. En sık F, A, S harfleri kullanılır, ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır.(76) Bu çalışmada toplam hatırlanan sözcük sayısı değerlendirilmeye alınmıştır.

3.3.3 İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor-hızı değerlendirir.(77) A bölümünde 1–25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir.(78) Testin değerlendirmesinde literatürde süre ve hata sayıları kullanılmış ancak hata yapılan son itemde hatasız gelinen son noktaya döndürmek suretiyle hatanın süre puanına etkisi ile sadece sürenin kullanılabilmesi de bildirilmiştir. Çalışmamızda bu yöntem izlenmiş ve sadece süre puanları değerlendirmeye alınmıştır.

3.3.4 Stroop Renk Kelime Testi

İlk kez Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok modifikasyonu ortaya çıkmıştır. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Ayrıca alguların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilmektedir. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi en iyi değerlendiren testlerin başında gelir. Böyle testler, genellikle, birbiriyle yarışan tepki eğilimleri yarattıktan sonra, bu eğilimlerden birinin durdurulup ketlenmesini, ötekinin ortaya konulmasını gerektiren testlerdir. Stroop testinde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi

pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Kaldı ki, görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha da zordur. Bu özelliklerinden dolayı yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır.(79, 80)

Stroop testi renkli kare ya da yuvarlakların rengini söylemenin kelime okumaktan daha uzun zaman aldığı, renk isimlerinin kendi ifade ettiği renkten başka renklerle yazıldığı kelimelerin rengini söylemenin daha da uzun zamanda yapılabildiği bulgusu temeline dayanır. Yarışan cevap eğilimleriyle başa çıkmak, uygunsuz cevap eğilimini ketlemek, seçici dikkati sebatlı bir şekilde sürdürmek gibi zorluklarla baş etmeyi gerektirdiği için, frontal lob hasarlarına, özellikle de orbito-frontal döngünün herhangi bir yerindeki hasara duyarlıdır.

Bu çalışmada kullanılmış olan Stroop Testi TBAG formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur. Victoria Formunda olduğu gibi, Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir. Bu uyarıcılar ve bunlara deneğin vermesi gereken tepkiler, yani yerine getirmesi gereken "görevler" (task) tablo-1'de gösterilmiştir.

Stroop Testi TBAG Formunda, Victoria Formunda kullanılan mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. 1. kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu kart, orijinal Stroop Testinin bir özelliğidir. 2. kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin, "kırmızı" kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. 3. kartta farklı renklerde basılmış, 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Bu uyarıcı Victoria Formundan alınmıştır; orijinal Stroop Testinde bu uyarıcılar kare şeklindedir. 4. kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler ("kadar", "zayıf", "ise", "orta" kelimeleri) bulunmaktadır.

Stroop Tersti TBAG Formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar, uygulama sıralarına göre şöyledir: Siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1. kart) okunduğu 1.bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2. kart) okunduğu 2. bölüm; renkli basılmış dairelerin bulunduğu karttaki (3. kart) dairelerin renginin söylendiği 3. bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4. kart) kelimelerin renklerinin söylendiği 4. bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu 2. karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5. bölüm. Stroop Testi TBAG Formunun uygulanmasında 2. kart, iki kez kullanılmaktadır.(Tablo 1)

Tablo 1:StroopTestiTBAG Formununİçeriği

Bölümler	Uyarıcılar	Uyarıcı Kartın Kapsamı	Görev
1. Bölüm	1. Kart	Siyah basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
2. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
3. Bölüm	3. Kart	Renkli basılmış daireler	Rengi söyleme
4. Bölüm	4. Kart	Renkli basılmış nötr kelimeler	Rengi söyleme
5. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Rengi söyleme

Stroop Testi TBAG Formunun bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için “altın standart” niteliğinde olduğu belirtilmiştir. Günümüzde Stroop testinin, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır. PET (Positron Emission Tomography) gibi ileri fonksiyonel görüntüleme teknikleriyle yapılan çalışmalar, normal deneklerde, Stroop testi esnasında orbital ve anterior singulat frontal alanların aktive olduğunu göstermiştir.(79, 80)

3.3.5 Sayı Menzili Testi (Digit Span Test)

Primer sözel dikkatin değerlendirilmesinde Wechsler Memory Scale (WMS)'nin "Digit Span" alt testi kullanılmıştır. İki aşamadan oluşan bu testin "ileri sayı menzili (düz sayı dizisi)" olarak adlandırılan ilk bölümünde denekten birer saniye aralıklarla okunan tek rakamlı sayıları, testi veren kişinin okumasının hemen ardından aynı sırayla tekrarlaması istenir. Bu bölümün en yüksek skoru 14'tür. "Geri sayı menzili (ters sayı dizisi)" olarak adlandırılan ikinci bölümde ilk bölümdeki ilkeye uygun olarak okunan sayıların denek tarafından tersinden aynı sırayla söylenmesi istenir. Bu bölümün en yüksek skoru 14'tür. Hem ileri, hem de geri sayı menzilinde birer birer artan sayıda rastgele rakamlar saniyede bir hızında okunur ve geri çağırma işlemi işitsel dikkat gerektirir. Bazı hastalık gruplarında ileri ve geri menzil farklı olabilir. Bu nedenle ikisini ayrı puanlamak uygundur. İleri menzil bellek testinden çok dikkati ölçen bir testtir (algının pasif menzili). Stres ve kaygı, testi önemli ölçüde etkiler, menzili kısaltır. Sayı menzili sol hemisfer hasarlarına duyarlıdır. Geri menzil testinde de kişiden sayı dizilerini sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Normaller ileri menzilden bir-iki eksik sayıyı tersten söyleyebilir. Geri menzilde, ileri menzilden farklı olarak, bir miktar verinin depolanması ve çalışma belleğini kullanarak yeni bir dizi oluşturulması gerekir, yani hem bellek hem de geri çağırma süreçlerinin eş zamanlı yürümesi gereklidir. Genellikle sol hemisfer hasarlı ve görme alanı defektli hastaların geri menzili daha düşüktür.(79, 80)

3.3.6 Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

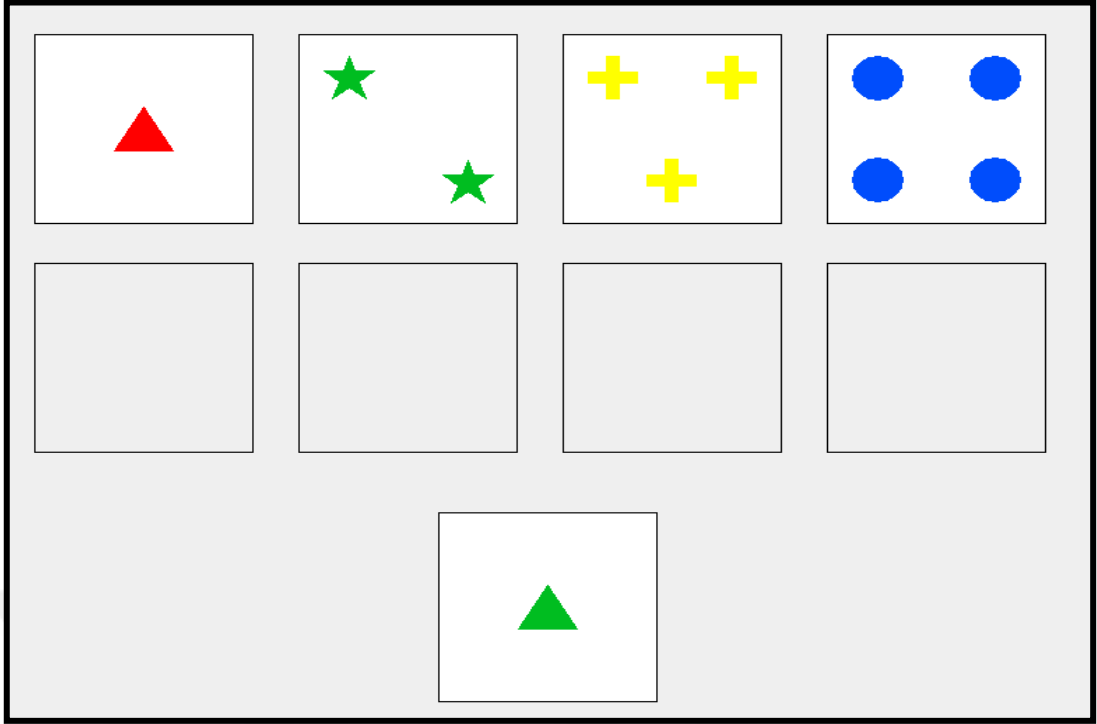
Yürütücü işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan testlerden birisidir. Soyutlama yeteneğini ve bu yeteneğin çeşitli yönlerini sınavan bu test frontal lob hasarlarına çok duyarlıdır. Manuel yapılan klasik test 4 adet uyarıcı kart ve 64'er tepki kartının olduğu 2 kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunmaktadır. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız veya

üçgen; şekillerin miktarı bir, iki, üç veya dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi veya sarıdır. Dört uyaran kart ile tepki kartlarından belli bir kategoride eşleştirme yapabilme ilkesine göre uygulanan bu testte kişiye her tepki sonrası yaptığı eşlemenin “doğru” veya “yanlış” olduğu belirtilmekte ve 10 doğru yanıt bir kategoriye oluşturmaktadır. Bir kategori oluşturduktan sonra kişiye belirtilmeden eşleme kategorisi değiştirilmektedir. Kişi 6 kategori oluşturana veya tüm kartlar bitene kadar test sürdürülmektedir.

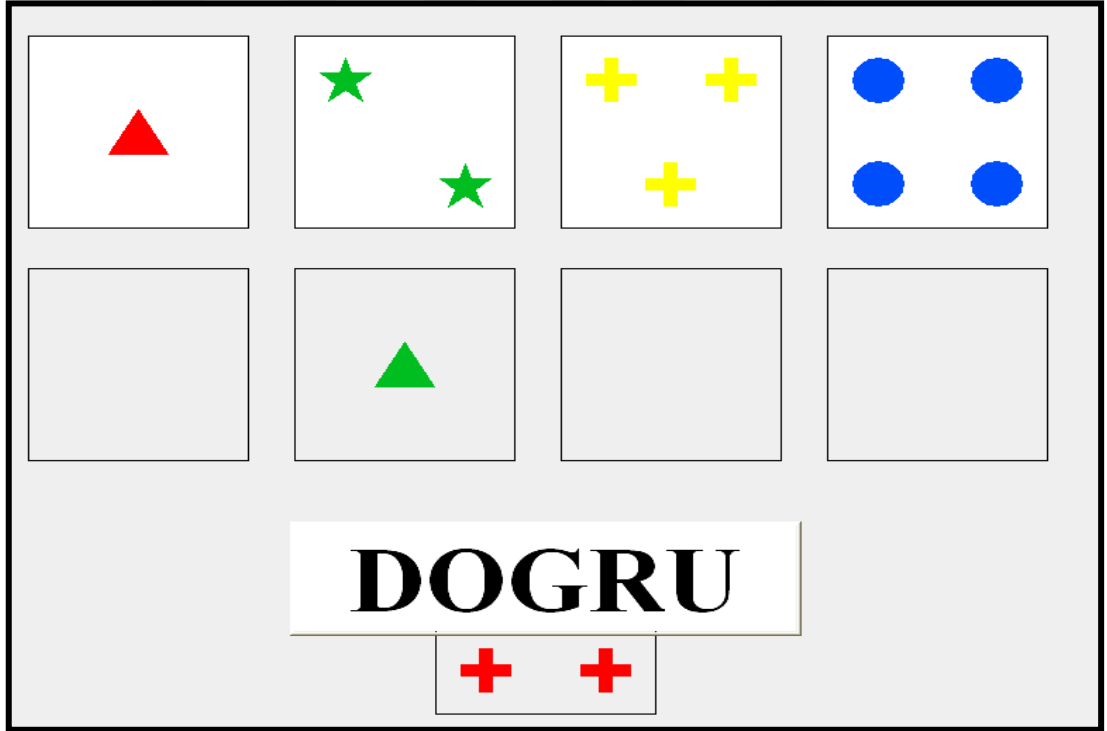
Çalışmamızda Wisconsin Kart Eşleme Testinin Bilgisayar Versiyonu (WCST-CV4) kullanılmıştır. WCST-CV4’de denekler tepkilerini motor olarak, yani ekrandaki uygun kartı seçerek vermektedir. Bu tepkiler bilgisayar tarafından kaydedilmektedir.

Uygulamada bilgisayar ekranında üst sırada üzerinde farklı sayıda (bir, iki, üç veya dört adet) ve renkte (kırmızı, yeşil, mavi veya sarı) yıldız, üçgen, daire ve artı şekilleri olan 4 adet kart bulunur. Bu kartlar test boyunca değişmezler. En alt sırada ise 1 adet kart bulunur ve bu kartın denek tarafından en üstteki kartlardan renk, şekil ya da sayı bakımından uygun olan kartın altına yerleştirilmesi gerekmektedir. Burada her yerleştirmeden sonra farklı bir kart belirir ve yerleştirme işlemi deneğin performansına göre en fazla 128 kart tamamlanana kadar sürer. Her yerleştirme işleminde eşleştirilen iki kart arasındaki benzerlik (renk, şekil ya da sayı bakımından) mevcut kategori ile uyumlu ise bilgisayar ekranında “Doğru”, uyumsuz ise “Yanlış” yazısı belirir. Denekten beklenen, “Yanlış” yazısını gördüğünde mevcut kategoriye uygun cevabı bulması ve eşleştirme kuralını kategori sonuna kadar sürdürmesidir. Üst üste 10 doğru yanıtta sonra bilgisayar başka bir kategoriye geçer ve eşleştirme kuralı değişmiş olur. Deneğe test yönergesi verilirken testin işleyiş biçimi detaylı anlatılmaz, yalnızca kartları kendisinin keşfedeceği kural çerçevesinde yerleştirmesi gerektiği söylenir.

Şekil 1 ve Şekil 2’de WCST-CV4 uygulamasına ait ekran görüntüleri verilmiştir. Şekil 1’de deneğin ilk karşılaştığı test ekranı, Şekil 2’de deneğin verdiği doğru tepkiye ekranda “Doğru” yazısıyla verilen geri bildirim görülmektedir.



Şekil 1.WCST-CV4 testi, ilk kartın verildiği ekran



Şekil 2.WCST-CV4 testi, ilk yanıtın değerlendirildiği ekran.

WCST’de hesaplanan 13 puan şunlardır:

1) Toplam tepki sayısı: Bilgisayar tarafından deneğin performans ve doğru yanıt başarısına göre 128 ya da daha az sayıda kart verilmekte olup deneğe verilen ve deneğin yanıtladığı kart sayısını ifade etmektedir. Deneğin performansının direkt bir göstergesi olmadığından, çalışmamızda bu puan kullanılmamıştır. Diğer yandan Toplam Hatalı Yanıt Sayısı, Toplam Doğru Sayısı, Perseveratif Tepki Sayısı, Perseveratif Hata Sayısı, Perseveratif Olmayan Hata Sayısı, Kavramsal Düzey Tepki Sayısı puanları, deneğe verilen kart sayısı (Toplam Tepki Sayısı) ile ilişkili olup, denekler arası karşılaştırmada bu puanları kullanmak uygun değildir. Bu nedenle bu puanların Toplam Tepki Sayısı’na bölümü x 100 formülü ile hesaplanan ilgili puan yüzdeleri çalışmamızda denekler arası değerlendirme amacıyla kullanılmıştır.

2) Toplam hata yüzdesi: Deneğin verilen kartı istenen kategoriye (renk, şekil ya da sayı) uygun yerleştiremediğini ifade eden hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılması neticesinde elde edilen sonucu ifade eder.

3) Toplam doğru yanıt yüzdesi: Deneğin verilen kartı istenen kategoriye uygun yerleştirdiğini ifade eden toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

4) Tamamlanan kategori sayısı: Ard arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir.

5) Toplam perseveratif tepki sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değiştirilmesine karşın, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

Perseveratif tepki yüzdesi: Perseveratif tepki sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılması neticesinde elde edilen sonucu ifade etmektedir.

6) Toplam perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanları ifade eder.

7) Perseveratif olmayan hata yüzdesi: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılarak elde edilen perseveratif olmayan hata sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılması neticesinde elde edilen sonucu ifade etmektedir.

8) Perseveratif hata yüzdesi: Perseveratif hata sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılması neticesinde elde edilen sonucu ifade etmektedir.

9) İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.

10) Kavramsal düzey tepki sayısı: Birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.

11) Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100 ile çarpılması neticesinde elde edilmektedir.

12) Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin ard arda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

13) Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategorinin tamamlanması gerektiğinden tüm denekler için bu puan hesaplanamamıştır.

WCST soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sisteminin değerlendirilmesinde de yararlı bir testtir. Gerek soyutlama, akıl yürütme ve kavramsallaştırma becerisi, gerekse karmaşık dikkat (*dikkati sürdürme, sebatlılık, amaca yönelik davranışı sürdürme, enterferansa/çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme*), frontal hasarlar sonucu bozular. WCST dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir. Bir frontal lob işlev testi

olarak kullanılan WCST, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir.

Karakaş ve arkadaşlarının 1999 yılında yürüttükleri bir çalışmada Wisconsin Kart Eşleme Puanlarından ilk 8'inin perseverasyonla ilişkili olduğu bulunmuş ve sonucun literatürle uyumlu olduğu bildirilmiştir.(79, 80) Yine aynı çalışmada Toplam Doğru Sayısı, Kavramsal Düzey Tepki Sayı ve Yüzdesi puanları ve Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık puanlarının bir arada ortak faktör puanıyla temsil edildiği ve bu faktör puanının kavramsallaştırma ve soyut irdelemeyi işaret ettiği ifade edilmiştir.

WCST'nin bilgisayarlı uygulamasının klasik uygulama ile aynı özellikleri ölçüp ölçmediği ile ilgili Bekçi ve arkadaşlarının 2006 yılında yürüttükleri bir araştırmada; her iki uygulamada da benzer faktör yapıları elde edilmiş ve iki uygulamanın sonuçlarının örtüştüğü bulunmuştur.(81)

3.4 Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmacı tarafından geliştirilen formda (Ek 1) bireyin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, geçirilmiş veya devam etmekte olan bir organik hastalığı olup olmadığı, geçirilmiş veya devam etmekte olan psikiyatrik bir hastalığı olup olmadığı, ilaç, sigara, madde kullanım öyküsünü içeren sorular bulunmaktadır.

Test Uygulanan Ortam

Ölçümler Yataklı Tedavi Kliniği'nde oluşturulan ölçüm laboratuvarında gerçekleştirildi. Ortamın optimal sessizlik, aydınlık ve dış uyanarlardan yalıtılmış olmasına özen gösterildi.

3.5 Kan Alma İşlemi

Tüpler üzerine numune kodu yazıldı. Turnike damar delinme bölgesinden 1-10 cm yukarıya uygulanıp, basınç, kanın periferde yumuşak dolumu için, diastolik kan basıncından aşağı seviyeye ayarlandı. Özellikle katılımcının strese girmemesi ve

hemoliz oluşmaması için vakumlu tüplere örnekler alınırken adaptör kullanıldı. Katılımcılardan Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü'nde deneyimli hemşireler tarafından serum için BD marka jelli ve vakumlu 8,5 ml'lik biyokimya tüpüne 8 ml kadar kan alındı.

3.6 Denekler

Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurmuş DSM-V ölçütlerine göre İki Uçlu I Bozukluk) tanısı alan ve kabul edilme ölçütlerini karşılayan olgular ve sağlıklı kontroller çalışmaya alınmıştır.

3.6.1 Olguların Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri

1. DSM V'e göre klinik görüşmeyle İki Uçlu I Bozukluk tanısı almış olup, çalışmaya alındığında hastaların son 1 yıl içinde remisyonunda olması ve HAM-D nin 7 veya altında olması(82), YMDÖ'nün 7 veya altında olması(83).
2. Bu çalışmaya katılmayı kendi rızasıyla kabul etmiş olmak.
3. 18 yaşından büyük olmak.
4. Testleri anlayıp muhakeme edebilecek düzeyde entelektüel kapasite ve zekâ düzeyine sahip olmak.
5. Kooperasyon problemi olmamak.
6. Okur-yazar olmak.

3.6.2 Olguların Dışlama Ölçütleri

1. Bilişsel işlevlerin ya da entellektüel düzeyin testleri anlamada yetersiz kalması (mental retardasyon, öğrenme güçlüğü gibi).
2. Kronik alkol veya madde kullanım öyküsü olanlar.
3. Manik, hipomanik veya depresif dönem olmak üzere İUB atak döneminde olması(young-hamilton).

3.7 İstatiksel Analiz

İstatistikianaliz SPSS programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin sayıca veya tablo düzenine göre uygun olanlarında ki-kare testi yapıldı. Sayısal ölçüm değerleri için gruplar arası kıyaslamalarda değişkenler karşılaştırma öncesi Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile 0,05 anlamlılık seviyesinde parametrik ve non-parametrik olarak ayrıldı. Parametrik değişkenler için gruplar arası karşılaştırma Levene's testi ve Independent-t testi kullanılarak, non-parametrik değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalar Ötimik Dönemdeki İki UçluI Bozukluklu hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu arasında yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

3.8 Serumda Asimetrik Dimetil Arjinin, Simetrik Dimetil Arjinin, Nitrik Oksit Düzeylerinin ve Total Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi

Hastalardan ve kontrol grubundan vakum miktarınca alınan kan ile dolu biyokimya tüpleri ışıktan korunarak odasında 20-30 dakika dinlendirilerek fibrin ağlarının oluşması sağlanıp, örnekler 10 dakika süreyle, +4°C'de 3500 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen her bir serum örneği 2 ependorfa (1,5ml'lik) bölünüp, etiketlendi. Kan alma tüplerinin üzerindeki numune kodu ile ependorflar üzerindeki numara ile eşleşmesi kontrol edildi. Porsiyonlara ayrılan örnekler çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü derin dondurucuda ki örnekler aşamalı olarak çözülüp tam çözünme gerçekleşince çalışmaya alındı. Çalışmada ADMA, NO, SDMA gibi testler ELISA yöntemi esas alınarak çalışıldı. TAK ise spektrofotometrik olarak çalışıldı.

3.8.1 Serumda NO Düzeyinin Belirlenmesi

Biyokimya laboratuvarında ZnSO₄, Griess reaktifi (0,5 gr sülfanilamide +12,5 grmeta- fosforik asit + 0,05 gr N-1 Naphthyletilendiamin), NADPH+FADH+1 kutu

nitrat redüktaz, sodyum piruvat, Meta –Fosforik asit = 25 gr /L, Sodyum nitrit (NaNO₂), Potasyum nitrat (KNO₃) reaktifleri hazırlandı.

100 µL plazma/serum + 400 µL bidistile su ependorf tüplere pipetlenerek vortekslendi. Üzerine 500 µL NADPH, FAD ve Nitrat redüktaz karışımı pipetlenerek vortekslendi. Karanlıkta 37⁰C de 20 dakika inkübe edildi. Son hacimde 10 mM olacak şekilde sodyum piruvat tan 10 µL eklenerek karıştırıldı ve karanlıkta 37⁰C de 5 dakika inkübe edildi. 1/20 oranında deproteinizasyon işlemi için inkübe edilen numune karışımına 50 µL ZnSO₄ pipetlendi. 1000 rpm'de 15 dakika santrifuj edildi. Üst fazdan 125 µL mikroplate kuyucuklarına konarak üzerine 125 µL Griess reaktifi eklendi. Ayrıca her numune için numune körü alındı. Bunun için griess reaktifi yerine hazırlanan meta fosforik asit konuldu. Her numune için back ground değerleri alındı. 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 540 nm dalga boyunda ELISA mikroplate reader'da okutuldu. Standart grafik için 0-100 µmol/L aralığında konsantrasyonu olacak şekilde sodyum nitrit standart olarak hazırlandı. 100 µmol/L olarak hazırlandı. Seri dilüsyonla 0- 1.56 - 3.125 - 6.250 - 12.5 - 25 -50- 100 ve 200 µmol/L olacak şekilde standartlar hazırlandı.⁽⁶⁾

Hesaplama;

$$\text{nmol/mL} = \mu\text{mol/L}$$

$$\text{Toplam NO (nmol/mL)} = (\text{Abs} / 0,0395) \times \text{DF}$$

$$\text{Toplam NO (nmol/mL)} = \text{Abs} \times 27114$$

$$\text{Toplam NO (nmol/mg Hb)} = (\text{Abs} \times 2711,4) / (\text{gr/dL cinsinden Hb miktarı})$$

Eksitasyon katsayısı 39500 L/ mol cm kullanılarak hesaplama yapıldı

3.8.2 Serumda Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyinin Belirlenmesi

Enzyme-linked Immunsorbent Assay Kit, Bioassay Technology Laboratory (E1887 Hu) kitleri kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda çalışıldı.

3.8.3 Serumda Simetrik Dimetil Arjinin Düzeyinin Belirlenmesi

Enzym Immunoassay Diagnostika GMBH (EA203/96) kitleri kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda çalışıldı.

3.8.4 Serumda Total Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi

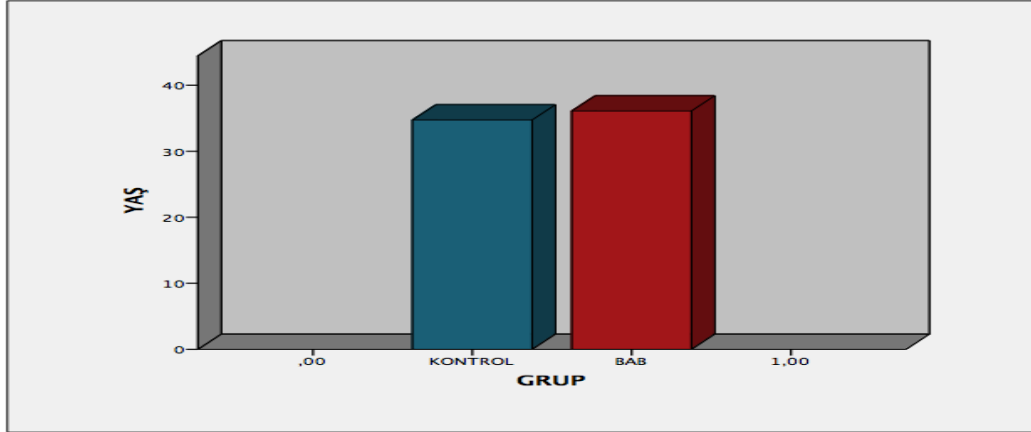
Real Assay Diagnostic kitleri kullanılarak ELISA microplate reader (BİO-TEK μ Quant USA) cihazında çalışıldı.

4 BULGULAR

4.1 Sosyodemografik Veriler

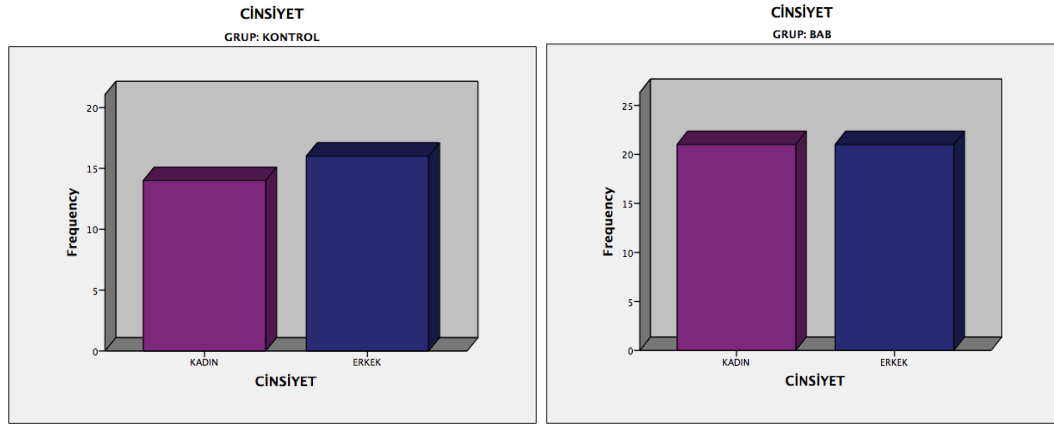
Çalışma 42 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 72 denekletamamlandı.

Hasta grubunun yaş ortalaması $36,1 \pm 9,6$, kontrol grubunun yaş ortalaması $34,38 \pm 8,4$ idi. Yaş ortalamaları her iki grup için istatistiki açıdan birbirine benzer bulundu.



Şekil 3.Grupların YaşYönünden Dağılım Grafiği

Hasta grubunun %50'si kadın, %50'si erkek, kontrol grubunun %47'si kadın, %53'ü erkek idi. Kadın/Erkek oranları açısından gruplar arasında istatistiki olarak hiçbir bir farklılık saptanmadı.



Şekil 4. Grupların Cinsiyet Yönünden Dağılım Grafiği

Medeni durumlarına bakıldığında hastaların 24'ü evli, 15'i bekâr, 3'ü boşanmış iken, kontrollerin 16'sı evli, 14'ü bekâr idi.

GRUP		N	Yüzdesi
KONTROL	BEKAR	14	46,7
	EVLİ	16	53,3
	Toplam	30	100
İUB	BEKAR	15	35,7
	EVLİ	24	57,1
	BOŞANMIŞ	3	7,1
	Toplam	42	100

Tablo 2: Grupların Medeni Durum Yönünden Dağılımı

Hasta (İUB) grubunun eğitim durumu açısından bakıldığında; hasta grubundan 1'i okur-yazardı, 17'si ilköğretim, 9'u lise, 14'ü üniversite, 1'i doktora mezunuydu, kontrol grubundan 6'sı ilköğretim, 5'i lise, 11'i üniversite, 8'i doktora mezunuydu.

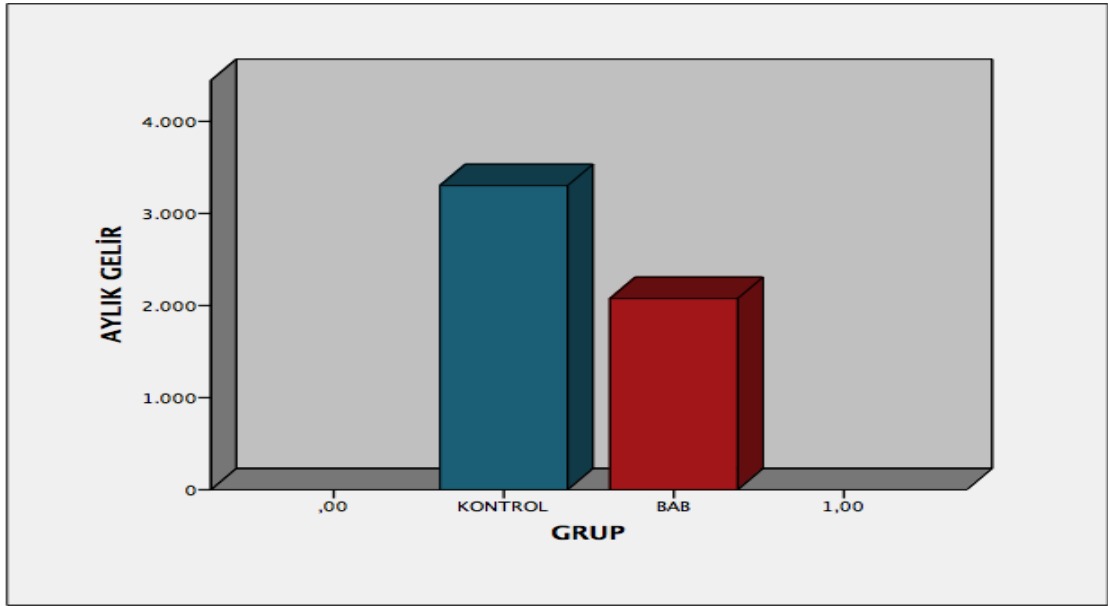
GRUP		N	Yüzdesi
KONTROL	İLKÖĞRETİM	6	20
	LİSE	5	16,7
	ÜNİVERSİTE	11	36,7
	DOKTORA/MASTER	8	26,7
	Toplam	30	100
İUB	OKUR YAZAR	1	2,4
	İLKÖĞRETİM	17	40,5
	LİSE	9	21,4
	ÜNİVERSİTE	14	33,3
	DOKTORA/MASTER	1	2,4
	Toplam	42	100

Tablo 3: Grupların Eğitim Durumu Yönünden Dağılımı

Grupların diğer sosyodemografik özelliklerine bakıldığında; hastaların mesleki açıdan dağılımı; 21'i herhangi bir işte çalışıyor veya öğrenci, 17'si ev hanımı, 1'i işsiz, 1'i çalışmıyor, 2'si emekli şeklinde iken, kontrollerin tümü çalışıyor veya öğrenciydi.

Çocuk sayıları değerlendirildiğinde; hastaların 14'ünün hiç çocuğu yok, 9'unun 1 çocuğu, 3'ünün 2 çocuğu, 11'inin 3 çocuğu, 2'sinin 4 çocuğu, 1'inin 5 çocuğu, 1'inin de 6 çocuğu vardı. Kontrollerin ise 16'sının hiç çocuğu yok, 4'ünün 1 çocuğu, 7'sinin 2 çocuğu, 2'sinin 3 çocuğu, 1'inin 4 çocuğu vardı.

Gelir düzeylerine bakıldığında; kontrol grubunda hasta grubunda gelir düzeyi ortalaması $3302,33 \pm 2433,35$;hasta grubunda $2075,93 \pm 1257,22$ idi. Gelir düzeyi ortalamaları kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksekti ve istatistiki açıdan anlamlı fark vardı.



Şekil 5. Grupların Aylık Gelir Yönünden Dağılım Grafiği

Yaşadıkları yere bakıldığında; hastaların 27'si şehir merkezinde, 7'si ilçede, 8'i köyde yaşıyorken, kontrollerin 27'si şehir merkezinde, 2'si ilçede, 1'i köyde yaşıyordu.

GRUP		N	Yüzdesi
KONTROL	KENT İÇİ	27	90
	KASABA	2	6,7
	KÖY	1	3,3
	Toplam	30	100
İUB	KENT İÇİ	27	64,3
	KASABA	7	16,7
	KÖY	8	19
	Toplam	42	100

Tablo 4:Grupların Yaşadıkları Yer Durumu Yönünden Dağılımı

Birlikte yaşadıkları kişilere bakacak olursak hastaların 10'u eş ve çocuklarıyla, 7'si anne-babasıyla, 3 ü eş-çocuk-anne ve babayla birlikte, 1'i kardeşiyle, 2'si arkadaşlarıyla, 2'si yalnız yaşıyordu. Kontrol grubunun da 21'i eş ve çocuklarıyla, 9'u anne-babasıyla, 6'sı eş-çocuk-anne ve babayla birlikte, 2'si kardeşiyle, 2'si arkadaşlarıyla yaşıyordu.

4.2 Klinik Özellikler

4.2.1 Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Puanları

4.2.1.1 Kayıt Belleği Puanları (1–5 arası okumalar)

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin ilk 5 okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları kayıt belleği ve öğrenme ile ilgili olup, bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede; hasta grubunun kontrol grubuna göre 1., 2., 3. ve 5. okumalarda ve 1–5 arası okumaların toplam kelime sayısı dikkate alındığında istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	P	z
Rey1	KONTROL	30	46,65	$p < 0,001$	-3,543
	İUB	42	29,25		
	Toplam	72			
Rey2	KONTROL	30	47,27	$p < 0,001$	-3,733
	İUB	42	28,81		
	Toplam	72			
Rey3	KONTROL	30	52,57	$p < 0,001$	-5,542
	İUB	42	25,02		
	Toplam	72			
Rey4	KONTROL	30	52,8	$p < 0,001$	-5,617
	İUB	42	24,86		
	Toplam	72			
Rey5	KONTROL	30	52,3	$p < 0,001$	-5,454
	İUB	42	25,21		
	Toplam	72			
Rey Toplam	KONTROL	30	52,93	$p < 0,001$	-5,636
	İUB	42	24,76		
	Toplam	72			

Tablo 5: Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları

4.2.1.2 Erken ve Geç Hatırlama Puanları (6.-7. okumalar)

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin 6. ve 7. okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları yakın bellek ile ilgili olup, bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede; hasta grubunun kontrol grubuna göre 6. ve 7. okumada istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	P	z
Rey6	KONTROL	30	54,27	$p< 0,001$	1628
	İUB	42	23,81		1000
	Toplam	72			
Rey7	KONTROL	30	52,75	$p< 0,001$	1582,5
	İUB	40	22,56		902,5
	Toplam	70			

Tablo 6: Rey Testi Erken ve Geç Hatırlama Puanları

4.2.1.3 Tanıma Alt Testi Puanları

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin tanıma ile ilgili puanları bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (recall) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede; hasta grubunun kontrol grubuna göre doğru hatırlama puanlarının istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) olduğu görülmektedir.

Hasta grubunun kontrol grubuna göre Yanlış Pozitif Sayısının istatistiki olarak anlamlılık göstermediği görülmektedir. ($p>0,05$)

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	p	z
DOĞRU HATIRLAMA	KONTROL	30	52,72	p < 0,001	-5,916
	İUB	41	23,77		
	Toplam	71			
YANLIŞ POZİTİF	KONTROL	30	29,5	0,018	-2,361
	İUB	41	40,76		
	Toplam	71			
DOĞRUYU REDDETME ORANI	KONTROL	30	42,77	0,025	-2,238
	İUB	42	32,02		
	Toplam	72			
DOĞRUYU AYIRT ETME ORANI	KONTROL	30	51,12	p < 0,001	-5,319
	İUB	41	24,94		
	Toplam	71			

Tablo 7: Rey Testi Tanıma Alt Testi Puanları

4.2.1 Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları

Hasta grubunun Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanlarının Kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) daha düşük olduğu görülmektedir.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	p	z
K	KONTROL	30	48,07	p < 0,001	-3,974
	İUB	42	28,24		
	Toplam	72			
A	KONTROL	30	44,1	0,009	-2,617
	İUB	42	31,07		
	Toplam	72			
S	KONTROL	30	42,37	0,044	-2,017
	İUB	42	32,31		
	Toplam	72			
TOPLAM	KONTROL	30	45,98	0,001	-3,252
	İUB	42	29,73		
	Toplam	72			

Tablo 8: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları

4.2.1 Sayı Menzili Testi (*Digit Span Test*) Puanları

Digit span test puanları açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada digit ileri-geri testi puanlarında ve toplam puanlarda hasta grubunun kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	p	z
SMT İLERİ	KONTROL	30	44,68	0,003	-2,924
	İUB	42	30,65		
	Toplam	72			
SMT GERİ	KONTROL	30	50,07	p< 0,001	-4,766
	İUB	42	26,81		
	Toplam	72			
SMT TOPLAM	KONTROL	30	48,13	p< 0,001	-4,034
	İUB	42	28,19		
	Toplam	72			

Tablo 9: Sayı Menzili Testi (*Digit Span Test*) Puanları

4.2.2 İz Sürme Testi (*Trail Making Test*) Puanları

Hasta grubunun kontrol grubuna göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde daha düşük performans sergiledikleri görülmektedir.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	p	z
İZ SÜRME	KONTROL	30	20,43	p< 0,001	-5,507
	İUB	42	47,98		
	Toplam	72			

Tablo 10: İz Sürme Testi (*Trail Making Test*) Puanları

4.2.3 Stroop Renk Kelime Testi Puanları

Hasta grubunun Stroop 1., 2.,3.,4. ve 5. testinin sürelerinin kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) daha yüksek olduğu görülmektedir. Hasta grubunun Stroop 3.,4. ve 5. testinin hata sayılarının kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) daha yüksek olduğu görülmektedir.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	p	z
STROOP_1_SÜRE	KONTROL	30	27,42	0,002	-3,127
	İUB	42	42,99		
	Toplam	72			
STROOP_1_HATA_SAYISI	KONTROL	30	36,5	1	0
	İUB	42	36,5		
	Toplam	72			
STROOP_1_DÜZELTME_SAYISI	KONTROL	30	36,5	1	0
	İUB	42	36,5		
	Toplam	72			
STROOP_2_SÜRE	KONTROL	30	28,03	0,004	-2,916
	İUB	42	42,55		
	Toplam	72			
STROOP_2_HATA_SAYISI	KONTROL	30	35,67	0,472	-0,719
	İUB	42	37,1		
	Toplam	72			
STROOP_2_DÜZELTME_SAYISI	KONTROL	30	35,7	0,49	-0,691
	HASTA	42	37,07		
	Toplam	72			
STROOP_3_SÜRE	KONTROL	30	21,13	$p < 0,001$	-5,276
	İUB	42	47,48		
	Toplam	72			
STROOP_3_HATA_SAYISI	KONTROL	30	34,5	0,084	-1,727
	HASTA	42	37,93		
	Toplam	72			
STROOP_3_DÜZELTME_SAYISI	KONTROL	30	33,43	0,18	-1,339
	İUB	42	38,69		
	Toplam	72			
STROOP_4_SÜRE	KONTROL	30	22,05	$p < 0,001$	-4,958
	İUB	42	46,82		
	Toplam	72			

STROOP_4_HATA_SAYISI	KONTROL	30	34	0,052	-1,944
	İUB	42	38,29		
	Toplam	72			
STROOP_4_DÜZELTME_SAYISI	KONTROL	30	33,32	0,171	-1,368
	İUB	42	38,77		
	Toplam	72			
STROOP_5_SÜRE	KONTROL	30	20,87	p < 0,001	-5,287
	İUB	41	47,07		
	Toplam	71			
STROOP_5_HATA_SAYISI	KONTROL	30	24,58	p < 0,001	-4,373
	İUB	41	44,35		
	Toplam	71			
STROOP_5_DÜZELTME_SAYISI	KONTROL	30	30,02	0,03	-2,166
	İUB	41	40,38		
	Toplam	71			

Tablo 11: Stroop Testi Puanları

4.2.4 Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları

Hasta grubunun toplam tepki sayısı, toplam yanlış sayısı puanı, perseveratif hata yüzdesi puanı, kavramsal düzey tepki sayısı puanı, tamamlanan kategori sayısı puanı açısından K grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmektedir. Toplam doğru sayısı puanı, toplam perseveratif tepki sayısı puanı, toplam perseveratif hata sayısı puanı, toplam perseveratif olmayan hata sayısı puanı, kavramsal düzey tepki yüzdesi puanı, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenmeyi öğrenme puanları açısından her 2 grup arasında istatistiki bir farklılık yoktu.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	p	z
TOPLAM DOGRU SAYISI PUANI	KONTROL	30	29,42	0,003	-2,976
	İUB	42	41,56		
	Toplam	72			
TOPLAM YANLIS SAYISI PUANI	KONTROL	30	43,72	0,003	-2,976
	İUB	40	29,34		
	Toplam	70			
TOPLAM TEPKI SAYISI PUANI	KONTROL	30	43,02	0,007	-2,694
	İUB	40	29,86		
	Toplam	70			
TOPLAM PERSEVARATIF HATA SAYISI PUANI	KONTROL	30	43,05	0,007	-2,701
	İUB	40	29,84		
	Toplam	70			
PERSEVARATIF HATA YUZDESI PUANI	KONTROL	30	45,08	0,003	-2,959
	İUB	42	30,37		
	Toplam	72			
TOPLAM PERSAVARATIF OLMAYAN HATA SAYISI PUANI	KONTROL	30	41,2	0,107	-1,612
	İUB	42	33,14		
	Toplam	72			
KAVRAMSAL DUZEY TEPKI SAYISI PUANI	KONTROL	30	44	0,002	-3,03
	İUB	40	29,13		
	Toplam	70			
KAVRAMSAL DUZEY TEPKI YUZDESI PUANI	KONTROL	30	44,25	0,002	-3,14
	İUB	40	28,94		
	Toplam	70			
TAMAMLANAN KATEGORI SAYISI	KONTROL	30	45,87	p< 0,001	-3,79
	İUB	40	27,73		
	Toplam	70			
KURULUMU SURDURMEDE BASARISIZLIK	KONTROL	30	31,12	0,098	-1,657
	İUB	40	38,79		
	Toplam	70			
OGRENMEYI OGRENME PUANI	KONTROL	23	12,91	0,17	-1,374
	İUB	1	3		
	Toplam	24			

Tablo 12: Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları

4.3 Biyokimyasal Parametreler

İki grup arasındaki kan parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun SDMA düzeyi istatistiki olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan yüksek iken, ADMA düzeyi istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşüktü. NO düzeyi H grubunda düşük olmakla birlikte, istatistiki olarak K grubundan farklı değildi. Yine TAK düzeyi hasta grubunda yüksek olmakla birlikte, istatistiki olarak kontrol grubundan farklı değildi.

	GRUP	N	Değerlerin Ortalaması	p	z
ADMA	KONTROL	30	42,8	0,031	-2,159
	İUB	42	32		
	Toplam	72			
SDMA	KONTROL	30	28,57	0,007	-2,719
	İUB	42	42,17		
	Toplam	72			
NO	KONTROL	30	38,7	0,451	-0,754
	İUB	42	34,93		
	Toplam	72			
TAK	KONTROL	30	35,98	0,859	-0,177
	İUB	42	36,87		
	Toplam	72			

Tablo 13: Biyokimyasal Parametrelerin Kan Düzeyleri

4.4 Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonları Olanlar

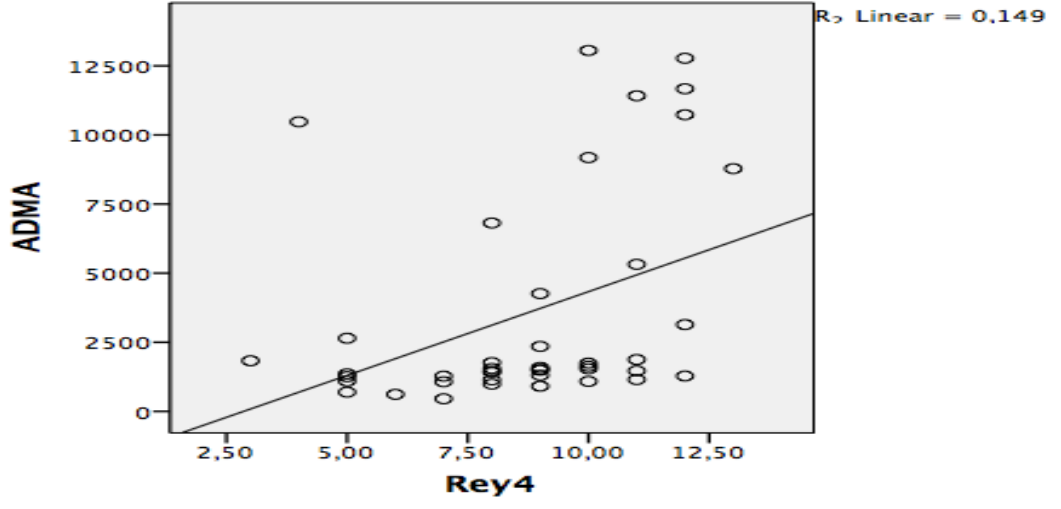
ADMA değeri Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi puanlarıyla karşılaştırıldığında; Rey4 , Rey Toplam ve Doğruyu Ayırt Etme Puanları ile pozitif korele olduğu görüldü.

SDMA değerinin stroop-1,2,5 süresi ile pozitif korele olduğu görüldü.

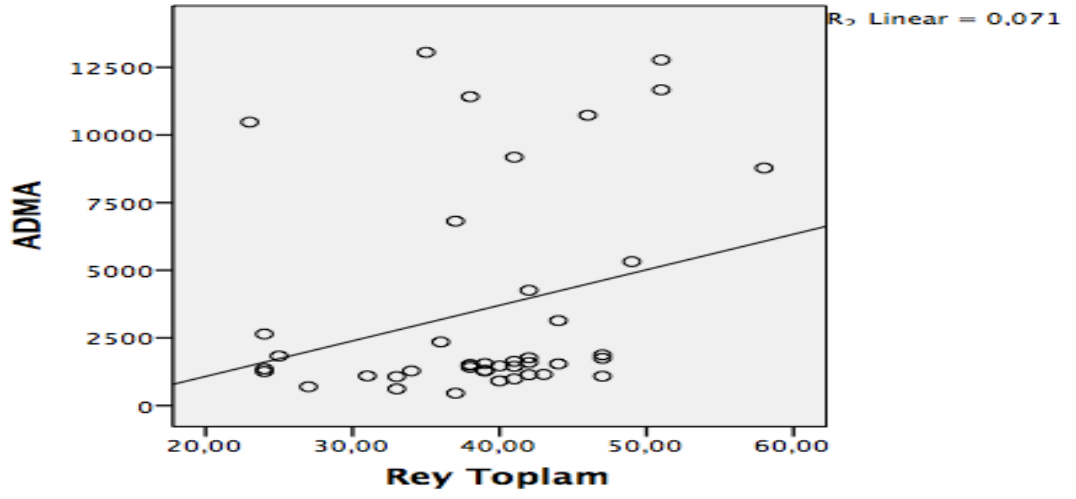
NO değeri Stroop-3 süresi ile pozitif korele olduğu görüldü.

TAK düzeyinin ile WCST toplam doğru sayısı puanı ile korele olduğu görüldü.

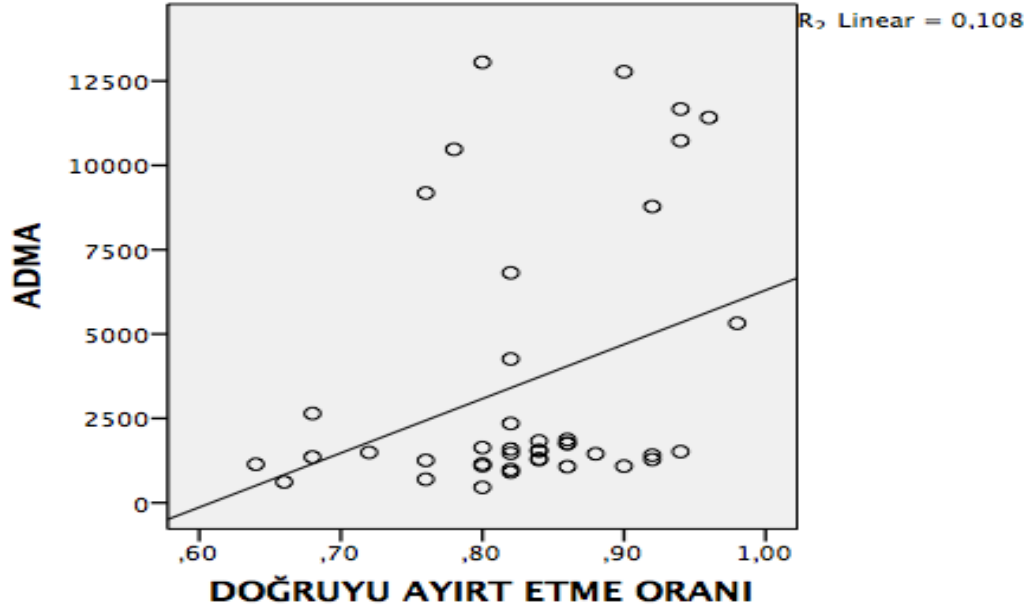
ADMA/SDMA/NO/TAK değerleri arasında korelasyon bulunamadı.



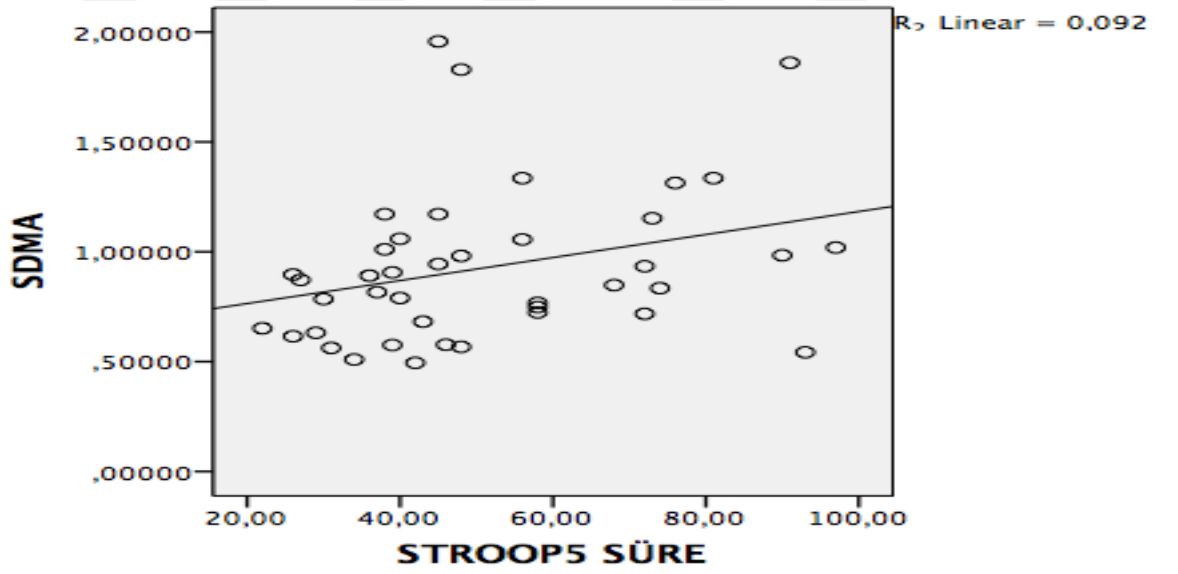
Şekil 6. Hasta Grubunda ADMA Düzeyi ve REY 4 Puanı Korelasyonu Grafiği



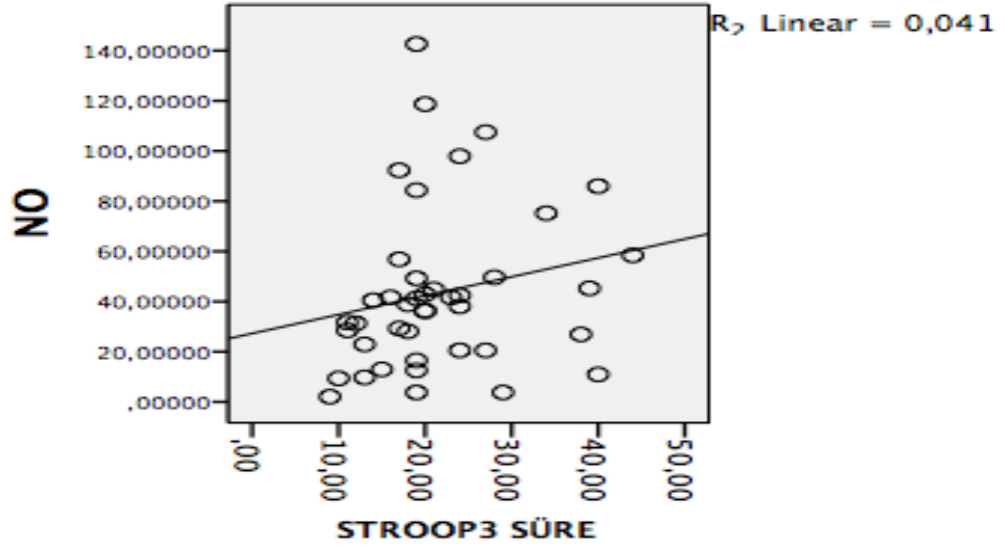
Şekil 7. Hasta Grubunda ADMA Düzeyi ve REY Toplam Puanı Korelasyonu Grafiği



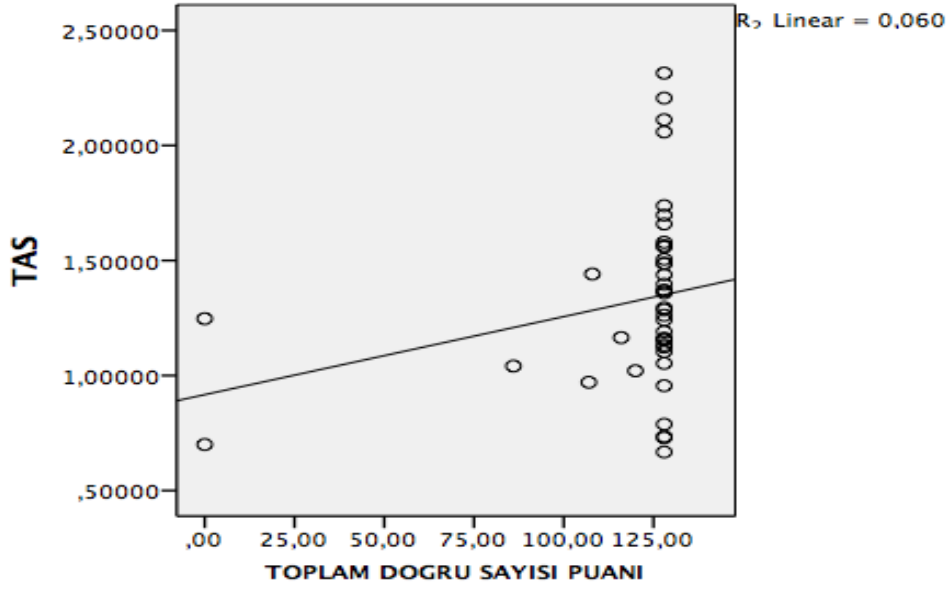
Şekil 8. Hasta Grubunda ADMA Düzeyi ve Doğruyu Ayırt Etme Oranı Korelasyonu Grafiği



Şekil 9. Hasta Grubunda SDMA Düzeyi ve Stroop 5 Testi Süresi Korelasyonu Grafiği



Şekil 10. Hasta Grubunda NO Düzeyi ve Stroop 3 Testi Süresi ile Korelasyonu Grafiği



Şekil 11. Hasta Grubunda TAK Düzeyi ve Toplam Doğru Sayısı Puanı Korelasyonu Grafiği

		ADMA
REY4	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,468**
	P	0,002
	N	42
REY TOPLAM	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,306*
	P	0,049
	N	42
DOĞRUYU AYIRT ETME PUANLARI	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,333*
	P	0,034
	N	42

Tablo 14:Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-1

		SDMA
STROOP-1 SÜRESİ	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,319*
	P	0,039
	N	42
STROOP-2 SÜRESİ	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,329*
	P	0,034
	N	42
STROOP-5 SÜRESİ	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,340*
	P	0,029
	N	41

Tablo 15:Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-2

		NO
STROOP-3 SÜRESİ	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,327*
	P	0,035
	N	42

Tablo 16:Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-3

		TAS
WCST TOPLAM DOĞRU SAYISI PUANI	Spearman Korelasyon Katsayısı	0,312*
	P	0,044
	N	42

Tablo 17:Hastaların Değerleri Arasında Korelasyonu Olanlar-4

Sonuçlar; sözel öğrenme ve bellek ile ADMA düzeylerinin; dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesi, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilme, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilme yeteneği ile SDMA ve NO düzeyinin, soyutlama ve kavramsallaştırma, akıl yürütme becerisini ve kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sistemini kullanma becerisi ile TAS düzeylerinin ilişkili olabileceğini düşündürdü.

5 TARTIŞMA

Sosyodemografik ve klinik veriler incelendiğinde; grupların yaş, cinsiyet ve eğitim yılı yönünden benzer oldukları görülmektedir. Bu veriler ışığında uyguladığımız bilişsel testlerdeki performansı etkileyebilecek; yaş, cinsiyet, eğitim yılı gibi önemli parametreler yönünden benzer gruplarla çalışmış olmak, bize testlerin sonuçlarını ve biyokimyasal değerleri bu parametlerin etkisinden bağımsız biçimde yorumlama olanağı sunmuştur.

Çalışmamızda sözel dikkati değerlendirmek amacıyla Digit Span Testi, dikkat hızını ,mental esnekliği, görsel tarama hızını ve motor hızı değerlendirmek amacıyla İz Sürme Testi, dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülmesini algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilmeyi, araya karışan bozucu uyarılara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyarıları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendirmek amacıyla Stroop Renk Kelime Testi kullanılmıştır.

Bellek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde; anlık ve kısa süreli belleği değerlendirmek amacıyla Rey Sözel Öğrenme ve Bellek testi, çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla da Digit Span Geri Testi kullanılmıştır.

Dil işlev sahasını değerlendirilmesinde, Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ; Soyutlama ve kavramsallaştırma yetisini değerlendirmek amacıyla da Wisconsin Kart Eşleştirme Testi kullanılmıştır.

Biyokimyasal açıdan; hastaların oksidatif dengesini değerlendirmek amacıyla NO, TAK, ADMA ve SDMA değerlerini ölçülmüştür.

Kognisyonla oksidatif stresin ilişkisini değerlendirmek amacıyla bu test sonuçlarının oksidatif stres parametreleriyle korelasyonu incelenmiştir.

Sözel dikkati değerlendirmek amacıyla kullandığımız Digit Span Testinde İleri ve Toplam puanlarında hastalarda istatistiki olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla kullandığımız Digit Span Geri Testi puanlarında hastalarda istatistiki olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür.

Dikkati değerlendirmek için kullandığımız İz Sürme testi performansları hastalarda istatistiki olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu görölmüştür. Yine dikkatin farklı alt parametrelerini değerlendirmek amacıyla kullandığımız Stroop Renk Kelime Testi süreleri 5 alt testte de hastalarda daha yüksek bulunmuş olup, hata sayısına bakılınca 3.,4. ve 5. alt testlerde hastalarda daha fazla hata sayısı saptanmış. Yani istatistik açıdan anlamlı düzeyde hastaların performansları kontrol grubundan düşüktü.

Dil işlev sahasını değerlendirilmek amacıyla kullandığımız Kontrollü Kelime Çağrışım Testi puanları da hastalarda istatistiki olarak kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Soyutlama ve kavramsallaştırma yetisini değerlendirmek amacıyla kullandığımız Wisconsin Kart Eşleştirme Testinde; toplam tepki sayısı, toplam yanlış sayısı puanı, perseveratif hata yüzdesi puanı, kavramsal düzey tepki sayısı puanı, tamamlanan kategori sayısı puanının hastalarda kontrollere göre istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği görölmüştür.

Hastaların oksidatif dengesini değerlendirmek amacıyla ölçülen SDMA değerlerinin hastalarda kontrollere göre istatistiki olarak anlamlı olarak yüksek olduğu, ADMA değerlerinin ise yine istatistiki olarak anlamlı olarak düşük olduğu görölmüştür. NO ve TAS değerleri istatistiki açıdan her 2 grupta farklı bulunmamıştır.

Hastalarda yapılan korelasyon çalışmasında ise; ADMA düzeyleri Kayıt Belleği ve Öğrenme puanları, Kontrollü Kelime çağrışım testi puanları, Stroop süre ve hata düzeyi ile pozitif korelasyonu olduğu görölmüştür. SDMA düzeylerinin ise, Hatırlama ve Yakın Bellek puanları, yine Stroop süre ve hata düzeyi ile pozitif korelasyonu olduğu görölmüştür.

İki Uçlu Bozukluk, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüm tıbbi hastalıklar içerisinde yeti yitimine neden olan altıncı sıradaki rahatsızlık olarak tanımlanmıştır. Bu hastaların premorbid sosyal ve mesleki işlevselliklerine tam olarak erişememeleri sendromal ve işlevsel iyileşme arasında bir boşluk olduğunu

desteklemektedir. Bu nedenle hastalığın hangi özelliklerinin yeti yitimine neden olduğunu netleştirmek ve işlevselliği artırmaya yönelik çalışmalar yapmak kritik önem taşımaktadır(84). Ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarda saptanan bazı nörobilişsel defisitlerin de uzun vadede hastalığın işlevsel gidişinin bağımsız öngördürücüleri olduğu bildirilmiştir(56, 85).

İki Uçlu Bozukluğu olan hastalarda nörobilişsel defisitlerin hastalığın seyri ve ciddiyeti yönünde belirleyici olduğu, yineleyen atakların ilerleyici bilişsel yıkımla ilişkili olduğu, ötimik dönemdeki hastaların uzun süreli takipleri sonucunda nörobilişsel defisitlerin ve işleyen bellek, kavram değiştirme, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık gibi kognitif fonksiyonu gösteren alanlarda bozulmanın semptomatik iyileşme sonrasında da devam ettiği gözlemlenmiş olup bunun fronto-subkortikal döngüdeki bir bozukluk sonucu geliştiği öne sürülmüş ve çalışmalarda nörogörüntüleme yöntemleriyle bu bulgu desteklenmiştir(58, 59, 62, 64, 65, 86-89).

Nörobilişsel defisitlerin bipolar bozukluğu olan hastalarda hastalığın seyri ve ciddiyeti yönünde belirleyici olduğu düşünülmektedir.(56) Yineleyen ataklar ilerleyici bilişsel yıkımla ilişkiliyken; ağır bilişsel yıkım iki uçlu bozukluklu hasta için kötü prognoz işareti sayılmaktadır. Bunlara ek olarak, psikotik bulgu öyküsü olan, eşik altı depresif belirtileri olan ve/veya hızlı döngülü seyir gösteren ötimik hastalarda nörobilişsel bozukluğun daha ağır seyrettiği de bildirilmiştir.(64, 84, 90) Örneğin iki uçlu bozukluklu hastalarla yapılan dört yıl süreli uzunlamasına bir çalışmada eşik altı depresif belirtilerin bilişsel işlevlerin tek bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır.(90)

Nörobilişsel defisitlerin erken başlangıç yaşı, uzun süreli hastalık ve/veya hastaneye yatış sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir.(64, 65) Çalışmaların sonucunda bellek, dikkat ve soyutlama yeti kayıpları nedeniyle hastalığın başlangıç yaşı, atak sayılarının fazlalığı ve özellikle manik atak sayısında fazlalık, eşik altı belirtilerin devamı, hastaneye yatış sayısı gibi hastalığa ait özellikleri olumsuz etkilendiği kabul edilmektedir. Bununla beraber hastalığın süresi ve ciddiyetinden ziyade yaşam kalitesinin belirtilen defisitlerle ilişkili olduğunu öne süren görüşler de bulunmaktadır.(87, 88)

Nörobilişsel bozukluğun derecesi ile hastalığın tipleri arasında da ilişki bulunmaktadır. Bipolar tip I bozukluğu olan hastalarda bipolar II bozukluk olan hastalara oranla bilişsel defisitlerin daha farklı ve daha ağır olduğu saptanmıştır.(91) Bazı çalışmalarda ötimik bipolar tip I hastalarda sadece sözel bellek ve öğrenme alanlarında defisitler olduğu, bu defisitlerin geçirilen manik atakların sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır.(92) Bipolar tip I hastalarının tip II hastalarla kıyaslandığında daha fazla sözel bellek defisiti gösterdiği; bu nedenle bilişsel işlevler üzerinde belirgin olumsuz etkisi olan manik atakların önlenmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır.(56, 63, 85)

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkisi henüz sistematik olarak araştırılmamış olmakla beraber iki uçlu bozukluklu hastaların tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityumun ve antidepresan ilaçlardan özellikle antikolinerjik özellikleri olanların, psikomotor hız ve sözel belleği olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.(88, 93)

Son çalışmalar lityumun bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin değişken ve tartışılır olduğunu göstermekle beraber lityum ve diğer duygudurum dengeleyicilerin psikomotor hız ve bellek üzerindeki etkilerinin minimal fakat istatistiksel olarak anlamsız olduğu da belirtilmektedir.(94) Duygudurum dengeleyicilerin nöronal hücre düzeyinde olumlu etkilerinin olması bu bulguları desteklemektedir. Lityum ve valproik asidin glikojen sentaz kinazı (GSK3) inhibe ederek ve anti-apoptotik bir protein olan bcl-2' yi artırarak sitoprotektif etki gösterdiği ve bir nöronal canlılık (viability) belirteci olan N-Asetil Aspartat'ın (NAA) düzeyindeki artışların da bu özelliklerine kanıt oluşturduğu öne sürülmüştür.(95) Hatta bazı çalışmalarda iki uçlu bozukluklu hastalarda olumsuz nörobilişsel etkilerinin aksine lityum tedavisinin gri madde hacmini artırdığı saptanmış olup;bu bulgu tartışmalıdır.(89) Karbamazepin, lamotrijin, valproik asit, topiramet ve okskarbazepinin bilişsel etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ötimik bipolar hastalarda en fazla bilişsel defisite yol açan ilaçların karbamazepin ve valproik asit olduğu, buna karşılık lamotrijinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin minimal olduğu saptanmıştır.(94)

Antipsikotik ilaçlara maruziyetin de bilişsel işlevleri bozduğu çalışmalarda

gösterilmiştir. İlaç kullanmanın iki uçlu bozukluk hastalarında bilişsel işlevleri etkilediği bulunmuşsa da tipik ya da atipik antipsikotik ilaçların kullanımı arasında bilişsel defisitlerin gelişimi yönünden belirgin bir farklılık bulunmamıştır.(88) Bu çalışmada ilaç kullanmayan iki uçlu bozukluklu hasta sayısındaki fazlalığın ilacın biliş üzerine olumsuz etkilerini göstermede yetersiz olabileceği üzerinde durulmuştur.

Bununla beraber bazı araştırmacılar iki uçlu bozukluktaki bilişsel bozulmanın birincil olarak farmakoterapinin etkisine bağlı olmadığı görüşündedir.(64) Ayrıca iki uçlu bozukluk hastalarında antipsikotik kullanım gereksiniminin hastalardaki bilişsel yetinin daha kötü olmasına ikincil gelişebilen daha ağır klinik tablo nedeniyle olabileceği de akılda tutulmalıdır. Yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi (fMRG) çalışmasında 10 tedavi altında olmayan ötimik bipolar bozukluk hastası ve 10 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve hastalarda psikometrik test esnasında limbik, paralimbik ve ventrolateral prefrontal kortekste anormal artmış aktivite saptanmıştır. Dolayısıyla, bu çalışmayla ilaç kullanmayan ötimik bipolar bozukluk hastalarında nörobilişsel bozukluk olduğu ve bu durumun hastalığın kendi özelliği olduğu gösterilmiştir.(96)

Literatüre baktığımızda; Ferrier ve arkadaşları ötimik iki uçlu bozukluklu hastaların yürütücü işlevlerinde defisit olduğunu ve bunun fronto-subkortikal döngüdeki bir bozukluk sonucu geliştiğini öne sürmüştür.(59) Rubinstein ve arkadaşları ise en azından 4 aydır iyilik halinde olan 18 ötimik iki uçlu bozukluklu hastalarda görsel uzaysal tanıma belleğinde defisit saptarlarken, yürütücü işlevlerin korunduğunu göstermiş ve posterior kortikal işlevlerin iyileşmeye rağmen düzelmediği ancak frontal işlevlerin iyileşmeyle birlikte toparlandığı yorumunu yapmıştır.(60) Daha sonra yapılan iki çalışma ise iki uçlu bozukluğu olan hastalarda yürütücü işlev defisiti saptamamıştır.(61, 62) Yirmi ötimik iki uçlu bozukluklu ve 20 sağlıklı bireyin kontrol olarak alındığı bu çalışmaların ilkinde sözel öğrenme ve belleğin geçirilmiş manik atak sayısı ile negatif korelasyona sahip olduğu bulunmuştur.(61) Yürütücü işlev bozukluğu saptanmayan 30 ötimik ve 30 sağlıklı bireyin araştırıldığı ikinci çalışmada ise dikkatin sürekliliğinin hastalığın ilerleme sürecinden olumsuz etkilendiği bulunmuştur.(62) Başka bir çalışmada ötimik

dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastaların sözel bellek ve yürütücü işlevlerinin kontrol grubuna göre belirgin bozuk olduğu ve bu bozukluğun hastalık süresi, önceki manik atak, hastane yatışı ve özkıyım girişimi sayılarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(57) Sözü edilen defisitlere ek olarak bazı çalışmalarda iki uçlu bozukluğu olan ötimik hastaların işleyen bellek, psikomotor hız ve genel zekâ düzeyinin de etkilendiği savunulmuştur.(56, 60)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 50 ötimik iki uçlu bozukluklu hastanın bilişsel işlevleri altı kategoride (dikkat, sözel bellek, dil, psikomotor hız, yürütücü işlevler, insan yüzündeki emosyonların tanınması) incelenmiştir. Değerlendirme sonucu hastaların % 38'inin standardize normlarla kıyaslandığında bilişsel defisit göstermediği, fakat kontrol grubuyla kıyaslandığında sözel bellek işlevlerinde daha düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların % 40'ının bilişsel defisitlerden bir veya ikisini ve % 22'sinin üç ila beşini gösterdikleri saptanmıştır.(64)

Van Gorp ve arkadaşları ise belirtilen bilişsel alanlarda herhangi bir bozulma saptamamışlardır.(63)

Bizim çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaların çoğunda belirtildiği gibi bilişsel işlevlerin alt kategorileri incelenmemiş olup (bellek, yürütücü işlevler, görsel uzamsal süreçler, dikkat,dil) kontrol grubuna göre ötimik dönemde de olsa iki uçlu bozukluklu hastalarda performansın daha düşük olduğu gözlenmiştir. Hastalarımızın yineleyen ataklara sahip olması, atakların bir çoğunun hastaneye yatışla sonuçlanması bu duruma sebep olabilecek faktörler olabilir. Ayrıca daha önceki çalışmalardaiki uçlu bozukluk tip I hastalarında, tip II hastalarından daha fazla sözel bellek ve öğrenme alanlarında defisitler olduğu, bu defisitlerin geçirilen manik atakların sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların da tip I iki uçlu bozukluğa sahip olması kognitif yetilerdeki performansların daha düşük saptanmış olmasını açıklayacak bir faktör olabilir. Kullanılan lityumun ve antidepresan ilaçlardan özellikle antikolinerjik özellikleri olanların, psikomotor hız ve sözel belleği olumsuz yönde etkilediğine ve iki uçlu bozukluklu hastalarda en fazla bilişsel defisite yol açan ilaçların karbamazepin ve valproik asit olduğunu gösteren çalışmalar ve antipsikotik ilaçlara maruziyetin de bilişsel işlevleri bozduğuna yönelik çalışmalar göz önüne alındığında çalışmamızda

çıkan sonuçların açıklanabilir olduğu düşünöldü. Hastaların klinik özellikleri, kullandığımız ilaçların bu sonuçları etkileyebilmiş olduğu düşünölse de, 2004 yılında yapılan bir çalışmada ilaç kullanmayan ötimik bipolar bozukluk hastalarında nörobilişsel bozukluk olduğu gösterildiğinde aslında bu durumun hastalığın kendi özelliğı olduğunu söylemek de yanlış olmayabilir.

Son yıllarda, değışik ruhsal bozuklukların patofizyolojisini açıklamada serbest radikaller, antioksidanlar, nitrik oksit (NO) ve asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ile ilgili çalışmalar önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Hücreler serbest radikal ataklarına karşı antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlerle donatılmıştır. Bunlar hücreyi serbest radikallerin yıpratıcı etkisinden korur. İki Uçlu Bozukluk tanısı konulmuş hastalarda serbest radikal hasarı sonucu membran defekti olduğuna dair ciddi kuşklar mevcuttur(97). Vücutta çok farklı antioksidanlar olduğu göz önüne alınırsa, çalışmalarda genel oksidatif stres parametresi olarak total antioksidan kapasite ölçümünün mantıklı olacağı düşünölmektedir (98).

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), NG monometil L-arjinin (L-NMMA) ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) başlıca metil arjinin türevleridir(99, 100). ADMA, L-Arjininin guanido analogudur ve endojen olarak sentezlenir. Arjinin ve ADMA, nitrik oksit sentezinin kontrolünde önemli rol oynarlar. Nitrik oksitin vasküler tonusun düzenlenmesinde platelet adezyon ve agregasyonunda rol oynadığı ayrıca sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırdığı için nöroprotektif bir fonksiyonu olduğu, öğrenme ve ezberlemede etkili olduğu gösterilmiştir. ADMA'nın NOS enzimini inhibe ettiği gösterilirken, ADMA'nın stereoizomeri olan SDMA'nın NOS enzimini inhibisyonu gösterilememiş, fakat arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızında dolaylı yoldan etkisi olduğu gösterilmiştir(3, 4). Ayrıca NO'nun ADMA etkisiyle düzeyi azalması nedeniyle serebral kan akımının bozulduğu, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabilceğı düşünölmüş olup, buna yönelik kognitif bozukluğun göröldüğü bilinen alzheimer, siroz ve major depresif bozukluk hastalarında ADMA ile kognitif bozukluğun ilişkili olduğu gösterilmiş olup, bazı çalışmalarda bu veriler nörogörüntüleme çalışmalarıyla desteklenmiştir(101-103).

Oksidatif stress parametreleri açısından literatürü incelediğimizde; Aykut ve arkadaşlarının iki uçlu bozukluklu, manik dönem ile gelen 30 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşılık NO düzeylerinin hasta grubunda ADMA yüksekliğine paralel şekilde düşük olduğu belirtilmiştir.(36)

Gergerlioğlu ve arkadaşlarının 29 manik episoddaki ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptığı bir çalışmada, manik hastalarda NO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(16) Selek ve arkadaşlarının iki uçlu bozukluklu 30 depresif epizottaki, 30 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada, depresif epizottaki hastalarda NO düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(42) Savaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 28 ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastadaki NO düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş.(43) Yine Yanık ve arkadaşlarının ve Savaş ve arkadaşlarının yaptığı ayrı iki çalışmada iki uçlu bozukluklu hastaların manik dönemlerinde NO düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir.(44, 45) Buna karşın Özcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NO düzeyi kontrol grubuna göre, tedavi öncesindeki iki uçlu bozukluklu hasta grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir.(46) Yine Aykut ve arkadaşlarının manik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarla yaptığı bir çalışmada NO düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir.(36)

Bolu ve arkadaşlarının, manik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarla yaptığı bir çalışmada, Yumru ve arkadaşlarının da ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluklu hastalarla yaptığı ayrı bir çalışmada TAK'nin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir.(54, 55)

Yapılan çalışmalara baktığımızda ötimik dönemde ADMA ve SDMA düzeylerini inceleyen bir çalışma yapılmamış olup, manik dönemdeki hastalarla yapılan tek bir çalışmanın sonuçlarının aksine çalışmamızda ötimik dönemdeki hasta grubunda ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşükken, SDMA düzeyleri anlamlı oranda yüksekti. NO değerleri hasta grubunda düşük, TAK yüksekken, ki bu yapılan önceki çalışmayla uyumlu bir sonuç olup, her ikisi için de kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar bulunamadı.

Bulunan düşük ADMA düzeyleri, hastaların hepsinin tedavi almasına bağlı olabileceği düşünülebilir. Araştırmamızdaki her bir hasta duygudurum dengeleyici ve/veya antipsikotik tedavi almaktaydı. Antipsikotiklerin, total antioksidan kapasiteyi güçlendirebileceği ve oksidatif stresi önlemede önemli bir işlev göreceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Klozapin, risperidon, ketiapin ve olanzapinin şizofreni hastalarında serbest radikal üretimini engellediği ve potansiyel nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir.(104) Yine duygudurum dengeleyicisi olarak kullandığımız lityum tedavisinin de antioksidan mekanizma üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.(105) Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Antipsikotiklerin de antioksidan etkisi nedeniyle hastalarda kullanılan tedavi nedeniyle ADMA düzeylerinin düşük bulunmuş olabileceği düşünüldü. Ayrıca; medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak; L-Arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır.(106-108) Hastalarımıza B12 ve folik asit düzeylerinin optimize edilmesinin de ADMA düzeylerini düşürebileceği düşünüldü.

ADMA ile ilgili yapılan araştırmalar sırasında Tip 2 PRMT'nin, simetrik dimetil argininin (SDMA) oluşumunda rol oynadığı ancak bu molekülün NOS üzerinde inhibitör etkisi olmadığı görülmüş ve patolojik olaylardaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla ötimik dönemdeki İUB hastalarda ADMA, SDMA, NO ve TAK düzeylerinin çalışılıp bunların, kognisyondaki bozulmayla ilişkisi olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmayla eğer kognitif bozulmayla bu değerler arasında bir kolerasyon bulunursa; bu biyokimyasal değerlerin ölçülerek kognitif bozukluğun derecesini öngörmek amaçlanmıştır.

Ötimik dönemdeki hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmek amacıyla, nörokognitif testler yapıp, bu değerler önce kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve sonuçlar kontrol grubuna göre anlamlıydı. Sonrasında bu sonuçların oksidatif dengeyi değerlendirmek için kullandığımız biyokimyasal markerlarla korelasyonuna bakıldı.

ADMA ve SDMA başlıca metil arjinin türevleridir. Metil arjininler proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi

sonucu oluşan türevlerdir. Bu metilasyonu protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi katalizler ve böylelikle proteinlerin içindeki arjininin guanido azotuna 1 veya 2 metil grubu aktarımı gerçekleşir. PRMT grubu enzimlerinin 2 alt grubu tanımlanmıştır (Tip1 ve Tip2). PRMT'lerin akciğerlerde fonksiyonel olduğu ve hipoksinin akciğerde PRMT 2 ekspresyonu ve akciğer ADMA konsantrasyonlarında düzenleyici olduğu gösterilmiştir.(109) Tip 1 PRMT reaksiyonu sonucu ADMA oluşurken, Tip 2 PRMT reaksiyonu sonucu SDMA oluşur. ADMA ile ilgili yapılan araştırmalar sırasında Tip 2 PRMT'nin, simetrik dimetil argininin (SDMA) oluşumunda rol oynadığı ancak bu molekülün NOS üzerinde inhibitör etkisi olmadığı görülmüş ve patolojik olaylardaki rolü tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, çalışmamızda hastalardaki artmış SDMA düzeylerinin stroop testi performanslarını düşürdüğünü saptadık. Hipoksinin PRMT 2 ekspresyonu üzerinde etkisi olduğu düşünülecek olursa, SDMA düzeylerinin artmasının ve bunun kognitif fonksiyonlardaki performans düşüklüğüyle ilişkisinin artmış oksidatif stresle ilişkili olabileceği düşünülebilir.

NO düzeylerinin Stroop 3 süresini uzattığına yönelik çıkan istatistik sonuçları değerlendirmek istediğimizde; genelde yapılan çalışmalar NO'in öğrenme ve bellek üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir ancak eksite edici amino asitlerin NOS sentezini uyardığı bunun da nöral defektlere neden olduğu ileri sürülmüştür.(110) Aspartat ve glutamat düzeylerinin özellikle ataklar esnasında yükseldiği ve bunların dendritlerin eksitotoksik bir mekanizmayla ölümüne neden olduğu bilinmektedir.(111) NO düzeyi muhtemelen ilaçların da etkisiyle hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemekle birlikte; NO düzeyine artan glutamat ve aspartatın etkisinin olabileceği düşünülecek olursa ve bunların artmasıyla birlikte dendritik eksitotoksosite göz önüne alınacak olursa kognisyonu değerlendirmede kullanılan testlerden biri olan Stroop testi performanslarındaki düşüklük beklenebilir bir göstergeç olabilir.

Soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sistemini (*dikkati sürdürme, sebatlılık,*

amaca yönelik davranışı sürdürme, enterferansa/çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme) değerlendiren WCST'deki deneğin verilen kartı istenen kategoriye uygun yerleştirdiğini ifade eden toplam doğru yanıt sayısı, Karakaş ve arkadaşlarının 1999 yılında yürüttükleri bir çalışmada özellikle kavramsallaştırma ve soyut irdelemeyi gösterdiği ifade edilmiş olup, çalışmamızda bu değerın TAK düzeyi ile pozitif korele olduğu gözlemlendi. Kognitif bozulmayla giden bir bozukluk olan Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada TAK'nin semptomların şiddeti ile önemli ölçüde ters kolere olduğu saptandığı(49) ve 2004'de psikolojik stres acaba beyinde antioksidan miktarını azaltır mı sorusuna karşılık, üniversite öğrencilerinde sınav stresine bağlı total antioksidan kapasitesinin azalmasının yanısıra lipit peroksidasyonu ve DNA oksidasyonun arttığı bildirilen(51) çalışmalar gözönünde bulundurulacak olunursa; hastalarımızdaki TAK'nin WCST'deki toplam doğru yanıt sayısı ile pozitif korele olması antioksidan sistemin frontal lob fonksiyonlarını da içeren kognitif fonksiyonlara pozitif etkisi olduğu düşünülebilir.

Literatürde farklı sonuçlar olmasına rağmen; bulunan düşük ADMA düzeyleri, hastaların hepsinin tedavi almasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerinden biri olan remisyon süresinin uzunluğu da bu sonucu etkilemiş olabilir. Birçok farklı çalışmada hastaların mani ya da depresyon döneminde olmaması çalışmaya katılmaya yeterli kriter olarak alınmasına karşın biz en az 1 yıl remisyonda olan hastaları çalışmamıza dahil ettik.

Ancak aynı hasta grubunun hem remisyon hem mani ve mümkünse depresif dönemlerini de kapsayan çalışmalar yapılabilmesi durumunda ADMA değerlerindeki değişimlerin daha objektif olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçların literatürle çok uyumlu olmamasını açıklayabilecek bir diğer neden ise hasta ve kontrol sayılarının kısıtlı olmuş olması olabilir.

6 SONUÇ

Kayıt belleği ve öğrenmeyi değerlendirmek için kullanılan Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi; çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan Digit Span Geri Testi; dil işlev sahasını değerlendirilmesi için kullanılan Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, soyutlama ve kavramsallaştırma yetisini değerlendirmek amacıyla kullandığımız Wisconsin Kart Eşleştirme Testi performanslarının ötimik dönemdeki İki Uçlu Bozukluklu hastalarda düşük olduğu saptandı. Hastaların oksidatif dengesini değerlendirmek amacıyla ölçülen SDMA değerlerinin hastalarda kontrollere göre istatistiki olarak anlamlı olarak yüksek olduğu, ADMA değerlerinin ise yine istatistiki olarak anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. ADMA değerlerinin Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi puanları (Rey4 , Rey Toplam ve Doğruyu Ayırt Etme Puanları) ile pozitif korele olduğu görüldü. SDMA değerinin stroop-1,2,5 süresi ile pozitif korele olduğu görüldü. NO değeri Stroop-3 süresi ile pozitif korele olduğu görüldü. TAK düzeyinin WCST toplam doğru sayısı puanı ile korele olduğu görüldü. ADMA/SDMA/NO/TAK değerleri arasında korelasyon bulunamadı.

İki uçlu bozukluklu hastalarda ötimik dönemde de işlevsellikteki düşmenin devam etmesinin antioksidan sistemdeki bozulma ve bununla korele olarak kognitif işlevlerde bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştü. Her ne kadar kognitif bozulma mevcut olsa bile çalışmış olduğumuz değerlerle bire bir korelasyon bulamadık. Hastalarımızın farklı tedavi protokolleriyle tedavi ediliyor olması; hasta ve kontrol sayılarının kısıtlı olmuş olması sonuçlarımızı etkileyen kısıtlıklar olarak belirtilebilir.

Kognitif bozulmanın iki uçlu bozuklukta nedenlerini araştırmak için farklı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Özellikle aynı hasta grubunun hem remisyon hem mani ve mümkünse depresif dönemlerini de kapsayan çalışmalar, sonuçların daha net değerlendirilmesi açısından faydalı olabilir.

Ek 1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

HASTA NO:

DOSYA NO:

1.ADI-SOYADI:

2.CİNSİYET:

3.YAŞI/DOĞUM TARİHİ:

4.ADRES:

5.TELEFON:

6.ÖĞRENİM DÜZEYİ: 1.OKUR-YAZAR

2.İLKÖĞRETİM

3.LİSE

5.ÜNİVERSİTE

6.DOKTORA/MASTER

7.ÇALIŞABİLİRLİK: 1.ÇALIŞIYOR/ÖĞRENCİ

2.İŞSİZ

3.ÇALIŞAMIYOR

4.EMEKLİ

5.EVHANIMI

8.MEDENİ DURUM: 1.BEKAR

2.EVLİ

3.DUL

4.BOŞANMIŞ

5.AYRI

9.ÇOCUK SAYISI(K/E):

10.SOSYOEKONOMİK DURUM: AYLIK GELİR.....

11.YAŞADIĞI YER: 1.KENT İÇİ

2.KASABA

3.KÖY

12.SOSYAL GÜVENCE: 1.VAR: TÜRÜ.....

2.YOK

13.BİRLİKTE YAŞADIĞI KİŞİLER: 1.ANNE-BABA 2.EŞ-ÇOCUK
3.1+2-4 4.KARDEŞ
5.AKRABA 6.ARKADAŞ
7.PARTNER 8.YALNIZ

14.SOSYAL DESTEKLER: 1.VAR 2.YOK 3.YETERSİZ

15.KARDEŞ SAYISI:

16.AKRABALARDA PSİKİYATRİK HASTALIK: 1.VAR 2.YOK

16.SORU VAR OLARAK KODLANDIYSA 17.SORUYLA DEVAM
EDİNİZ

17.AŞAĞIDA KODNLANMIŞ KESİNLEŞMİŞ OLAN HASTALIKLARI
AKRABALARDAKİ VARLIK DURUMUNA GÖRE İŞARETLEYİNİZ.

- 1.BAB
- 2.UPB
- 3.SİKLOTİMİ
- 4.DİSTİMİ
- 5.ŞİZOFRENİ
- 6.PANİK BOZ
- 7.ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞ
- 8.MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU
- 9.İNTİHAR GİRİŞİMİ
- 10.İNTİHAR-TAMAMLANMIŞ
- 11.OKB
- 12.YEME BOZ.
- 13.SOSYAL FOBİ
- 14.ÖZGÜL FOBİ
- 15.DİĞER.....

ANNE.....

BABA.....

KARDEŞ.....

ÇOCUĞU.....

DİĞER.....

18. AİLEDE BEDENSEL HASTALIK: 1.VAR..... 2.YOK

19. GEÇMİŞ PSİKİYATRİK ÖYKÜ: 1.YETERSİZ BİLGİ 2.YOK

3.EŞİKALTI

4.VAR.....

20. 19 DAKİLERİN HERHANGİ BİRİ NEDENİYLE İLK TEDAVİ YAŞI

21. BAB BAŞLANGIÇ YAŞI:

22. BAB TANISI ALANA DEK GEÇEN SÜRE:

23. BAB TANISIYLA İLK TEDAVİ ALMA YAŞI:

24. İLK HASTALIK DÖNEMİ: 1.MANİ 2.KARMA EPİZOT

3.HİPOMANİ

4.DEPRESYON

5.DİSTİMİ İLE BAŞLAMIS

6.SİKLOTİMİ

7.AYIRT EDİLEMEDİ

25. İLK ATAKTA ALDIĞI TEDAVİ: 1.YOK

2.İLAÇ.....

3.EKT

26. EKT ALMIŞ MI: 1.EVET

2.HAYIR

27. HASTALIĞIN ORTAYA ÇIKIŞINDA YAŞAM OLAYI ETKİSİ VAR MI?

28.POSTPARTUM ÖZELLİK: 1.VAR 2.YOK
3.YETERSİZ BİLGİ

29.EPİZOT SAYISI: MANİ: KARMA: HİPOMANİ:
DEPRESYON: TOPLAM:

30.TOPLAM HASTANEYE YATIŞ SAYISI VE
SÜRELERİ:...../.....

31.MEVSİMSEL ÖZELLİK: 1.VAR 2.YOK
3.YETERSİZ BİLGİ ORAN%

32.İNTİHAR GİRİŞİMİ : 1.VAR:SAYISI.....BİÇİMİ.....
2.YOK

33.ORTALAMA İGD:

34.KÖTÜYE KULLANIM/TRAVMA: 1.VAR(tür-şiddet-
tarih)..... 2.YOK 3.BİLİNMIYOR

35.ÇOCUKLUK ÖYKÜSÜ(DSM): 1.YETERSİZ BİLGİ 2.YOK
3.EŞİKALTI 4.VAR.....

36.DOĞUM: 1.NORMAL 2.MÜDAHALELİ
3.SEZARYAN 4.BİLİNMIYOR

37.DOĞUMDA: 1.NORMAL 2.MORARMA 3.SARILIK
4.BİLİNMIYOR

38.FEBRİL KONVULSİYON: 1.VAR 2.YOK 3.BİLİNMIYOR

39.BEDENSEL HASTALIK

AMELİYAT:1.VAR..... 2.YOK

3.BİLİNMIYOR



7 KAYNAKLAR

1. Böger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atherosclerosis Supplements*. 2003;4(4):1-3.
2. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme, NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(17):10205-9.
3. Leone A, Moncada S, Vallance P, Calver A, Collier J. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *The Lancet*. 1992;339(8793):572-5.
4. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(6):1023-30.
5. Tran CTL, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements*. 2003;4(4):33-40.
6. Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neuroscience letters*. 1996;215(3):209-11.
7. Erdem S, Ünlü A. Asimetrik Dimetilarjinin Ve Klinik Önemi. *Selçuk Tıp Derg*. 2009;25(2):107-15.
8. Araujo Dos Reis E, Silva De Oliveira L, Lazzaron Lamers M, Netto CA, Terezinha De Souza Wyse A. Arginine administration inhibits hippocampal Na⁺, K⁺-ATPase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Brain research*. 2002;951(2):151-7.
9. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. 1988.
10. Essizoglu A, Yıldırım EA. Ruhsal bozuklukların psikobiyolojisinde nitrik oksit. *Dicle Tıp Dergisi*. 2009;36(1):67-74.
11. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1990;280(1):1-8.

12. Packer JE, Slater T, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. 1979.
13. Stocker R, Weidemann MJ, Hunt NH. Possible mechanisms responsible for the increased ascorbic acid content of Plasmodium vinckei-infected mouse erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1986;881(3):391-7.
14. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environmental health perspectives*. 1994;102(Suppl 10):5-12.
15. Davies KJA, editor *Oxidative stress: the paradox of aerobic life*. Biochemical Society Symposia; 1995: PORTLAND PRESS-LONDON.
16. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(3):697-702.
17. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici Ö, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):27-32.
18. HM. KSK. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. : *Klinik Psikiyatri*.; 2000. 215-27 p.
19. MM M. Davranışsal ve Konnitif Nörolojinin İlkeleri 2. baskı (Çev.Ed.Gürvit İH). *Yelkovan Yayınlar, İstanbul*, 2004.s.260-293. *Yelkovan Yayınlar, İstanbul* 2004. 260-93 p.
20. Coşkun A. Skinner ile Tolman Kuramlarının Karşılaştırılması ve Bu Kuramlar Doğrultusunda Kurulan Bir Okul. *Behaviorism*.30(3).
21. Fossati P, Ergis A-M, Allilaire J-F. Problem-solving abilities in unipolar depressed patients: comparison of performance on the modified version of the Wisconsin and the California sorting tests. *Psychiatry research*. 2001;104(2):145-56.
22. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*. 1996;37(1):51-87.
23. Elliott R. Executive functions and their disorders *Imaging in clinical neuroscience*. *British Medical Bulletin*. 2003;65(1):49-59.

24. Chan RCK, Shum D, Toulopoulou T, Chen EYH. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology*. 2008;23(2):201-16.
25. Miller BL, Cummings JL. *The human frontal lobes: Functions and disorders*: Guilford Press; 2007.
26. Mesulam MM. *Principles of behavioral and cognitive neurology*: Oxford University Press; 2000.
27. Karakaş S, Irak M, Bekçi B. Sağlıklı insanda bilgi işleme süreçleri: Biliş ve üst-biliş. *Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler içinde*, S Karakaş, C İrkeç, N Yüksel (ed) Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, s: 31. 2003;53.
28. Murat K. Görsel-Uzaysal Yeteneklerin Bileşenleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002;5(2):120-5.
29. Rizzolatti G, Berti A. Neglect as a neural representation deficit. *Revue Neurologique*. 1989;146(10):626-34.
30. Eysenck MW. *Principles of cognitive psychology*: Psychology Press; 2001.
31. HS. A. Duygudurum Bozuklukları Tarihsel Gelişimi ve Tanıtımı. İç: Sadock BJ, Sadock VA. . *Psychiatry CTo*, editor. Ankara:Güneş Kitabevi2007.
32. Celik C, Cayci T, Ozdemir B, Akgul EO, Zincir S, Balikci A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations in patients with first and multiple episode schizophrenia. *Psychiatry research*. 2011;190(2):177-80.
33. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2003;28(4):288.
34. Selley ML. Increased asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *Journal of affective disorders*. 2004;80(2):249-56.
35. Zincir S. İlk atak şizofreni hastalarında tedaviye yanıt ile plazma asimetric dimetilarginin düzeyleri arasındaki ilişki. *Uzmanlık tezi Ankara, Gülhane Askeri Tıp Akademisi*. 2012.
36. Aykut DS, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan C. Nitric oxide and asymmetrical dimethylarginine levels in acute mania. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2012;22(1):10-6.

37. Zhang J SS. Nitric oxide in nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:213-233.
38. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroğlu SS, Herken H, et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 2003;47(2):61-5.
39. Herken H, Uz E, Özyurt H, Akyol Ö. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2001;52(3):289-90.
40. Das I KN, Puri BK ve ark. Elevated plasma calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:375-380.
41. Baba H, Suzuki T, Arai H, Emson PC. Expression of nNOS and soluble guanylate cyclase in schizophrenic brain. *Neuroreport*. 2004;15(4):677-80.
42. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of affective disorders*. 2008;107(1):89-94.
43. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2006;7(1):51-5.
44. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H, et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2004;254(1):43-7.
45. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45(2):57-61.
46. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *International clinical psychopharmacology*. 2004;19(2):89-95.
47. Halliwell B. Radicales libres, antioxidantes y enfermedad humana: curiosidad, causa o consecuencia. *Lancet [edición española]*. 1994;26:109-13.

48. Ferrari CKB. Free radicals, lipid peroxidation and antioxidants in apoptosis: implications in cancer, cardiovascular and neurological diseases. *Biologia-bratislava*. 2000;55(6):581-90.
49. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1998;32(1):1-8.
50. Schneider RH, Nidich SI, Salerno JW, Sharma HM, Robinson CE, Nidich RJ, et al. Lower lipid peroxide levels in practitioners of the Transcendental Meditation program. *Psychosomatic Medicine*. 1998;60(1):38-41.
51. Sivonova M, Zitnanová I, Hlincíková L, Škodáček I, Trebatická J, Ďuracková Z. Oxidative stress in university students during examinations. *Stress: the International Journal on the Biology of Stress*. 2004;7(3):183-8.
52. Sofic E, Rustembegovic A, Kroyer G, Cao G. Serum antioxidant capacity in neurological, psychiatric, renal diseases and cardiomyopathy. *Journal of neural transmission*. 2002;109(5-6):711-9.
53. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16(4):200-3.
54. Bolu A, Aydemir E, Akarsu S, Zincir SB, Kurt YG, Erdem M, et al., editors. *The Relationship Between Antioxidant Capacity and Attack Properties in Bipolar Disorder Patients*. 5th International Congress on Psychopharmacology Özet Kitabı, Ekim; 2013.
55. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(6):1070-4.
56. Zubieta J-K, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry research*. 2001;102(1):9-20.
57. 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. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
58. Bonnin CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar

euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of affective disorders*. 2010;121(1):156-60.

59. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(3):246-51.

60. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological medicine*. 2000;30(05):1025-36.

61. Cavanagh JTO, Van Beck M, Muir W, Blackwood DHR. Case—control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *The British Journal of Psychiatry*. 2002;180(4):320-6.

62. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2002;180(4):313-9.

63. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(1):41-6.

64. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2008;109(1):149-56.

65. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*. 2008;38(06):771-85.

66. Herken H, Tiftik AM, Kaya N, Hal S, Dağlar C, Gederet Y. Bilişsel Değişiklikler ile Serbest Radikal ve Oksidatif Savunma Mekanizmaları Arasındaki İlişki. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*: 1999;12:16-22.

67. Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner MF ve ark. Bilişsel durum değişiklikleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996(1):46-52.

68. De Deyn PP, Hiramatsu M, Borggreve F, Goeman J, D'Hooge R, Saerens J, et al. Superoxide dismutase activity in cerebrospinal fluid of patients with dementia and some other neurological disorders. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 1998;12(1):26-32.

69. Ihara Y, Hayabara T, Sasaki K, Fujisawa Y, Kawada R, Yamamoto T, et al. Free radicals and superoxide dismutase in blood of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*. 1997;153(1):76-81.
70. Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophrenia research*. 1996;19(1):1-17.
71. Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. 1997.
72. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13(2):107-14.
73. Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ, Riley SA, Shaw SP, Snaith RP. A comparison of depression rating scales. *The British Journal of Psychiatry*. 1982;141(1):45-9.
74. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
75. Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara. 1995.
76. Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi. 1997.
77. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary: Oxford University Press; 2006.
78. Libon DJ, Glosser G, Malamut BL, Kaplan E, Goldberg E, Swenson R, et al. Age, executive functions, and visuospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology*. 1994;8(1):38.
79. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri*. 2000;3(4):215-27.
80. Karakas S, Yalin A, Irak M, Erzenin ÖU. Digit span changes from puberty to old age under different levels of education. *Developmental neuropsychology*. 2002;22(2):423-53.

81. Bekci B, Baran Z, Ozkan A, Karakas S, editors. Does the computerized and conventional presentation of neuropsychological tests represent similar cognitive processes. *International journal of psychophysiology*; 2006: Elsevier Science Bv Po Box 211, 1000 Ae Amsterdam, Netherlands.
82. Williams JBW. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(8):742-7.
83. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2009;11(5):453-73.
84. 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. *Journal of affective disorders*. 2009;116(1):37-42.
85. 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. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
86. Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(10):1280-7.
87. Robinson LJ, Nicol Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar disorders*. 2006;8(2):103-16.
88. 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. *Journal of affective disorders*. 2007;101(1):201-9.
89. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration? *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18(10):717-22.

90. Bonnin C, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa A, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of affective disorders*. 2010;121(1):156-60.
91. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(3):254-9.
92. Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, et al. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of affective disorders*. 2010;123(1):264-9.
93. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Littre MP, Galinowski A, Loo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1995;19(3):479-93.
94. Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier I, Young A, et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;120(6):456-63.
95. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(04):441-5.
96. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello MP. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(9).
97. Meltzer HL. Is there a specific membrane defect in bipolar disorders? *Biological psychiatry*. 1991;30(11):1071-4.
98. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
99. Clarke S. Protein methylation. *Current opinion in cell biology*. 1993;5(6):977-83.
100. McBride AE, SPSotAPmaacoaC. State of the Arg: Protein methylation at arginine comes of age. *Cell* 2001;106:5–8).

101. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(2):186-202.
102. Bajaj JS, Ahluwalia V, Wade JB, Sanyal AJ, White MB, Noble NA, et al. Asymmetric dimethylarginine is strongly associated with cognitive dysfunction and brain MR spectroscopic abnormalities in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):38-44.
103. Canpolat S. Relationship of asymmetrical dimethylarginine, nitric oxide and cognitive functions during attack in patients with major depressive disorder.
104. Kurt E, Emül Hm, Oral Et. Atipik Antipsikotikler Antioksidan Sistemi Güçlendiriyor Mu? *Düşünen Adam*. 2008;21(1-4):38-44.
105. Üstdal Km, Haspaylan H, Saraymen R, Kılıç E. Lityum Tedavisi Gören Ve Görmeyen Bipolar Affektif Bozukluk Tanısı Konulmuş Hastaların Eritrositlerinde Süperoksit Dismutaz Ve Katalaz Düzeylerinin İncelenmesi* Investigation of Erythrocyte SOD and CAT Levels of Patients with Bipolar Affective Disorder Treated with or Without Lithium. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal of Health Sciences)* 2004;13(1):16-20.
106. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):325-33.
107. Achan V, Ho H, Heeschen C, Stuehlinger M, Jang J, Kimoto M, et al. ADMA regulates angiogenesis: genetic and metabolic evidence. *Vascular Medicine*. 2005;10(1):7-14.
108. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Jama*. 2002;287(11):1420-6.
109. Yildirim AO, Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska KE, Weissmann N, Grimminger F, et al. Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia: role of protein arginine methyltransferases. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2006;35(4):436-43.
110. Dawson VL. Nitric oxide: role in neurotoxicity. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 1995;22(4):305-8.

111. Stahl SM, Taneli B. Temel psikofarmakoloji. Nörobilimsel temeli ve pratik uygulamaları. Çev Ed B Taneli, Y Taneli) Yelkovan Yayıncılık, İstanbul. 2003.

