

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİPOLAR AFEKTİF BOZUKLUK TANISI OLAN VE BİPOLAR BOZUKLUK İÇİN
YÜKSEK RİSKLİ GRUPTAKİ ERGENLERİN NÖROPSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih Nuri KARAKURT

SAMSUN

2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİPOLAR AFEKTİF BOZUKLUK TANISI OLAN VE BİPOLAR BOZUKLUK İÇİN
YÜKSEK RİSKLİ GRUPTAKİ ERGENLERİN NÖROPSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih Nuri KARAKURT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. M. Z. Koray KARABEKİROĞLU

SAMSUN

2011

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince önerileri ve desteğini esirgemeyen ve her zaman yol gösteren anabilim dalı başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Koray KARABEKİROĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden her zaman yararlandığım, her konuda desteğini yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Seher AKBAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim son iki yılında çalışma şansı bulduğum, bilgi, deneyim ve ilgisini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE'ye,

Olguların psikometri değerlendirmesinde katkılarından dolayı Uzm. Psk. Tülay KESKİN ÇALIK ve Psk. Arzu AKER'e,

Psikiyatri rotasyonum sırasında tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Rıfat ŞAHİN, Prof. Dr. Ali Cezmi ARIK, Prof. Dr. Hatice GÜZ, Doç. Dr. Ömer BÖKE, Yrd. Doç. Dr. Gökhan SARISOY ve Yrd. Doç. Dr. Ozan PAZVANTOĞLU'na,

Çocuk Nörolojisi Rotasyonum sırasında ilgi ve alakalarını eksik etmeyen değerli hocalarım Prof. Haydar Ali TAŞDEMİR, Doç. Dr. Ömer Faruk AYDIN ve Doç. Dr. Hamit ÖZYÜREK'e

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, tez çalışmam sırasında olgu bulmama yardımcı olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI KAVRAMI.....	3
2.2. TARİHÇE.....	4
2.3. TANIMLAMA VE DEĞERLENDİRME.....	5
2.3.1. Major Depresif Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri.....	5
2.3.2. Manik Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri.....	7
2.3.3. Karma Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri.....	7
2.3.4 Hipomanik Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri.....	8
2.3.5. DSM-IV-TR'ye göre Bipolar Bozukluk Tanı Kriterleri.....	8
2.3.6. Juvenil Mani Klinik Fenotiplerin Tanı Kriterleri.....	9
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	10
2.5. KLİNİK GÖRÜNÜM.....	11
2.6. KLİNİK GİDİŞ.....	15
2.7. AYIRICI VE EŞ TANILAR.....	16
2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB).....	16
2.7.2. Davranım Bozukluğu (DB).....	17
2.7.3. Madde Kötüye Kullanımı	17
2.7.4. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB).....	18

2.7.5. Şizofreni.....	18
2.7.6. Anksiyete Bozuklukları.....	18
2.8. ETYOLOJİ.....	18
2.8.1. Genetik Faktörler.....	18
2.8.1.1. İkiz, Evlat Edinme ve Aile Çalışmaları.....	19
2.8.1.2. Moleküler Genetik Çalışmalar.....	20
2.8.2. Nörotransmitter Kuramları.....	21
2.8.3. Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	22
2.8.3.1. Yapısal Magnetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları.....	22
2.8.3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları...	25
2.8.4. Psikososyal Etkenler.....	25
2.8.5. Psikodinamik Etkenler.....	26
2.8.6. Emosyonel Regülasyon ve BAB Patofizyolojisi.....	27
2.8.7. Tutuşma Fenomeni.....	30
2.9. BİPOLAR BOZUKLUK VE BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	32
2.9.1. Bilişsel işlevlerin Nörobiyolojik Temelleri.....	32
2.9.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler.....	33
2.10. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	40
2.10.1. Somatik Tedaviler.....	40
2.10.1.1. Duygudurum Düzenleyiciler.....	40
2.10.1.2. Atipik Antipsikotikler.....	42
2.10.1.3. Antidepresanlar.....	43
2.10.2. Psikososyal Tedaviler.....	44
2.11. AMAÇ	45
2.12. HİPOTEZ.....	45
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	46
3.1.ÖRNEKLEM GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	46
3.1.1 Hasta Grubunun Oluşturulması.....	46

3.1.2. Risk Grubunun Oluşturulması.....	47
3.1.3. Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	48
3.2. ÇALIşMA DESENİ.....	49
3.3. ARAÇLAR.....	49
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	49
3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve şizofreni Görüşme Çizelgesi – şimdi ve Yaşam Boyu şekli (ÇDşG – şY).....	50
3.3.3. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ).....	51
3.3.4. Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba Formu (YMDÖ-ABF).....	51
3.3.5. 11-18 Yaş Gençler için Kendini Değerlendirme Formu (GKDF).....	51
3.3.6. Conner’s Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-48).....	52
3.3.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET).....	52
3.3.8. Stroop Renk Kelime Karıştırma Testi.....	54
3.3.9. Sürekli Performans Testi (SPT).....	56
3.3.10. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) ve Wechsler Erişkinler için Zekâ Ölçeği- Yeniden gözden geçirilmiş formu (WEZÖ).....	56
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	57
4. BULGULAR.....	58
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	58
4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	59
4.2.1. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	59
4.2.2. Hasta Grubunun Semptom Dağılımı.....	61
4.2.3. Hasta ve Risk Grubunun Ektanı Dağılımları.....	61
4.3. UYGULANAN ÖLÇEKLERE AİT PUANLAR.....	62
4.3.1. Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Anababa Formu (YMDÖ-ABF) ve Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) Değerleri.....	62
4.3.2. Conner’s Anababa Değerlendirme Ölçeği (CADÖ-48) Değerleri.....	63

4.3.3. Gençler İçin Kendini Değerlendirme Ölçeği (GKDF) Davranış Puanlarına Ait Değerler.....	64
4.4. UYGULANAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLERE AİT BULGULAR.....	65
4.4.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Puanları.....	65
4.4.2. Stroop Testi Puanları.....	67
4.4.3. Sürekli Performans Testi (SPT) Puanları.....	67
4.5. İLERİ ANALİZLER.....	68
4.5.1. Zekâ Puan Farkının Kontrol Edilmesi.....	68
4.5.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun Nöropsikolojik Süreçlere Etkisi.....	70
5.TARTIŞMA.....	78
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	78
5.2. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	78
5.2.1. Hasta Grubun Klinik Özellikleri.....	78
5.2.2. Hasta Grubun Semptom Dağılımı.....	79
5.2.3. Hasta ve Risk Grubunun Ek tanı Dağılımları.....	80
5.3. UYGULANAN ÖLÇEKLERE AİT PUANLAR.....	82
5.4. UYGULANAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLERE AİT BULGULAR.....	86
5.5. İLERİ ANALİZLER.....	91
5.5.1. Zekâ Puan Farkının Kontrol Edilmesi.....	91
5.5.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun Nöropsikolojik Süreçlere Etkisi.....	92
5.6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	93
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	94
7. KAYNAKLAR.....	95
8. EKLER.....	113

KISALTMALAR DİZİNİ

5HT2: Serotonin

ASK: Anterior Singulat Korteks

BAB: Bipolar Afektif Bozukluk

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BTA: Başka Türlü Adlandırılmayan

c AMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CADÖ-48: Conner's Aile Değerlendirme Formu

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği

ÇDŞG-ŞY: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi
– Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli

ÇDKL: Çocuk Davranış Kontrol Listesi

DB: Davranım Bozukluğu

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFK: Dorsalateral Prefrontal Korteks

f MRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GABA: Gama-Amino Bütirik Asit

GAD1: Glutamik Asit Dekarboksilaz

GKDF: Gençler için Kendini Değerlendirme Formu

HA: Hipomanik Atak

KA: Karma Atak

KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

MA: Manik Atak

MDA: Major Depresif Atak

MHPG: 3-Metoksi-4-Hidroksifenilglükol

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NE: Norepinefrin
OFK: Orbitofrontal Korteks
PFK: Prefrontal Korteks
SPSS®: Statistical Program for Social Sciences
SPT: Sürekli Performans Testi
SSGİ: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
ŞDDDB: Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu
TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VMA: Vanilmandelik Asit
WÇZÖ: Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği
WEZÖ: Wechsler Erişkinler için Zekâ Ölçeği
WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi
YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği
YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu

TABLolar DİZİNİ

TABLO	SAYFA
Tablo 1: Çocukluk Çağı Bipolar Bozukluk Çalışmalarının Metaanalizinde Mani Semptomları	13
Tablo 2: Bipolar Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Yürütücü Fonksiyonlar ve Dikkat Süreçlerini İnceleyen Çalışmalar	37
Tablo 3: Stroop Testi Görevleri	55
Tablo 4: Karşılaştırmalı Grupların Sosyodemografik Özellikleri	59
Tablo 5: Hasta Grubun Klinik Özellikleri	60
Tablo 6: Hasta Olguların Bipolar Bozuklukla İlişkili Semptom Dağılımı	61
Tablo 7: Hasta ve Risk Gruplarının Ek Tanı Dağılımları	62
Tablo 8: Gruplarının ÇDDÖ ve YMDÖ-ABF Puanlarının Karşılaştırılması	63
Tablo 9: Gruplarının CADÖ-48 Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	63
Tablo 10: Gruplarının GKDF Alt Ölçek Davranış Puanlarının Karşılaştırılması	65
Tablo 11: Gruplarının WKET Altboyut Puanlarının Karşılaştırılması	66
Tablo 12: Gruplarının Stroop Testi Puanlarının Karşılaştırılması	67
Tablo 13: Gruplarının Sürekli Performans Testi Puanlarının Karşılaştırılması	68
Tablo 14: Zekâ Puanları Kontrol Edildiğinde Gruplar Arası Test Puanları Karşılaştırması	69
Tablo 15: Toplam Tepki Sayısı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama Standart Sapma ve İnterkorelasyonları	72

TABLO	SAYFA
Tablo 16: Toplam Tepki Sayısı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi	72
Tablo 17: Perseravatif Olmayan Tepki Sayısı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama Standart Sapma ve İnterkorelasyonları	73
Tablo 18: Perseravatif Olmayan Tepki Sayısı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi	73
Tablo 19: Stroop 1 Süre Puanı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama Standart Sapma ve İnterkorelasyonları	74
Tablo 20: Stroop 1 Süre Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi	74
Tablo 21: SPT Atlama Sayısı Puanı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama, Standart Sapma ve İnterkolasyonları	75
Tablo 22: SPT Atlama Sayısı Puanı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi	75
Tablo 23: Doğru Tepki Sayısı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama Standart Sapma ve İnterkorelasyonları	76
Tablo 24: Doğru Tepki Sayısı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi	76
Tablo 25: Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama, Standart Sapma ve İnterkorelasyonları	77
Tablo 26: Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 1: Değerlik ve Uyarılmışlık ile Karakterize Tanılar	27
Şekil 2: Emosyonel Regülasyonun Basamakları	28
Şekil 3: Hasta ve Risk Grupları ile DEHB Eş Tanısı Olan ve Olmayan Grupların Ortak Nöropsikolojik Test Farklılıkları	71

ÖZET

Amaç: Bipolar Afektif Bozukluk (BAB) ile ilgili olarak ailesel geçiş ve bozuklukla ilişkili özgül nöropsikolojik sorunlara yönelik kanıtlar son yıllarda artmaktadır. Bu çalışmanın amacı ergenlik dönemi BAB'deki klinik ve nöropsikolojik özellikleri belirlemek ve ailesel açıdan BAB için yüksek riskli ergenlerin klinik ve nöropsikolojik özelliklerini inceleyerek bu bozukluk için geçerli erken dönem belirteçleri ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışmaya yaşları 12-18 arası olan 25 BAB olgusu (hasta grubu), ebeveyni ya da kardeşlerinde BAB tanısı olan ancak kendisinde herhangi bir duygudurum bozukluğu olmayan 25 ergen (riskli grup) ve sağlıklı 25 ergen (kontrol grubu) alınmıştır. Her bir katılımcıya; nöropsikolojik profillerini belirlemek amacı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi ve Sürekli Performans Testi (SPT) uygulanmış, klinik ve davranışsal profillerini değerlendirmek için Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ), Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu (YMDÖ-ABF), 11-18 Yaş Gençler için Kendini Değerlendirme Formu (GKDF) ve Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-48) verilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızdaki WKET, Stroop Testi ve SPT sonuçları ışığında BAB olan ergenlerin sağlıklı kontrollere göre yürütücü işlevler ve dikkat fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı daha kötü performans gösterdiği saptanırken, BAB için ailesel risk taşıyan ergenlerde herhangi bir fark saptanmamıştır. Bunun yanında hem BAB olan ergenler hem de BAB için riskli ergenler sağlıklı kontrollere göre daha fazla klinik ve davranışsal sorun bildirmişlerdir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda BAB için risk taşıyan ergenlerde davranışsal ve klinik sorun alanlarının aksine dikkat ve yürütücü fonksiyonlarında bozulma gösterilmemiştir. Bulgularımız özellikle hastalığın kendisinin dikkat ve yürütücü fonksiyonları bozduğu, ailesel olarak BAB için riskli olma ile bazı davranışsal sorunların ilişkili olduğu görülmesine karşın dikkat ve yürütücü fonksiyonlarla ilişki olmadığını göstermiştir. Geniş katılımcı sayısı ve nöropsikolojik test profilleri ile yapılacak takip ve görüntüleme çalışmaları, BAB için genetik risk taşıyan bireylerin nöropsikolojik profillerini daha iyi ortaya koyarken biyolojik ve psikometrik bozulmanın nerede ve nasıl başladığı ile ilgili daha açıklayıcı bilgiler sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Afektif Bozukluk, Nöropsikoloji, Ergen.

ABSTRACT

Purpose: In recent years, there is a growing evidence on association between Bipolar Affective Disorder (BAD) and specific neuropsychological impairment and familial transmission of Bipolar Affective Disorder (BAD). The aim of this study was to determine clinical and neuropsychological features associated with BAD in adolescence and assessing clinical and neuropsychological parameters of the high-risk adolescents in terms of familial transmission of BAD and to determine probable early markers for the disorder.

Method: The study includes 12-18 year-old 25 cases diagnosed with BAD (study group), 25 adolescents whose parent or sister/brother previously diagnosed with BAD and the adolescent had no mood disorder (risk group) and typically growing 25 adolescents (control group). In order to determine the neuropsychological profiles, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test, and Continuous Performance Test (CPT) were performed; to evaluate the clinical and behavioral profiles, Children's Depression Inventory (CDI), Parent-Young Mania Rating Scale (P-YMRS), The Youth Self-Report (YSR), and the Conners' Parent Rating Scale (CPRS-48) were given to each participant.

Findings: According to results, when compared with healthy controls, adolescents with BAD showed statistically significant worse performance in WCST, Stroop Test and CPT in terms of executive and attention functions, whereas there was no difference with risk group. In addition, adolescents in both study and risk groups reported significantly more clinical and behavioral problems compared to control cases.

Conclusion: The results of this study were in favor of more behavioural and clinical problems in adolescents with a familial risk for the BAD, and not in favor of attention and executive function impairments compared to control subjects. Our findings suggest that; disorder itself may be associated with attention and executive function impairments, while the familial risk for BAD may be associated with some behavioural problems. Follow-up and neuroimaging studies conducted with large number of participants and neuropsychological test profiles may exhibit more explanatory information about neuropsychological profiles of individuals with genetic risk for BAD, and it may provide descriptive information about where and how the biological and psychometric deterioration initiate.

Key Words: Bipolar Affective Disorder, Neuropsychology, Adolescent

1.GİRİŞ

Bipolar Afektif Bozukluk (BAB), alevlenmeler ve yatışmalarla seyreden kronik bir hastalıktır. Çocuk ve ergenlerde görece seyrek tanı konmasına karşın son yıllarda bu tanıyı alan çocuk ve ergenlerin sayısı artmaktadır (1). Erişkin dönemde BAB tanısı olanların %30-%40 oranında ilk epizotlarını ergenlik döneminde geçirdiği bilinmektedir (2). Yapılan çalışmalarda, BAB'nin çocuklarda ve yetişkinlerdeki görülme sıklıklarının oldukça farklı olduğu görülmektedir. BAB tip 1 erişkinlerdeki prevalansı %1,2-%1,6 arasında iken ergenlerde %0,1 ve BAB tip 2 görülme sıklığı erişkinlerde %4 iken ergenlerde %1 olarak bildirilmektedir (3).

Nöropsikiyatrik hastalıkların nedenlerini araştırmak için son yıllarda genetik çalışmalar daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Genetik etmenlerin önemli olduğu bu erken başlangıçlı BAB grubunun genetik olarak homojenite içeren bir grup olarak ele alınabileceği üzerinde durulmaktadır (4). Erken başlangıçlı BAB hastalarının incelendiği ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde %40-97 arasında birliktelik gözlenirken, dizigot ikizlerde %14 oranında birliktelik saptanmıştır (5). BAB ile ilişkili olarak COMT, DAT ve HRT4 gibi genler ön plana çıkmaktadır (6). Ayrıca BAB tanısı olan annelerin çocuklarında kontrol gruplarına göre daha fazla psikopatoloji saptanmış, eşlik eden psikiyatrik tanımlar arasında duygudurum bozuklukları ve yıkıcı davranım bozuklukları en sık görülen tanımlar olarak belirlenmiştir (7,8).

Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak açık şekilde klinik görünüme yol açmayan özelliklere endofenotip denmektedir. Başka bir deyişle, endofenotipler kompleks bir hastalığın bir parçası olabilecek genetik olarak tanımlanmış fenotiplerdir. Endofenotipler hastalıktan etkilenmemiş aile üyelerinde genel topluma göre daha yüksek oranda gözlenir ve hastalık durumundan bağımsızdırlar (9). Endofenotipler biyokimyasal, endokrinolojik, nörofizyolojik, nöroanatomik, nörobilişsel olabilirler. Pek çok durumda açık bir klinik belirti ve bulgu oluşturmadıkları için dışarıdan gözlenemezler, kesin olarak saptanabilmeleri için özgül yöntemler gereklidir (10).

Nörobilişsel fonksiyonlar, endofenotip olarak BAB tanısı olan hastalarda hastalıktan etkilenmemiş akrabalarda incelenmiştir (11). Bunlar arasında özellikle araştırılan-

lar “sürdürülen dikkatte” bozukluklar, “yürütücü işlevlerde” bozukluk ve “sözel hafıza” alanlarında bozulmalardır (12-14). Az sayıdaki çalışma çocuk ve ergenlerdeki BAB ile nörobilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Bu çalışmalarda BAB tanısı olan ergenlerde yürütücü fonksiyonlar arasında, “çalışma belleği”, “dikkat” (15,16), “sözel öğrenme” ve “uzun süreli bellek” bozuklukları (17,18) ve “düşük zekâ puanları” (19) saptanmıştır. KYTE ve arkadaşları 2006 yılında yayınladığı bir derlemede çocuk, ergen ve erişkin BAB’de nöropsikolojik olarak büyük benzerlikler olduğunu öne sürmektedir (20).

Sonuç olarak bu çalışmanın amacı nörofizyolojisi ve nöropsikolojisi yeterince ortaya konamamış olan ergenlik dönemi BAB’deki klinik ve nöropsikolojik özelliklerini belirlemek ve ailesel açıdan BAB için yüksek riskli ergenlerin klinik ve nöropsikolojik özelliklerini inceleyerek bu hastalık için geçerli erken dönem belirteçleri ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI KAVRAMI

Bipolar Afektif Bozukluğu (BAB) tanımlamak için duygulanım (*affekt*), duygudurum (*emotion*) ve duygudurum (*mood*) kavramlarını incelemek gerekir.

Duygulanım: Bir fikir ya da zihinsel sunuma eşlik eden duygu tonu olarak tanımlanır. (21)

Duygudurum: Duyguların bilinçli olarak kavranması ve onların nesnel gösterileri anlamındadır (21).

Duygudurum: Tüm psişik yaşamı kapsayabilecek bir şiddet, yaygınlık ve kalıcılığa ulaşmış duygudurumu anlatır. (22)

İnsanlarda dört patolojik duygudurum tipi tanımlanabilmektedir: Depresif, öforik, iritabl/kızgın ve anksiyeteli;

Depresif Duygudurum: Bireyin kendisini daha az enerjik, daha az umutlu, daha az yeterli hissetmesi halidir.

Öforik Duygudurum: Bireyin kendisini enerjik, neşeli, ekstazik hissettiği ruh halidir.

İritabl /Kızgın Duygudurum: Kızdırılabilme ve öfke çıkartabilme eşliğinin düştüğü bir duygudurumdur. Kolaylıkla parlama, çabuk tepki verme durumudur.

Anksiyöz Duygudurum: Disfori duygusu ve gerginliğin somatik belirtilerinin eşliğinde, gelecekte olabilecek kötü şeyler ya da tehlikeyle ilgili endişeli bir beklenti içinde olma durumudur (23).

Yaşam olaylarından etkilenme derecesi bireyden bireye ve aynı bireyde farklı zamanlarda değişkenlik gösterir. Kişi duygudurum ve duygulanımını az ya da çok kontrol edebilir. Duygudurum bozuklukları ise bu kontrolün kaybı ve bozulması ile karakterizedir. Bu durumda karşılaştırmada birinci ölçüt bireyin, kendi normal, yani o zamana kadar ki davranış çizgisi olmalıdır. İkinci ölçüt o kişinin işlevselliğini ne kadar bozduğudur (21).

2.2. TARİHÇE

Mani ve depresyonun varlığı antik çağlara kadar dayanmaktadır. Yunan ve Latin yapıtlarında ağır depresyon ve taşkınlık nöbetleri geçiren kişiler tanımlanmıştır. Homeros, İlyada destanında Yunanaca’da öfke ve gazap anlamına gelen “mani” sözcüğünü kullanmıştır. Milattan Önce (M.Ö.) 450’li yıllarda; “umutsuzluk, keder, sinirlilik ve yememe” şeklindeki klinik görünüm için Hipokrat, “melankoli” terimini kullanmıştır. Eski Yunan kaynaklarında taşkın duygudurumla giden tablolar tanımlanmıştır. Milattan sonra (M.S.) birinci yüzyılda Soranus, taşkın duygudurumla giden tabloların melankoliyle bağlantısına dikkat çekmiştir (24). Daha sonra Kapadokyalı Areatus (M.S. yaklaşık 150) melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu gözlemlemiş ve aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını söylemiştir (25). İlk kez W. Griesinger tarafından dönemsel hastalık kavramı gündeme getirilmiştir (26).

1854 yılında Jules Falret, bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı olarak kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bu hastalıklara “Folie Circulaire” adını vermiştir. Aynı yıllarda Baillarger aynı durumu tanımlamak için “iki şekilli delilik” terimini kullanmıştır. Kraepelin 1895 yılında manik depresif hastalığı ilk tanımlayan kişidir (24). Bleuler; 1930’larda depresif ve manik dönemlerle giden bu hastalığı “afektif bozukluklar” olarak adlandırmıştır. 1938 yılında elektrokonvulzif sağıaltımın bulunması ve depresyon üzerine olumlu etkisi, kafa travmaları sonrası mani ve depresyon benzeri tabloların gözlenmesi, dikkatleri bu hastalardaki subkortikal düzensizliğin önemine çekmiştir. Daha sonraki yıllarda nöroleptiklerin, antidepresif ilaçların ve ardından lityumun kullanıma girmesi; bu hastalıklarda birçok biyokimyasal kuramın öne sürülmesine neden olmuştur (26).

Çocukluk çağında BAB olguları, 20. yüzyıl başlarında, birçok dönemin önemli psikiyatristleri tarafından bildirilmiştir. Esquirol (1845), Kraepelin (1921), Kâsenin (1931) ve Bleuler (1934) bunlardan bazılarıdır. Kraepelin’e göre BAB çocuklarda nadirdir fakat insidansı ergenlerde artmaktadır (27). Antony ve Scott çocukluk çağında manik epizod tanısı koymak için çok katı ölçütleri geliştirip uygulamışlardır. Yapmış oldukları çalışmada mani olarak bilinen 60 çocuk gözden geçirilmiş ve yalnızca 3 çocuk kendi ölçütlerine göre mani olarak tanımlamışlardır (28). 1976’da çocuk nörologları

olan Weinberg ve Brumberck, çocuklarda mani ölçütlerini yeniden düzenlemişlerdir.

Bu ölçütler:

(A) öforik ya da iritabl duygudurum,

(B) aşağıdaki altı ölçütten üç ya da daha fazlasının bulunmasıdır;

1. hiperaktif girişken davranış,
2. artmış konuşma,
3. fikir uçuşması,
4. grandiyozite,
5. azalmış uyku ya da anormal uyku paterni,
- 6- distraktibilitedir.

Mani denebilmesi için belirtilerin en az bir ay sürmesi gerekmektedir (29,30). 1983'te Carlson, dokuz yaşından küçük manik çocuklarda iritabilite, duygudurum labilitesinin daha yaygın olduğunu, dokuz yaşından büyüklerde ise öfori, coşkusal yükselme, paranoya ve grandiyöz sanrıların daha yaygın görüldüğünü bildirmiştir (31). Günümüzde çocukluk çağı BAB ile ilgili bilgi birikimi oldukça artmış olmasına rağmen hastalığın çocuklardaki klinik özellikleri, sınıflaması, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar, tedavi şekilleri ve yanıtı ve gidişatı gibi birçok konuda tartışmalar ve araştırmalar devam etmektedir (32).

2.3. TANIMLAMA VE DEĞERLENDİRME

Tanı DSM-IV-TR ve ICD-10'a göre konmaktadır. DSM-IV-TR duygudurum bozuklukları dışında, duygudurum epizodları da tanımlamaktadır. Duygudurum epizodları bir tanısız kodu olmayan ve kendi başlarına tanı alamayan dönemlerdir; ancak bozukluğun tanısının konması için bir bütünün önemli bir parçası olarak işlev görürler. DSM-IV-TR duygudurum epizodları olarak Major Depresif Atak (MDA), Manik Atak (MA), Karma Atak (KA), ve Hipomanik Atak (HA) tanımlamaktadır.

2.3.1. Major Depresif Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin ya da daha fazlasının bulunmuş olması;

belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

(1) ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. **Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.**

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

(3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. **Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması.**

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

(5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması

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

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

(8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık

(9) yineleyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir Karışık Atak tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

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

2.3.2. Manik Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri

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

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

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma

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

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

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

(6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

(7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu belirtiler karışık atak tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

E. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.3.3. Karma Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri

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

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

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.3.4. Hipomanik Atak için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri

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

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

- (1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
- (2) uyku gereksiniminde azalma
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
- (4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşisıra gelmesi yaşantısı
- (5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı)
- (6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
- (7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu atak sırasında, kişinin belirti olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevselliğinde belirgin bir değişiklik olur.

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

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

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.3.5. DSM-IV-TR'ye göre Bipolar Bozukluk Tanı Kriterleri

Bipolar I Bozukluğu: Bir ya da birden fazla manik ya da karışık atakla belirli-dir, genellikle majör depresif ataklar eşlik eder.

Bipolar II Bozukluğu: Bir ya da birden fazla majör depresif atak yanı sıra en az bir hipomanik atak olması ile belirlidir.

Siklotimik Bozukluk: En az 2 yıl süreyle bir manik atağın, tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif atağın tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir.

Başka Türü Adlandırılmaya (BTA) BAB Bozukluk: Tanımlanan özgül bipolar bozukluklardan herhangi biri için tanı ölçütlerini karşılamayan bipolar özellikler gösteren bozuklukları (ya da yetersiz ya da çelişkili bilgilerin olduğu bipolar belirtileri) kapsar.

2.3.6. Juvenil Mani Klinik Fenotiplerin Tanı Kriterleri

2003 yılında Leibenluft ve arkadaşları yazdıkları makalede çocuk ve ergenlerde mani için en uygun tanıyı koyabilmek ve ortaya çıkabilecek karmaşayı çözebilmek amacı ile fenotipler sistemini öne sürmüşlerdir (33). Bu fenotiplerin tanı kriterleri şu şekildedir;

Dar Fenotip:

-DSM-IV-TR ölçütlerini tam karşılar, artmış duygulanım ve/veya grandiyozite gibi işaret belirtileri mevcuttur.

-Süre ölçütü mevcuttur (mani için 7 gün, hipomani için 4 gün)

-DSM-IV-TR A ölçütü ile birlikte giden B ölçütü (distraktibiliteye eşlik eden artmış duygulanım)

-Uyku için azalmış ihtiyaç insomniadan farklıdır.

-Zayıf yargılama tek başına mani ölçütü değildir, artmış amaca yönelik aktivite ve zarar verici sonuçları olabilecek zevk veren eylemlerle beraber bulunmalıdır.

Ara Fenotip:

-(Hipo) Mani BTA

Çocuk dar fenotip özelliklerini karşılamakla beraber (hipo)manik döngüleri 1-3 gün arasındadır.

- Irritabl (hipo)mani

Çocuk DSM-IV-TR (hipo)mani ölçütlerini artmış duygulanım yerine irritabl duygudurumla karşılamaktadır. Çocuğun irritabilitesi süre ölçütünü karşılayan ayrı döngülerde ortaya çıkar.

Geniş fenotip: Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu (Severe Mood Dysregulation) (ŞDDDB)

- Yaş 7-17, belirtiler 12 yaş öncesi mevcuttur.
- Anormal duygudurum, özellikle öfke ve/veya üzüntü çevre tarafından fark edilen şiddette ve günün en az yarısında mevcuttur.
- Aşırı uyarılmışlık; aşağıdaki belirtilerden en az 3'ü mevcuttur.
insomnia, ajitasyon, distraktibilite, yarışan düşünceler ya da fikir uçuşması, baskılı konuşma ve girişkenlik.
- Akranları ile karşılaştırıldığında olumsuz çevresel uyaranlara aşırı tepki (yaşa ve duruma uygunsuz), uzamış öfke nöbetleri, etrafa öfke ve saldırganlık en azından son 4 haftada ve haftada en az 3 kez olması gerekir.
- Önceki sayılan 3 maddedeki belirtilerin 12 aydır mevcut olması, 2 aydan uzun belirtisiz dönem olmaması gerekmektedir.
- Şiddetli belirtiler en az tek alanda, ılımlı belirtiler (distraktibilite, girişkenlik) ikinci bir alanda olmalıdır. (alanlar: ev, okul ve akranlarla ilişki).

Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu Dışlama Ölçütleri:

- Kardinal mani belirtisi olan çocuklar; (artmış, yükselmiş duygulanım, grandiyozite ya da şişmiş benlik algısı, döngüsel uykuya ihtiyaç azalması)
- Belirtiler ayrı periyotlarda 4 günden uzun sürüyorsa
- Şizofreni, Şizofreniform, Şizoafektif Bozukluk, Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB), Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ölçütlerini karşılıyorsa
- Son 3 ayda madde kullanımı varsa
- IQ<80 ise
- Belirtiler bir ilaç kötüye kullanımı ya da nörolojik bir duruma bağlı ise tanı dışlanır (42).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

BAB'nin genel toplumda tahmin edilen yaşam boyu sıklığı %0,4-%1,6 arasında değişmektedir. Bir çalışmada BAB tip I ve tip II' nin birleşik prevalansı % 2,6 olarak bildirilmiştir (34). BAB cinsiyete göre sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 7,4-30/100.000 olarak belirlenmiştir (35).

Kraepelin 10 yaşından önce tanımlanabilen BAB tablosunun toplumda %0,3 ila %0,5 oranında görüldüğünü, yaşam boyu yaygınlığın %0,8 oranında olduğunu ifade etmiştir (21,36). BAB olan erişkinlerde yapılan geriye dönük çalışmalar bu kişilerin % 60'nda duygudurum semptomlarının 20 yaşından önce ortaya çıktığını göstermektedir (37-39). Son çalışmalarda BAB'nin çocuklarda ve yetişkinlerdeki epidemiyolojik verileri farklıdır. BAB Tip I erişkinlerdeki prevalansı % 1,2- 1,6 arasında iken ergenlerde % 0,1, BAB Tip II erişkinlerde %4 ergenlerde %1, BTA BAB erişkinlerde %6, ergenlerde %5,7 olarak bildirilmiştir (3). 13-18 yaş arasındaki Alman ergenlerde Çocuk Davranış Kontrol Listesi (ÇDKL) ve Çocuklarda Tanı Görüşmesi Çocuk ve Ebeveyn Formu kullanılarak yapılan 6 ay süreli bir çalışma % 1,9 mani ve % 3,6 oranında major depresyon sıklığı bildirmiştir. Ancak bu sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü ÇDKL tanı koydurucu bir yöntem değildir ve özgül manik semptomları tanımlamaz, ayrıca DISC bipolar yatkınlığı tanımlamak için yeterince güçlü bir araç değildir (40). Brotman ve arkadaşlarının yaptığı "Great Smoky Mountain" olarak da adlandırılan çalışmada BAB tanısına 13 yaş altında hiç rastlanamazken, Şiddetli Duygu Davranış Düzenleme Bozukluğu (Severe Mood Dysregulation) (ŞDDDB)'nin yaşam boyu prevalansı 9-19 yaş arasında %3,3 bulunmuştur (41). Rende ve arkadaşları 2007 yılında yaptığı BAB olan gençlerde klinik gidişi inceledikleri çalışmada; halen 12 yaşın altında olan, hastalığı 12 yaşın altında başlayıp şu an 12 yaşın üzerinde olan ve hastalığı 12 yaşın üzerinde başlayan BAB çocuk ve ergenleri içeren üç grup çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda BAB Tip I (%65,5) ve BAB Tip II (%11,8) en fazla geç ergenlik başlangıçlı grupta, BAB BTA (%43,8) ise en fazla çocukluk çağı başlangıçlı BAB grubunda görülmüştür (42).

2.5. KLİNİK GÖRÜNÜM

BAB'nin orta ve geç ergenlikte ortaya çıkan şeklinin erişkin formuna benzediği düşünülse de, erken ergenlik ve ergenlik öncesi ortaya çıkan şeklinin klinik özellikleriyle ilgili tartışmalar devam etmektedir (33). Çocuklarda karışık tip ve hızlı döngülü olma durumu ön plandayken erişkindeki gibi duygudurumsal döngüsellik belirgin değildir. Hızlı döngülülük ve kronik gidiş özellikleri erişkindeki ciddi gidişli ve tedaviye dirençli BAB'ye benzer bir klinik tablo göstermektedir (43).

BAB olan çocuk ve ergenlerin bir kısmında hastalık DSM-IV-TR’de tanımlanan tip I ve II bozukluklara uyan dar fenotiple ortaya çıksa da, bu olguların büyük bir kısmı DSM-IV-TR’de BTA BAB olarak tanımlanan ara fenotip özellikleri ile görülürler. Bu çocukların birçoğu klasik mani semptomları karşılıyor olsalar da, hipomani için en az 4 gün ya da mani için gerekli en az 7 gün süre şartını karşılamadıkları ya da süre şartını karşılasalar bile temel mani semptomlarını bulundurmadıkları ya da net bir epizodik seyir göstermedikleri için BTA BAB olarak tanı alırlar (43).

Manik belirtilerinin ortaya çıkışının yaşa uygun gelişimsel özellikler açısından nasıl farklılıklar gösterebileceğinin dikkate alınması tanının doğru konmasını kolaylaştıracaktır. Örneğin manik epizoddaki bir erişkinden farklı olarak okul çağındaki bir çocuğun riskli iş yatırımlarında bulunması, dikkatsizce araba kullanması, başını alıp uzak yerlere gitmesi veya çok sayıda kişiyle ve rasgele cinsel ilişkiye girmesi beklenmez. Bununla birlikte uygunsuz cinsel davranışlar (örneğin diğerlerine uygunsuzca dokunmak, insanların içinde masturbasyon yapmak veya cinsel içerikli resimler çizmek), hiç yapmadığı bir şekilde tehlikeli oyunlar ya da davranışlar (örneğin yüksek yerlerden atlama, canbazlık yapma gibi) sergileyebilir (44).

Manik çocukların azalmış uyku miktarı da çoğunlukla uyku öncesi aşırı aktiviteye bağlı olabilir. Odalarını tekrar tekrar düzenleme gibi amaca yönelik etkinlikte artış görülebilir. Hızlı konuşma hemen tüm yaş gruplarında benzerdir ve durdurmak güç olabilir. Düşünce akışında hızlanma da çocuk ve ergenlerde tipiktir. Fikir uçuşması da erişkinlere benzerdir, ancak içerik yaşa özgüdür. Çocuklarda hiperseksualite, “cinsellik içeren küfürlü konuşma”, “cinselliğe ilişkin uygunsuz söz ve davranışlar”, “aşırı masturbasyon”, ergenlerde ise “sık partner değiştirme” şeklinde olabilir. Yaşa özgü davranışlarda tehlike düzeyi yüksek, zevk veren aktiviteler belirginleşir. Tüm yaş gruplarında aşırı cesaret ve meydan okuma çok yaygındır (45). Kowatch ve arkadaşları 2005 yılında yayınladıkları bir metaanaliz çalışması çocuk ve ergenlerde en sık gözlenen 11 mani belirtisini ağırlıklı oranları ve güven aralığıyla birlikte bildirmiştir. Bu metaanalize göre “artmış enerji düzeyleri” ve “distraktibilite” en sık görülen belirtilerken “cinsellik

artışı” en az bildirilen belirtilerden birisi olarak belirlenmiştir. Tablo 1’de bu çalışmadaki semptomlar ve görülme sıklıkları verilmiştir (46).

Tablo 1: Çocukluk Çağı Bipolar Bozukluk Çalışmalarının Metaanalizinde Mani Semptomları (Kowatch ve arkadaşları 2005)

Semptom	Ağırlıklı Oran	95% Güven Aralığı
Artmış enerji	%89	%76-96
Distraktibilite	%84	%71-92
Basınçlı konuşma	%82	%69-90
İrritabilite	%81	%55-94
Grandiosite	%78	%67-85
Yarışan düşünceler	%74	%51-88
Uyku ihtiyacının azalması	%72	%53-86
Öfori/yükselmiş duygudurum	%70	%45-87
Yargı bozukluğu	%69	%38-89
Fikir uçuşması	%56	%46-66
Aşırı cinsellik	%38	%31-45

İrritabilite negatif duygusal olay veya durumlara karşı öfkelenme eşliğinin düşük olması olarak tanımlanır (47). İrritabilite manisi olan çocuk ve ergenlerin hemen hepsinde bulunduğu için çocukluk çağı BAB için duyarlı bir belirtidir. Bununla birlikte iritabilite DSM-IV-TR’de yer alan diğer bazı tanısal durumlar için de (örneğin davranım, major depresif, yaygın anksiyete, travma sonrası stres bozuklukları gibi) geçerlidir. Diğer taraftan iritabilite Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve Yaygın Gelişimsel Bozukluğu olan çocuklarda da sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle iritabilite BAB için düşük özgüllüğe sahiptir. DSM-IV-TR, her ne kadar ek bir semptom varlığını gerektirse de, manik epizod kriterlerinde tek başına iritabilite duygudurum varlığını “A” kriterinin karşılanması için yeterli görmektedir. Bazı çalışmalar tek başına kronik iritabilitenin varlığını, özellikle de iritabilite şiddetliyse, agresyon eşlik ediyorsa ve değişkenlik gösteriyorsa, bipolar çocuk ve ergenlerde birincil duygudurum bozukluğu belirtisi olduğunu ve bunlarda kabarmış/taşkın duygudurumun nadir olduğunu öne sürmüşlerdir (48-50).

Mani için gerekli bir semptom olmasa da psikotik semptomlar çocukluk çağı BAB'de %16-60 arasında görülmektedir. İşitsel halüsinasyonlar en sık gözlenendir (51,52). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada tip I BAB'si olan çocuk ve ergenlerde psikotik belirti sıklığı % 35 olarak bildirilmiştir (53). Erken başlangıçlı (18 yaşından önce) ve geç başlangıçlı (40 yaşından sonra) BAB tanısı olan olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada erken başlangıçlı hastalarda psikotik belirtiler daha sık bulunmuştur (%47'ye karşı % 26) (54).

BAB'nin çocuk ve ergenlerde erişkinlere göre daha sık karma epizodlarla ortaya çıktığı konusunda hemen hemen fikir birliği bulunmaktadır (55,56). Bazı araştırmacılar yıllarca süren karma dönemlerle birlikte gün içinde mani ve depresyon arasında hızlı döngülerin olduğunu bildirmişlerdir. Fakat bu klinik seyir sürecinde sıklıkla değişimler arasında açık ve net bir sınırın olmaması karma veya başka bir epizod varlığı tanısını zorlaştırmaktadır (48).

Diğer taraftan depresif semptomlar çocukluk çağı BAB çalışmalarında sıklıkla bildirilen klinik özellikler arasındadır ve BAB olan erişkinler sıklıkla çocukluk ve ergenlik çağlarında depresif dönemler yaşadıklarını bildirmektedir (37,38). BAB olan çocuk ve ergenler, BAB tanısı öncesinde ve sonrasında sıklıkla belirgin depresif belirtiler ve dönemler yaşamaktadırlar ve Major Depresif Atak (MDA) tanısı almaktadırlar. Yakın zamanlı bir çalışma BAB olan çocuk ve ergenlerin % 50 den fazlasının ilk epizot olarak MDA geçirdiklerini bildirmektedir. Depresif tablo mani veya karma epizod öncesinde ortaya çıkabilir. Dolayısıyla depresyon tanısı konulan çocuk veya ergenler aslında BAB olup ilk epizod olarak MDA olabilirler. Diğer taraftan hafif ve geçici manik belirtiler de depresyon öncesinde var olabilir. Bu nedenle depresyonu olan her çocuk ve ergen geçmişteki manik belirtiler açısından da sorgulanmalıdır (57).

2.6. KLİNİK GİDİŞ

Çocuk ve ergenlerdeki BAB'un gidişi ile ilgili veriler için uzunlamasına yapılan çalışmalar gerekiyorsa da yapılan çalışmalarda bu konu üzerine bazı ilginç bulgular elde edilmiştir. Geller ve arkadaşlarının 89 prepubertal BAB tanısı olan çocuk ile yaptıkları iki yıllık izlem çalışmasının sonuçlarına göre; prepubertal BAB olanlarda görülen kronikleşme ve relaps oranlarının yüksekliği, karışık mani, sürekli döngü ve psikoz olan erişkinlerde bildirilen kronik gidiş ve kötü sonuçlar ile uyumludur. Aynı çalışmada iki yıllık izlem sonucu olguların %55,2'sinde iyileşmeden sonra relaps görüldüğü ve hastalığın relapsını anne-çocuk ilişkisindeki sıcaklık haricinde yordayan başka bir faktör (MDA, mikst epizod, hızlı döngü, psikoz varlığı, davranım bozukluğu veya karşı olma bozukluğu eştanısı) bulunmadığı belirlenmiştir (58).

Strober ve arkadaşları BAB olan 54 ergen hastayı altı ayda bir beş yıl süreyle izlemişlerdir. Ergenlerde iyileşmeye kadar geçen süre depresyonda 26 hafta, manide 9 hafta ve mikst dönemde 11 hafta olarak bulunmuştur. Bu izlem sonucunda hastaların %4'ünde belirtilerin sürdüğünü, %44'ünde hastalığın major depresyon ya da mani atağı şeklinde yineleme gösterdiğini, %21'inde ise iki ya da daha fazla atak görüldüğünü ve %20'sinde en az bir özkıyım girişimi bulunduğunu belirlenmiştir (59).

Coryel ve arkadaşları BAB olan erişkin hastaları 15 yıl boyunca incelemişler ve hastaların %20'sinin tüm çalışma boyunca bipolar belirtiler gösterdiğini bulmuşlardır (60). Calabrese ve arkadaşları BAB olan erişkinlerin Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan diğer erişkinlere göre daha fazla sosyal ve aile sorunları, artmış iş yetersizliği ve daha fazla suçla ilgili tutuklama yaşadıklarını bulmuşlardır (61).

Brotman ve arkadaşları 2006'da yaptığı izlem çalışmasında ŞDDDB ölçütlerini ergenlik döneminde karşılayanlarda (yaş ort. 10,6±1,4) ŞDDDB tanısını karşılamayanlara göre, genç erişkinlik döneminde (yaş ort. 18,3±2,1) depresyon tanısı alma oranı anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır (41).

2.7. AYIRICI VE EŞ TANILAR

2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Ayırıcı tanıda çocuk ve ergen BAB ile en sık karışan bozukluk DEHB'dir. Çocukluk BAB ile DEHB belirtilerinin örtüşmesi tanısal karmaşa kaynağıdır. Örneğin DSM-IV-TR'nin metin düzeltmesindeki manik atak tanısı ile ilgili yedi ölçütten üçü DEHB'nin tanı ölçütleri ile paylaşılır. Bunlar; dikkat dağınıklığı (distraktibilite), motor hiperaktivite ve aşırı konuşkan olmadır. BAB belirtilerinden uyku ihtiyacında azalma, hiperseksüalite, yükselmiş duygudurum, DEHB'den ayırt ettirici belirtiler olarak öne sürülmüştür (62).

Manik epizodun belirtilerinden grandiosite, DEHB belirtilerinden ayrılan önemli bir kriterdir. Bazı çocuklar gelişim süreçleri içerisinde özel yeteneklere sahip olabildiğinden ve bazı çocuklarda gelişim süreci içerisinde hayali oyunlar görülebildiğinden, patolojik grandiositeyi ayırt etmek oldukça önemlidir. Patolojik grandiosite, çocuğun yaşına uygun değildir, normal fantezi ve imajinasyon sınırlarının dışına çıkar. Çocuğun yaşına uygun olarak "ben supermenim" demesi normal sayılabilir, fakat 8 yaşında bir çocuk supermen olduğunu iddia ettiği için camdan dışarı atlıyorsa bu patolojik grandiosite olarak değerlendirilebilir (63).

Son zamanlarda giderek artan bir tartışma, erken başlangıçlı bipolar bozukluğun yanlış olarak DEHB'ye ilişkilendirilmesi ya da DEHB'nin yanlış olarak manik epizod olarak değerlendirilmesidir (64). Bipolar bozukluk tanısı almış çocuklarda, çoğunlukla eşlik eden psikiyatrik bozukluklar görülmektedir, en sık eşlik eden tanı da DEHB'dir (65). 1995 yılında yapılan bir çalışmada BAB eş tanısı alan DEHB grubunu, sadece DEHB tanısı alan grubun ailesel bir alt tipi olarak değerlendirilmiştir. Yine BAB'li çocuklarda DEHB ölçütlerinin %94 oranında karşılandığı görülmüştür (50). Biederman ve arkadaşları 1996 yılında yaptığı DEHB olan çocukların mani ve DEHB'nin örtüşen belirtilerinin ayrıştırılması ile yapılan çalışmada DEHB olan grubun %48'i BAB tanı ölçütlerini, BAB olan grubun %89'u ise DEHB tanı ölçütlerini tam olarak karşılamışlardır (62). DEHB tanısının birlikteliği gelişimsel döneme göre de değişmektedir. Rende ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında çocukluk çağı başlangıçlı BAB grubu

%73,4 oranında DEHB birlikteliği gösterirken bu birliktelik erken ergenlik başlangıçlı BAB grubunda %67,6, geç ergenlik başlangıçlı BAB grubuna %26,4 oranında kalmıştır (42).

DEHB ve BAB arasında karşılıklı genetik ve ailesel bir bağlantı olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır. DEHB ve BAB'nin bir arada olduğu çocukların birinci derece akrabalarında BAB görülme oranının beş kat arttığı bildirilmiştir (66). DEHB olan kişilerin yakınlarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BAB riski iki kat fazladır, yine normal kontrol olgularına kıyasla BAB tanısı olan bireylerin anababaların çocuklarında DEHB oranının üç kat fazla olduğu saptanmıştır (63).

2.7.2. Davranım Bozukluğu (DB)

Kovacs ve arkadaşları kliniğe başvuran 26 BAB olgusunun %69'unda yaşam boyu %54'ünde ise duygudurum epizodu içinde iken DB belirtileri bildirmişlerdir. Ayrıca DB eş tanısının BAB'nin gidişinin daha kötü olacağını habercisi olduğunu göstermişlerdir (67). Nijerya'da 2009 yılında yapılan bir çalışmada ise BAB olan ergenlerde davranım bozukluğu eş tanısı %13 olarak hesaplanmıştır (68). İrritabilite, tepkisellik hem DB hem de BAB'ta vardır. BAB'de bu belirtiler ani başlar, ani iniş çıkışlar gösterir, DB'de ise sürekli ve progresif olarak artar (69). DB'de manide bazı durumlarda olduğu psikotik belirtiler, fikir uçuşmaları yoktur. DB olan çocuk BAB'den farklı olarak özellikle başkalarına zarar verme eğilimi göstermektedir ve davranışlarından dolayı genellikle pişmanlık duymaz (70).

2.7.3. Madde Kötüye Kullanımı

Epidemiyolojik çalışmalarda BAB'nin erişkinlerde alkol ve madde kullanımı açısından en riskli eksen I tanısı olduğunu bildirilmektedir. Bir çalışmada BAB tip I tanısı olan erişkinlerin yaklaşık %60,7'sinde madde kötüye kullanımı belirlenmiştir (71). BAB ve Madde Kötüye Kullanımı birlikteliği ergenlerde daha fazladır (65). Diğer bir çalışmanın verilerine göre madde kötüye kullanım riski ergenlikte başlayan BAB'de çocuklukta başlayana göre 8,8 kat daha fazladır (32). Rende ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise erken ergenlik başlangıçlı olan BAB olgularda madde

kötüye kullanım oranını %11, geç başlangıçlı BAB ergenlerde ise %22,7 olarak hesaplamışlardır (42).

2.7.4. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)

BAB, YGB ile birlikte de sık görülür. Özellikle Asperger Bozukluğu ile birlikte görülme sıklığı %11 olarak bulunmuştur (69). Wozniak ve arkadaşları 1997 yılında 52 YGB hastasını incelediğinde 14'ünün (%21) kliniğe başvurduğunda mani semptomlarını karşıladığını ifade etmiştir (72). Ayrıca Delong ve Dwyer otizm tanısı konulan hastaların akrabalarında BAB riskini normal popülasyona göre 4-5 kat arttığını ifade etmiştir (73).

2.7.5. Şizofreni

Büyük yaştaki ergenlerde görülen BAB'de %50 oranında duygu durumuna uygun olmayan sanrı ve varsanılar görülebilir. Böyle vakaları erken başlangıçlı şizofreniden ayırt etmek gerekir (21). Şizofreni sinsi başlangıçlıdır, prodromal dönem içerir ve çoğunlukla ailede şizofreni öyküsü bulunmaktadır (70).

2.7.6. Anksiyete Bozuklukları

Rende ve arkadaşlarının çalışmasında anksiyete bozukluğunun (ayrılma anksiyetesi bozukluğu, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu) oranı erken ergenlikte başlayan BAB grubunda % 46,3, çocukluk çağı başlangıçlı BAB grubunda %38, geç ergenlik başlangıçlı BAB grubunda ise %31,8 olarak saptanmıştır (42).

2.8. ETYOLOJİ

2.8.1. Genetik Faktörler

BAB'nin kalıtsal yönü çeşitli aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında gösterilmiştir. Her ne kadar ikiz, evlat edinme ve moleküler genetik çalışmaları erişkin BAB'de genetik geçişi göstermiş olsa da, bu tür çalışmalar çocuk ve ergenlerde yeterli değildir (24).

2.8.1.1. İkiz, Evlat Edinme ve Aile Çalışmaları

BAB olan erişkinlerin birinci derece akrabalarındaki BAB sıklığı BAB'nin toplumda beklenen sıklığının sekiz-on kat üzerindedir. Bu durum BAB'yi ailesel özelliklerin en belirgin olduğu psikiyatrik bozukluklardan birisi yapmaktadır (74,75). Bir metaanalizde BAB olan ebeveynlerin çocuklarında BAB'nin yaşam boyu prevalansını % 5,4 olarak bildirirken, sağlıklı ebeveynlerin çocuklarında bu oran % 1 olarak bildirilmiştir (76). Ayrıca aynı meta analiz BAB olan ebeveynlerin çocuklarının herhangi bir psikiyatrik hastalık yaşama olasılığını 2,4 kat ve Duygudurum Bozukluğu yaşama riskinin 4 kat olmak üzere normal kontrollere göre arttığını belirtmiştir (76). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma BAB olan ebeveynlerin çocuklarında bipolar spektrum bozukluklarını % 14-% 50 olarak bildirmiştir (77). Diğer taraftan sağlıklı ve BAB dışında psikiyatrik bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarının kontrol grubu olarak alındığı, değerlendiricilerin ebeveyn tanıları konusunda kör olduğu daha geniş çaplı bir çalışmada, BAB olan ebeveynlerin çocuklarında BAB gelişme riski kontrol grubuna göre yedi kat daha fazla bulunmuştur (78). DeBello ve Geller'in 2001 yılında yayınladığı bir derlemede bipolar ailelerin çocukları ile yapılan tüm kontrol grubu içeren çalışmalarda BAB olan ailelerin çocukları duygudurum bozuklukları açısından artmış risk taşıdıkları belirtilmiştir (79). Ülkemizde Emiroğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BAB olan hastaların çocuklarında psikiyatrik tanı alma riskinin 9,48 kat arttığı bulunmuştur (9). Ayrıca bu çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek oranda DEHB belirtileri gösterdikleri saptanmış ve bu belirtilerin gelişimsel döneme özgü öncüller olabilecekleri üzerinde durulmuştur (8). Chang ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada BAB Tip 1 ve Tip 2 tanısı almış ana-babaların çocuklarında en sık tanı DEHB olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada çocukluk çağında DEHB öyküsü veren ana babaların çocuklarında DEHB görülmesinden ziyade BAB daha sık görülmüştür (77).

Yüksek riskli aile çalışmalarına ek olarak, çocukluk çağı BAB çalışmaları da BAB'nin ailesel niteliğine dair ek kanıtlar sağlamaktadır (32). Bu çalışmalar BAB olan çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarının, BAB dışında diğer psikiyatrik bozuklukları olan ergenlerin akrabalarıyla karşılaştırıldığında, BAB ve depresyon açısından artmış risk taşıdıklarını göstermiştir. Diğer taraftan BAB'nin erken yaşlarda başladığı,

subsendromal düzeyde BAB semptomları olan ya da DEHB ile komorbid BAB tanısı olan çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarında duygudurum bozuklukları açısından belirgin olarak artmış risk bulunmuştur (42,80).

BAB'de ikiz çalışmaları genetik geçişi desteklemektedir. BAB Tip I, monozigotik ikizlerde eş hastalanım oranı % 33-90 arasında iken dizigotik ikizlerde %5-25'tir (24). 2003 yılında yapılan bir çalışmada McGuffin ve arkadaşları monozigot ikizlerde BAB açısından %80'e yakın eş hastalanma oranı bildirmişlerdir (81).

2.8.1.2. Moleküler Genetik Çalışmalar

Çocukluk çağı BAB ile ilişkili moleküler genetik çalışmalar hastalıkla allelik ilişkiler üzerinde yoğunlaşmıştır. Çeşitli çalışmalarda BAB Tip I ile 5, 11, 18 ve X kromozomları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (24). Ülkemizde Gökler ve arkadaşlarının 1985'te yaptığı bir çalışmada, BAB ile izlenen ve babasında da BAB tanısı bulunan bir ergen hastada ve babasında kromozom analizi yapılmış ve 13.kromozomun kısa kolunun normalden uzun olduğu gösterilmiş ve bu kromozom "marker kromozom" olarak kabul edilmiştir (82). Scrambler ve arkadaşları çocukluk çağı BAB'nin kromozom 22'nin mikrolelesyonu ile belirgin olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bunun çocukluk çağı BAB için muhtemel bir yatkınlık geni olabileceği düşünülmektedir (83). Straub ve arkadaşları geniş bir aile analizi ile 21. kromozomun 22.3 bölgesinde şüpheli bir gen göstermişlerdir (84). Yatkınlık oluşturan genlerle ilgili olarak yoğun bir araştırma devam etmektedir ve gen çalışmalarıyla ilgili yakın zamanlı bir metaanaliz 13q, 22q, 9p22.3-21.1, 10q11.21-22.1 ve 14q24.1-32.12 kromozomlar üzerinde bir takım olası gen bölgeleri tanımlamıştır (23). Çalışmaların yöntemlerindeki bir takım zorluklar farklı ve çelişen sonuçlara yol açmış olsa da, mevcut veriler birbiriyle etkileşim halinde olan çok sayıda gen lokusunun BAB'ye yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir (44).

Geller ve arkadaşları sıklıkla çalışılan Val/Met amino asid varyantını incelemişler ve ergenlik öncesi ve erken ergenlik başlangıçlı BAB olan çocuk ve ergenlerde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor) (BDNF) geni val66 allellerinin öncelikli geçişini göstermişlerdir (85). Serotonin transporter geninin kısa

alelinin çocukluk çağı BAB belirgin olarak fazla olduğunu gösteren 2000 yılında yapılan bir çalışmanın aksine (86) Geller ve Cook ayrıca transmisyon disequilibrium testini kullanarak serotonin transporter ilişkili promoter bölge kısa ve uzun allellerinin genetik geçişini de çalışmışlar ancak böyle bir ilişkinin varlığına dair bir kanıt bulmamışlardır (87).

Çocukluk çağı BAB ile ilgili olabileceği düşünülen diğer bazı genler BDNF ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD1) genleridir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma çocukluk çağı BAB tanısı olan bireylerin lenfositlerinde BDNF mRNA düzeylerinin normal kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı ve vakaların büyük bir kısmında 8 haftalık tedaviyi takiben belirgin olarak yükselerek normal kontrol grubu değerlerine yaklaştığı bildirilmiştir (88). Kromozom 2q31 üzerinde yer alan GAD1 geni, glutamatın dekarboksilasyonundan sorumlu olan ve başlıca beyinde eksprese olan GAD67 proteinini kodlamaktadır (89).Erişkinlerde GAD1 geni ile BAB arasında ilişki olduğunu gösteren bazı bağlantı çalışmaları vardır (90). Erişkindeki bu bulgular GAD1 geninin çocukluk çağı BAB için de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu konuda yapılan bir çalışmada, tip 1 BAB olan çocuk ve ergenlerde GAD1 ile Val66 BDNF alleli arasında bir ilişki bulunmamıştır (91).

2.8.2. Nörotransmitter Kuramları

Bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile en çok ilişkili bulunan iki biyojenik amin serotonin (5HT2) ve norepinefrindir (NE). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, uzun süreli antidepresan tedavisi sonrasında postsinaptik beta-adrenerjik ve 5-HT2 reseptörlerinde duyarlılıkta azalma olduğu görülmüştür (24). Manide NE aktivitesinde artış vardır. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglükol) ve idrar NE, VMA (vanilmandelik asit) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve lityum sağaltımıyla BOS MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (92). Deneysel çalışmalarda serotonin öncülü olan L-triptofanın plazma düzeyinin azaltılması ile depresyon belirtilerinin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (24). Ayrıca serotonerjik sistemin BAB'taki rolü, lityumun serotonerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle gündemde kalmaktadır (93).

Dopamin geri alımını inhibe eden kokain, amfetamin gibi merkezi sinir sistemi uyarıcıları manik belirtileri tetikleyebilmektedir. Manik belirtilerin tedavisinde ise dopamin reseptör antagonistleri olan antipsikotik ilaçlar etkili olmaktadır (23). Tedaviye dirençli depresyon hastalarında dopamin ve norepinefrin salımını artıran metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar belirtilerde düzelme sağlayabilmektedir (94).

Tüm bu çalışmalar bipolar duygudurum bozukluğunun etiolojisinde nörotransmitter sistemlerinin rolü olduğunu düşündürmekle birlikte bu bozuklukta hangi nörotransmitterin, nasıl sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir (23).

2.8.3. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler BAB'deki nöroanatomik değişiklikleri inceleme olanağı sağlamaktadır (69). Duygudurumun düzenlenmesinde prefrontal korteks, amigdala-hipokampus kompleksi, talamus, bazal ganglia ve bu bölgeler arasındaki bağlantıları içeren bir nöroanatomik model öne sürülmüştür (95).

2.8.3.1. Yapısal Magnetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Beyin Hacmi ve Ventrikül Ölçümleri: Yapılan çoğu araştırmada bipolar hastaların toplam beyin hacimlerinde sağlıklı gönüllülere göre anlamlı farklılık olmamasına karşın (96) bir çalışmada hasta grupta daha küçük serebral hacmin bulunduğu saptanmıştır (97). Bununla birlikte bipolar hastaların ventriküllerinde büyüme olduğu görülmektedir (96). Hauser ve arkadaşları çalışmalarına göre sol hemisferdeki lateral ventrikül hacimleri, bipolar I hastalarında bipolar II hastaları ve sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha geniştir (98). Bu büyümenin bozukluğun şiddeti ya da tekrarlayan ataklarla ilgili olduğu düşünülmektedir (99). Botteron ve arkadaşları BAB olan ergenlerde yaptıkları küçük örneklemliler (10 manik olgu, 5 sağlıklı kontrol) yapısal Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmasında, BAB olan ergenlerde serebral hemisferlerde azalmış yapısal asimetri ve beyaz cevherde artmış yoğunluk saptamışlardır (100).

Frontal Lob: Duygudurum bozukluklarında ortak bir anatomik yapı oluşturdıkları düşünülen (101) dorsolateral, ventromedial ve orbitofrontal devreleri içeren

prefrontal korteks (PFK), duygudurumun düzenlenmesinde anahtar bölgelerden biridir (102). PFK bütün kaynaklardan gelen bilgilerin (iç, dış, bilinçli ve bilinç dışı, bellekte depolanmış olan ve organ merkezlerinden gelen) düzenlendiği ve birleştirilip sergilenecek davranışa karar verildiği yerdir (102). Bipolar bozuklukta özellikle dorsalateral prefrontal korteksteki (DLPFK) bozulmanın belirleyici bir özellik olduğu düşünülmektedir. Bu konuda anlamlı sonuç elde edilemeyen çalışmalar olsa da (103) pek çok araştırmada bipolar hastalarının dorsalateral prefrontal kortekslerinde nöronal ve glial hücrelerinde yoğunluk ve büyüklükte azalma olduğu saptanmıştır (104-106). Yapılan bir çalışmada orbitofrontal bölgede gri cevher ve beyaz cevher hacminde sağlıklı gönüllere göre azalma olduğu görülmüştür (107). Lopez-Larson tarafından yapılan bir çalışmada manik ya da karma atakta solda özellikle orta ve üst bölgelerde ve sağda alt ve orta bölgelerde azalmış prefrontal gri cevher hacimleri bildirilmiştir (108). Bazı erişkin çalışmalarında ise sağlıklı kontrollere göre PFK hacimlerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Örneğin, PFK'nin alt birimlerini ölçen bir çalışmada bipolar hastalarla sağlıklı kontroller arasında DLPFK gri cevher hacminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (109).

Çocuk ve ergen BAB'de Wilke ve arkadaşları yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollere göre orbitofrontal gri madde ve subgenual PFK hacimlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (110). Sanches ve arkadaşları ise çocukluk çağı BAB olanlar ile sağlıklı kontroller arasında subgenual PFK hacimlerinde herhangi bir farklılık bulamamışlardır (111). Dickstein ve arkadaşları ise çocuk ve ergen BAB'de sağlıklı kontrollere göre sol DPFK'de azalmış gri madde hacmi saptamışlardır (112).

Subkortikal Yapılar: Emosyonlardan sorumlu olduğu bilinen amigdalanın, bipolar hastalığın kilit noktalarından biri olduğu düşünülmektedir. Yapılan pek çok çalışmada yetişkin bipolar hastalarda artmış amigdala hacimlerine rastlanırken (113,114); ergen hastalarda daha küçük hacimler bulunmuştur (112,97). Bu durumun bipolar bozuklukta çocuklukta ve ergenlikteki anormal budanma düzeneklerinin erişkin yaşlardaki geniş amigdala hacmine yol açtığı ya da telafi edici düzeneklerin işleyişi ile zaman içinde erişkinlikte görülen anatomik değişikliklerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (115).

Erişkin BAB'deki pek çok yapısal MRG çalışması hipokampus hacimlerinin değişmediğini saptamıştır (102). Blumberg ve arkadaşları 14 BAB olan ergen ve 22 BAB olan erişkinin hipokampus hacimlerine baktıkları çalışmalarında, BAB olan ergenlerde sağlıklı kontrol grubuna göre hipokampus hacimlerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Erişkin BAB grubunda ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bir farklılık saptanamamıştır (116). Frazier ve arkadaşları da BAB olan ergenlerde azalmış hipokampus hacimleri saptayarak aynı bulguyu desteklemişlerdir (117).

Bazı bipolar hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda bazal ganglia hacimlerinde anlamlı değişiklikler saptanamamıştır (118). Strakowski ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada bipolar hastalarda daha büyük globus pallidus ve striatum hacimlerine rastlanmıştır (119). Sanches ve arkadaşları BAB olan ergenlerde striatum hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre bir farklılık bulamamışlardır (120). DelBello ve arkadaşları BAB olan ergenlerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı artmış putamen hacimleri bulmuşlardır (97). Caudat, putamen, amigdala ve hipokampus hacimlerindeki değişikliklerin hastalığın erken safhalarında da görülmesi bu bölgelerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde önemli rol oynadığı görüşünü destekler niteliktedir (114).

Singulat: Erişkin BAB'de subgenual anterior singulat kortekste (ASK) (121) ve pregenual Anterior Singulat Korteks (ASK)'de (122) hacim azalması bildiren çalışmalar vardır. Wilke ve arkadaşları çocuk ve ergenlerdeki BAB'de azalmış sol ASK hacimleri bildirmişlerdir (110). Sanches ve arkadaşları ise subgenual ASK hacimlerinde BAB olan çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere göre bir farklılık bulamamışlardır (111).

Talamus: Talamus, kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri arasındaki bağlantıda ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen nöroanatomik devrelerdeki anahtar yapılardan biridir (102). Bipolar hastalarında talamus hacimleri sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (96). Adler ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmalarına göre hacim artışı sol talamusta görülmektedir (103).

Çocuk ve ergen bipolar hastalarda yapılan iki çalışmadan birinde talamus hacimleri büyük (117), diğerinde ise sağlıklı kontrollerden farksız bulunmuştur (123). Frazier ve arkadaşlarının 2005'teki çalışmasında ise BAB olan ergenlerin talamus hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre bir farklılık saptanmamıştır (117).

Serebellum: Brambilla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bipolar hastalarda toplam serebellum ve vermis hacimlerinde anlamlı farklılık saptanmamışken (124), Adler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Bipolar I hastalarda bilateral serebellar gri madde hacminde artış olduğu saptanmıştır (103).

2.8.3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) Çalışmaları

Fonksiyonel MRG değişik nörobilişsel testler yerine getirilirken beyin aktivasyonunun incelemesine olanak sağlar. Erişkin BAB'deki fMRI çalışmalarında, manik ataktaki hastalarda ötimik olanlara göre anterior singulat korteksde artmış aktivite saptanmıştır (110). Başka bir fMRG çalışmasında da erişkin BAB olanlar korkulu yüzleri gördüklerinde, kontrollere göre sol amigdalada aktivite artışı, sağ DLPFK'da ise aktivitede azalma göstermişlerdir (106). Ailesel BAB olan çocuk ve ergenlerin vizyospasial çalışma belleği testinde sol DLPFC'te, iki taraflı anterior singulat, sol talamus ve sağ inferior frontal girusta artmış aktivasyon gösterirken, sağlıklı normal kontrollerin serebellar vermiste artmış aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (125). Rich ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı fMRG çalışmasında BAB olan gençler nötral yüzleri hostil olarak algılamışlar ve bu sırada ventrolateral prefrontal korteks aktivitesinde artış saptanmıştır (126). Pavuluri ve arkadaşları BAB olan gençlerde kızgın ve mutlu yüzlere yanıtta ventrolateral prefrontal korteks aktivitesinde azalma saptamışlardır. Aynı çalışmada BAB olanlarda, ASK'de hiperaktivite saptanmıştır (127). BAB olan çocuk ve ergenlerdeki striatum aktivitesini inceleyen fMRG çalışmalarında bilişsel tasklar ve duygusal uyaran işleme sırasında daha fazla striatal aktivasyon bulunmuşken (116), davranışsal tasklar sırasında daha düşük aktivasyon saptanmıştır (117).

2.8.4. Psikososyal Etkenler

Duygudurum bozukluklarında ilk atağı genellikle bir yaşam olayı tetikler. Fakat bu yaşam olayı özgül değildir, biyolojik bir yatkınlığı olan tüm bireylerde böyle bir ya-

şam olayı bir atak başlatmaz. Ancak BAB nörobiyolojik temelli bir bozukluk olduğu için, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda bu etkenler rahatsızlığın başlamasında önemli etken olurlar. Özgül olmayan psikososyal stres etkenleri arasında depresyona yatkınlık sağlayan en önemli etken olarak erken bebeklik ve ilk çocukluk yıllarında karşılaşılan anne babadan uzun süreli ayrılma durumları önemli olarak sayılabilir. Bu tür yoksunlukların çocuğun strese karşı hipotalamus-hipofiz-sürrenal dizgesinin tepkimesini artırarak hem nöroendokrin dizgenin, hem beynin gelişiminde önemli izler bırakabileceği düşünülebilir (21).

Geller ve arkadaşları BAB tanısı alan çocuk ve ergenlerin yarısından fazlasının sosyal becerilerinin yetersiz olduğu, hiç arkadaşlarının olmadığı ve diğer çocuklar tarafından alay edildiklerini bildirmiştir. Bu çocukların kardeşleriyle ve ebeveynleriyle ilişkileri de sorunlu olduğu belirtilmiştir. Özellikle anne-çocuk ilişkisinde belirgin bir düşmanlık ve soğukluk, ebeveynin çocuk yetiştirme tutumlarında uyumsuzluk ve düşük problem çözme becerileri bildirilmiştir (58).

Psikososyal zorlukların, sosyal beceri problemlerinin ve aile içi sorunların BAB'nin kendisiyle mi yoksa eşlik eden psikiyatrik bozukluklarla mı ilişkili olduğu, ayrıca bu sorunların hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunan etkenler mi yoksa hastalıkla birlikte ortaya çıkan zorluklar mı olduğu yeterince aydınlatılamamıştır (21).

2.8.5. Psikodinamik Etkenler

Sigmund Freud depresyonu “sevgi nesnesinin kaybı” ile açıklar. Depresyonda gerçek bir sevgi nesnesi kaybı olabilir ya da olmayabilir. Freud bu nedenle gerçek sevgi nesnesi yitimi olmasa bile bilinçdışı imgesel bir yitimin varolması gerektiğini vurgular. Depresyonda gerçek ya da gerçek dışı yitim duygusunun eşliğinde “sevdiğimi yitirdim, artık sevilmiyorum, ben artık kötüyüm” duygusu ve buna bağlı olarak özsaygı yitimi olur (21).

Freud'a göre mani, ego ile süper ego arasında füzyon görevi görür. Bu iki yapı arasındaki çatışmada harcanan enerji manide zevk alma amacına yönelik kullanılır (26). Abraham'a göre mani depresyona karşı bir savunma gibidir. Depresyona neden olan

aşırı katı ve baskıcı süper egoya karşı manide bir başkaldırı yaşanmaktadır (128). Bibring'e göre ise depresyon, idealler ve gerçekler arasındaki gerilimden kaynaklanır. Mani ise depresyona karşı taviz verici ikincil bir tepki, ya da narsisistik beklentilerin düş gücüyle karşılanma çabalarının bir anlatımıdır (22).

2.8.6. Emosyonel Regülasyon ve BAB Patofizyolojisi

BAB'nin en temel özelliği belirgin duygudurum dalgalanmalarıdır. Klinisyenler ve araştırmacılar BAB gibi hastalıklara sahip olan gençlerin belirgin duygudurum değişimleri ile belirginleşen duygusal düzenlenme bozuklukları olduğunu belirtirler (129). Nörobilim perpektifinden bakıldığında "emosyon" çevresel bir uyarana karşı oluşan motivasyonel bir tepki olarak da tarif edilebilir (130). Bu motivasyonel anlam iki kesişen boyutla karakterizedir; "değerlik" ve "uyarılmışlık". Değerlik; hem pozitif anlamda yani bir uyarana karşı organizmanın ona ulaşmak için enerji harcaması, hem negatif anlamda yani organizmanın bir uyarandan uzaklaşması için enerji harcaması anlamında olabilir. Uyarılmışlık terimi organizmanın çevresel uyaranlara organizma cevabının kaynağı olarak tanımlanabilir. Bu tanımlamalar özellikle psikopatolojilerin gelişimini anlamak için kullanışlı kavramlar olabildiği düşünülmektedir (129). Şekil 1 uyarılmışlık ve değerlik kavramlarının psikopatolojilerle ilişkisini göstermektedir.

Şekil 1: Değerlik ve Uyarılmışlık ile Karakterize Tanılar

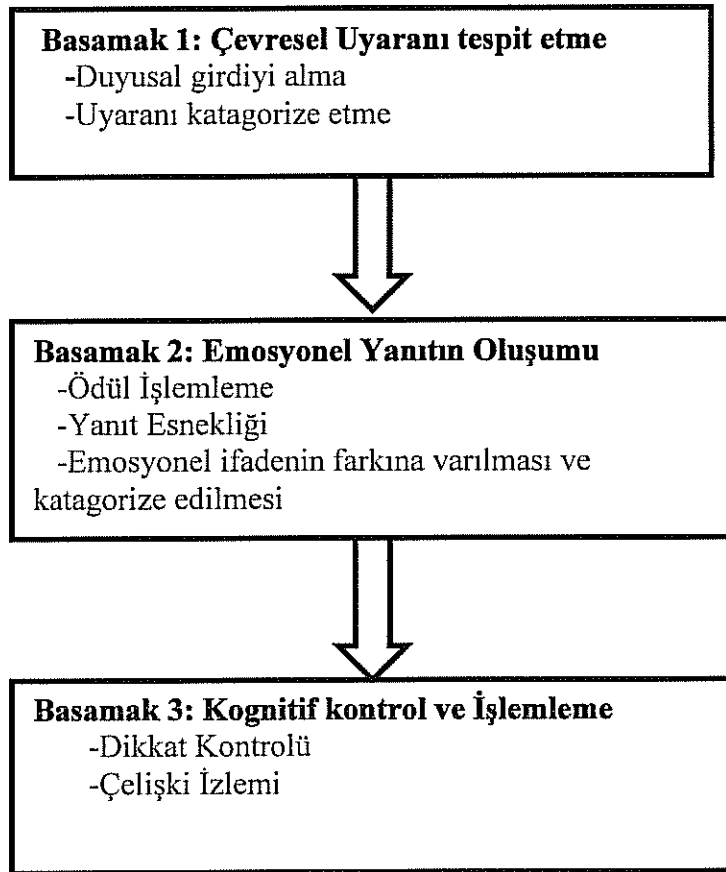
Düşük Uyarılmışlık + Pozitif Değerlik Ötimi	Yüksek Uyarılmışlık + Pozitif Değerlik Öforik Mani
Düşük Uyarılmışlık + Negatif Değerlik Atipik Depresyon Distimik Bozukluk	Yüksek Uyarılmışlık + Negatif Değerlik İrrite Mani Mixed Mani Ajite Depresyon Anksiyete Bozukluğu



Uyarılmışlıkta Artış

Emosyonlar birbiri ile ilişkili ancak farklı nöral yapıların görev aldığı psikolojik süreçler tarafından yönetilir. En basit düzeyde bu süreçler (a) duyuşal girdileri toplamak ve çevresel durumları katagorize etmek, (b) bir emosyonel yanıt başlatmak (c) yüksek zeydeki bilişsel süreçleri ve kontrolü yönetmek olarak değeriendirilmelidir (131). (bkz. Şekil 2)

Şekil 2: Emosyonel Regulasyonun Basamakları



Emosyonel regulasyon birinci basamak çevresel bir uyarıyı tespit etme: Emosyonel regulasyon bir çevresel uyarının tespit edilmesi ile başlar. Bu duyuşal girdilerin alınımı ve uyarının katagorize edilmesini içerir. Görsel bilgi işlemelemeden sorumlu yapılar oksipital korteks, süperior temporal girus ve fusiform girustur (132).

Emosyonel regulasyon ikinci basamak emosyonel yanıtın oluşumu: Bu basamak birçok alt süreçleri içerir. Bunlar; ödül işleme, yanıt esnekliği ve yüz ifadesini farkedebilme ve katagorize edebilmedir. Sırasıyla her bir psikolojik süreç farklı bir nöral devre ile ilişkilidir.

Amigdala, Orbito Frontal Korteks (OFK), ve ventral striatum (kaudat, nukleus akumbens ve putameni içerir) ödül işlemelemeden sorumlu üç önemli alandır. Bilhassa amigdala bu işlemelemin nöroanatomik olarak merkezine korteksten, talamustan ve hipokampustan duysal girdileri alması ile yerleşmiştir. Bununla birlikte basolateral amigdala emosyonel regulasyonda etkili birçok anahtar alandan nöronal çıktı bağlantılarına sahiptir (129). Hem primatlar hem de insanlar üzerindeki araştırmalar, ödüle yönelik uyarılara verilen tepkileri belirleyen kortikolimbik striatal devreler üzerine yoğunlaşmışlardır (133). Ödül işlemele mekanizmasının mani sırasında hedefe yönelik aktivite artışını ve haz arayışını, depresyon sırasında anhedoniyi içeren bozulmuş ödül işlemelele yansıtan klinik semptomları olan bipolar bozukluğu'nu anlamakta önemli olduğu düşünölmektedir (129).

Emosyonel regulasyon bağlamında, yanıt esnekliği birinin ödül ve cezaya verilen cevap değışikliğine adaptasyon süreci olarak tanımlanabilir. Cevap esnekliğinden primer sorumlu olan beyin bölgesi OFK'dir (129).

Sosyal durumlarda emosyonel yanıtın oluşumu üçüncü bir sürece daha ihtiyaç duyar; emosyonları fark etme ve kategorizasyon. Başkalarının emosyonlarını algılama ve negatif (ceza verici) veya pozitif (ödüllendirici) değerlikli olarak olarak katagorize etme anlamına gelmektedir. Bu süreç hem emosyonel regulasyon ve hem sosyal ilişkilerin entegre olduğu yüz ifadesini tanımaya dayanır. Birçok insan çalışması amigdalanın primer olarak negatif değerlikli uygulamaları tanımakta görev aldığıı bildirmektedir (129). Nörogörüntüleme çalışmaları sağlıklı ergen ve erişkinlerde negatif ifadelerle karşı özellikle korku ifadelerine azalmış amigdala aktivasyonu saptamışlardır (134,135).

Emosyonların regulasyonunda üçüncü basamak bilişsel kontrol ve işlemele: Emosyonların regulasyonunun üçüncü basamağı bilişsel kontrol ve işlemelele içerir.

Bu süreç bilişsel kontrol ve işleme gibi birçok psikolojik süreci içerir. Dikkat kontrolü emosyonel regülasyonda iki önemli bakış açısı ile ilişkilidir. İlki hangi uyarılarla dikkatin arttığı, ikincisi ise kasıtlı olarak göz ardı edilen bazı uyarıların olup olmadığıdır. Böylece bilişsel nörobilim açısından dikkati çalışmak önemli olduğu kadar dikkat ve emosyonlar arasındaki etkileşimi araştırmakda aynı şekilde önem kazanmaktadır (136).

Dikkatin yukarıdan aşağı kontrolünde primer sorumlu beyin bölgesi dorsolateral prefrontal kortektir (DLPFK). DLPFK dikkat mekanizmaları, işleyen bellek ve bilişsel kontrolle ilişkilidir (137,138). Nörogörüntüleme çalışmaları DLPFK'nin emosyonel önemliliği bulunan spesifik uyarılara olan dikkati yöneterek emosyonel regülasyonun yukarıdan aşağı kontrolünde rol aldığını göstermektedir (139,140). Örneğin yapılan çalışmalarda DLPFK'in sağlıklı erişkinlerde nötral ifadelerle karşı oluşan negatif ifade tepkisinde rol aldığını göstermektedir (141). Yeni yapılan çalışmalar PFK'in 20'li yaşların ortasında özellikle subkortikal yapılar geliştikten sonra olgunlaştığını göstermektedir (142). Ayrıca gelişim boyunca frontal bölgedeki artan gri madde kalınlığı bilişsel becerilerin gidişatı ile koreledir (143). Tümüne baktığımızda bu bulgular DLPFK olgunlaşmasının karmaşık hedefe yönelik davranışların ortaya çıkması ve tatmini erteleme yeteneği gibi sosyal ve emosyonel olgunlaşma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (129).

Anterior singulat korteks (ASK) uyarılara verilen dikkatin kontrolünde rol alan bir başka frontal bölge yapısıdır. Araştırmalar ASK'nin başkasının lehine olan cevabı geçersiz kılma davranışı olarak tanımlanan "çelişki izlemeden" sorumlu olduğu göstermektedir (144). Çelişki izleme emosyonel regülasyonla ilişkilidir; çünkü bu insanlara yarışan iki uyarı arasında seçim yapma imkânını verir. (Örneğin şimdi bir kurabiye alma ile beş dakika içinde bir tabak kurabiye alma arasında seçim yapma gibi) (129).

2.8.7. Tutuşma (Kindling) Fenomeni

Tutuşma fenomeni klinik ile ilişkili olan bir laboratuvar bulgusudur. Bu fenomen, nörolojik hastalıkların (epilepsi) yanısıra, psikiyatrik hastalıkların etiyojisiyle ilgili yeni kuramların doğmasını sağlamıştır. Şizofreni, psikomotor epilepsi,

duygudurum bozuklukları, alkolizm tutuşma fenomeninin öne sürüldüğü psikiyatrik bozukluklar arasında sayılabilir (145).

Son dönemde yapılan sistematik çalışmalar, psikososyal stres etmenlerinin duygudurum bozukluklarının sonraki nöbetlerle karşılaştırıldığında bozukluğun ilk nöbetine daha fazla eşlik ettiğini göstermektedir (146). Bu alandaki bulgular iki sonuç ortaya koymuştur: (1) Duygudurum bozuklukların ilk nöbetinde psiko-sosyal stresler sonraki nöbetlere göre daha sık görülmektedir. (2)Psikososyal streslerin gen ekspresyonunu değiştirmesi hastalığın uzun dönemli seyri üzerinde etkilidir (147).

Tutuşma, tek nöron kayıtlarında görülen post-tetanik potansiyasyona benzer bir durumdur ve üç bileşeni vardır: İlk uyarandan sonra belirli bir zaman geçer ve bu uyarana nöronal yanıt yoktur, yineleyen uyarılardan sonra yanıt verebilirlik artar, sonuçta gözlenebilen ya da gözlenemeyen yanıt meydana gelir (örneğin epileptik nöbet, psikiyatrik belirti) (148).

Beynin bütün bölgeleri tutuşma fenomenine aynı hızla yanıt vermez, kimi daha hızlı kimi daha yavaş yanıt verirken, bazı bölgeler hiç yanıt vermeyebilir. Limbik bölgeler, özellikle de amigdala, piriform korteks ve olfaktör bulbus tutuşmaya daha fazla yanıt veren alanlardır. Hipokampusun yanıtı da daha fazla olabilir. Tutuşma fenomeninde eşik altı uyarılar ne kadar fazla tekrarlanırsa, sonraki deşarjların amplitüd ve süresi de o kadar fazla olur. Ancak tutuşma yalnızca dışardan verilen elektriksel uyarılar ile oluşmaz, kendiliğinden de meydana gelebilir. Tutuşma akut bir stres etkenine maruz kalmakla olduğu kadar, kronik etkilenme sonucunda da oluşabilir (148).

Stres etmeniyle ilişkili duyarlılığı oluşturan değişkenler stresin tipi, niteliği, niceliğiyle ilgili değişkenlerdir ve nöronal sistemlerde farklı etkiler yaratmaktadırlar. Duygudurum bozukluğun kendisi ile ilgili duyarlılık ise şöyle açıklanabilir: Duygudurum nöbetin başlaması, ilgili nöropeptit, reseptör ve ileti sistemlerini etkileyerek bellek sistemlerinde etki yaratır ve bu etkilenme diğer nöbetler için zemin hazırlar. Böylece nöbet oluşumu kolaylaşır. Bu açıklama tutuşma modeliyle örtüşür. Birkez nöbet oluştuğunda diğerleri daha kolay oluşabilmektedir (146).

2.9. BİPOLAR BOZUKLUK VE BİLİŞSEL İŞLEVLER

2.9.1. Bilışsel işlevlerin Nörobiyolojik Temelleri

Dikkat: Dikkat, geçerli, daha önemli (*salient*) bilginin saptanması, bu uyarılar üzerine odaklanmanın devamı ve bunlarla yarışan geçersiz uyarıların göz ardı edilmesi süreçlerini kapsar. Yaklaşık yüz yıl önce, Ferrier ve Bianchi makak maymunlarında bilateral frontal lob lezyonlarının dikkati bozucu etkilere sahip olduğunu gözlemlediler. Dikkat mekanizmasının altında fonksiyonel 3 ağ mevcuttur: subkortikal ağırlıklı yayılmış ağlar, karışık kortikal-subkortikal ağlar ve kortikal ağırlıklı ağlar. Bu ağlar ayrı ayrı tanımlanmış olsalar da birbirleriyle bağlantılı olarak çalışırlar. Seçici dikkat, posterior parietal ve dorsalateral loblardaki asosiyasyon kortekslerini ve limbik anterior singulat korteksi kapsayan kortikal ağırlıklı ağlar vasıtasıyla işler. Parietal korteks duyuşsal dikkat fonksiyonlarında; dorsalateral frontal korteks (DLPFK) motor ve yürütücü dikkat fonksiyonlarında rol alır ve anterior singulat (ASK) ise seçici dikkatin motivasyonel yönüyle ilişkilidir. Ayrıca duyuşsal uyarılara odaklanabilmek ve ihtiyacı olmayan uyarıları süzme işleminden talamus sorumludur (149,150).

Yürütücü İşlevler: Plan yapma, yargılama, karar verme, neden-sonuç ilişkisi kurma gibi işlevler günlük hayatta karşılaşılabilecek sorunları çözmek, uygun zamanda uygun yanıtları verebilmek için gerekli olan işlevlerdir. Bu işlevleri başarı ile gerçekleştirebilmek için dış dünyayı sürekli olarak gözlemlemek, gerekli olan bilgilere dikkati yönlendirebilmek, uzun dönemli bellekten ilişkili bilgiyi çağırabilmek, alınan bilgileri birleştirebilmek, işleyebilmek ve uygun yanıtı ortaya çıkarabilmek gerekir. Bu işlevlerin tümüne yürütücü işlevler adı verilmektedir. Yürütücü işlev, özel bir amacın gerçekleşmesi için gerekli olan işlevlerin uyum içinde çalışması olarak da tanımlanabilir. Bu farklı işlevleri kontrol eden işleve de yürütücü kontrol adı verilmektedir. Prefrontal korteksin yürütücü kontrolün merkezi olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda prefrontal kortikal lezyonu olan bireylerde yargılama, karar verme ve planlama becerilerinin azaldığı gösterilmiştir (151). Özellikle DLPFK yürütücü işlevlerden birebir sorumlu olan bölgedir (152). Yürütücü işlevlerin uygun şekilde işlev görebilmesi için doğrudan ve dolaylı yolların bir denge içinde çalışıyor olması gerekmektedir. Doğrudan yolak DLPFK'den çıkıp kaudat çekirdeğe, oradan globus pallidusun internal kısmı/ substansia

nigranın pars retikulatasına gider ve oradan talamusun mediodorsal kısmından DLPFK'e geri döner. Dolaylı yolak ise sırası ile kaudat, dış globus pallidus, subtalamik çekirdek, internal globus pallidus/substantia nigra pars reticulata ve mediodorsal talamusa uğrar ve kortekse geri döner (152).

Öğrenme ve Bellek: Limbik sistem, duygusal tepkilerin oluşumundan, bir amaca yönelme ve öğrenmeden sorumlu bölgedir. Septal bölge, forniks, hipokampus, amigdala, insular ve arka fronto-orbital korteksten oluşur (148). Hipokampus özellikle kısa süreli bellek fonksiyonlarından sorumludur. Sağ hipokampusün görsel, sol hipokampusün ise sözel hafıza ile ilgili daha fazla aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (153). Prefrontal korteks ve posterior parietal korteks de çalışma belleği ve ilişkili yönetsel işlevleri sağlar. Kaudat nukleus ve talamusun mediodorsal çekirdekleri de bu ağa katılır (148). Amigdalanın, duyguların oluşumunda, yüz ifadelerinden duyguları tanıma ve koşullu korku ile öğrenme mekanizmasında önemli bir role sahiptir (148).

Öğrenme süreci, duyu organları, primer korteks, assosiyasyon neokorteksi ile bilginin farkına varılması ile başlar. Bunu pariyetal lob ve prefrontal lob vasıtasıyla kısa süreli bellek yani çalışma belleğinde, bilginin çevrim içi tutulması süreci takip eder. Daha sonra limbik sistem bilginin kodlanması ve pekiştirilmesini gerçekleştirir ve serebral korteksin değişik bölgelerinde bilgi depolanır. Bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporal şebeke vasıtasıyla gerçekleşir (148).

2.9.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler

Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak açık klinik görünümüne yol açmayan özelliklere endofenotip denmektedir. Bunlar hastalıktan etkilenmemiş aile üyelerinde genel topluma göre daha yüksek oranda gözlenir ve hastalık durumundan bağımsızdırlar (*state-independent*) diğer bir deyişle hastalığın seyrinden, alevlenmelerinden veya remisyonlarından etkilenmezler (9). Endofenotipler biyokimyasal, endokrinolojik, nörofizyolojik, nöroanatomik, nörobilişsel olabilirler. Pek çok durumda açık bir klinik belirti ve bulgu oluşturmadıkları için dışarıdan gözlenemezler, kesin olarak saptanabilmeleri için özgül yöntemler gereklidir (10). 2006 yılında yayımlanan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastaların ikiz kardeşlerinde bilişsel fonksiyonların birliktelik

gösterdiği ve genetik eğilim ile bilişsel bozulmanın ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada yazarlar bilişsel bozulmanın BAB için genetik riski gösterebileceğini veya endofenotip adayı olabileceği konusunda fikir birliğine varmışlardır (11).

Erişkinlerde yapılan pek çok çalışma bipolar bozuklukta yürütücü fonksiyonlarda (154,155) dikkatte (156,157) ve sözel hafızadaki (154,157) bozulmaların olası aday endofenotipler olduğu görüşünde birleşmişlerdir. 2006 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasında yürütücü fonksiyonların ve sözel öğrenmenin olası endofenotipler olduğu ortaya konulmuştur (12). Arts ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı ve bipolar erişkinler ve birinci derece yakınlarındaki nörobilişsel fonksiyonları analiz ettiği metaanalizde BAB olan hastalarda yürütücü fonksiyonların ve sözel öğrenmenin bozuklukta geniş etki büyüklüğüne sahip olduğu, zihinsel hız, görsel hafıza ve sürekli dikkatin orta derecede etki büyüklüğüne ve görsel algının küçük etki büyüklüğüne sahip olduğunu bildirmişlerdir (13). BAB olan hastaları (45 çalışma,1423 hasta) ve birinci derece akrabalarını (17 çalışma, 443 katılımcı) inceleyen çalışmaların yeni yapılan bir meta analizinde, hem hasta grubunda (geniş ve orta etki büyüklüğü) hem de birinci derece akrabalarında (küçük ve orta etki büyüklüğü) “tepki ketleme”, “kurulumu kaydırma”, “yürütücü fonksiyonlar”, “sözel hafıza” ve “sürekli dikkatte” bozulmaların gözlemlendiği ayrıca hastalığın erken yaşta başlangıçlı formunun “sözel hafıza” bozuklukları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı metaanaliz fronto-temporal ve fronto-limbik alanlardaki bilişsel bozulmanın BAB’deki endofenotipik özellik olarak ele alınabileceğini ifade etmektedir (14).

Çok az sayıdaki çalışma çocuk ve ergenlerdeki BAB nörobilişsel fonksiyonlarını incelemiştir. Bu çalışmalar çocuk ve ergenlerdeki BAB olanlarda zekâ testlerinde farklılıklar ve akademik fonksiyonlarda düşüklük ile birlikte yürütücü işlevler, hafıza, dikkat ve işleme hızında bozulmalar tespit etmiştir (15,16,17,18).

Zekâ Katsayısı ve Akademik Başarı: Çocukluk çağı ile yapılan çalışmaların büyük kısmında BAB olan çocuk ve ergenlerin toplam Zekâ Katsayısı (ZK) kontrol gruplarına göre daha az bulunmuştur. Shiratsuchi ve arkadaşları 12 BAB tanısı olan ergeni değerlendirdiğinde 5 ergenin (%42) ZK değerleri 61-75 arasında saptanmıştır (158).

2005 yılında yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BAB olan çocuk ve ergenler daha düşük ZK puanları almışlardır. Bu çalışmada yazarlar bu farklılığın temel nedeninin kelime bilgisi alt testindeki farklılıktan kaynaklandığını bildirmektedirler (159). Akademik başarıya bakıldığında 2003 yılında Robertson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BAB olan çocukların hem normal kontrollere hem de unipolar depresyonu olan çocuk ve ergenlere göre daha düşük matematik becerileri gösterdiği belirlenmiştir (160). Bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin daha fazla özel eğitime ve ek okul kurslarına ihtiyaç gösterdikleri 2005 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (157). Ayrıca DEHB eş tanısı olan BAB olan çocukların sadece DEHB olan çocuklara göre daha fazla okul kurslarına ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir (159).

Dikkat: Çocuk ve ergenlerdeki bipolar bozukluk çalışmalarında dikkat fonksiyonları büyük oranda bozulmuş olarak bulunmuştur. Castillo ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada 10 bipolar ergenin dikkat fonksiyonlarında bozukluk olduğunu saptamışlardır (161). 57 BAB olan çocuk ve ergeni normal kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada sürekli dikkatin bozulduğunu ve bunun akademik performansa olumsuz etkilediğini belirtilmiştir (15). 2005 yılında De Bello ve arkadaşlarının yaptığı 10 manik, 10 ötimik ve 10 normal kontrolün katıldığı bir çalışmada hasta grubun dikkat performansları normal gruba göre daha düşük bulunurken, manik ve ötimik grup arasında dikkat puanlarında fark saptanmadığı belirtilmiştir (159). Ancak Robertson ve arkadaşları 2003 yılında Sürekli Performans Testi (SPT) ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) kullanılarak yapılan bir çalışmada bipolar, ünipolar ve normal kontrol grubunda dikkat fonksiyonlarında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (160).

Yürütücü Fonksiyonlar ve İşleyen Bellek: Planlama, organizasyon, tepki ketleme ve kurulumu değiştirme yetenekleri başlıca yürütücü işlevler arasındadır. Yürütücü fonksiyonların incelendiği çalışmaların büyük kısmında yürütücü işlevlerde bozukluk saptanmıştır. Dickstein ve arkadaşları 2004 yılında Cambridge Nöropsikolojik test bataryasını kullanarak yaptıkları çalışmada BAB tanısı olan çocuk ve ergenlerde kurulumu değiştirme yeteneğinin kontrollere göre azalmış olduğunu saptamışlardır (19). Doyle ve arkadaşları 2005 yılında WKET kullanarak yaptıkları çalışmada BAB olan çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu saptamışlardır (15). 2006

yılında ise 12 bipolar ergenin katıldığı çalışmada Stroop Kelime Renk Testi, SPT ve WKET ile değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre azalmış tepki ketleme puanları görülmüştür (162). Sayı Dizisi Testi Kullanılarak yapılan işleyen bellek değerlendirmelerinde ise bozulmalar saptanmıştır. Doyle ve arkadaşları 57 BAB tanısı olan genci sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında sayı dizisi testinde anlamlı bozulma saptamıştır (15). Beraden ve arkadaşları 2007 yılında 33 BAB tip 1 hastayı sağlıklı kontrollerle değerlendirmiş ve işleyen bellekte hasta grupta bozulmalar saptamıştır (18).

Görsel ve Sözel Bellek: Görsel ve sözel bellek çocuk ve ergenlerdeki BAB normal kontrollere göre bozulduğunu bildiren çalışmalar vardır (17,19). Dickstein ve arkadaşları 2004 yılında Cambridge Nöropsikolojik test bataryasını kullandıkları bir çalışmada görsel-uzaysal bellekte bozulmalar saptarken sözel bellekte bozulma saptamamıştır (19). Ayrıca McClure ve arkadaşları bipolar bozuklukta herhangi bir bellek sorunu saptamazken DEHB eştanısı olan BAB hastalarında bellek sorunlarını saptamışlardır (17).

Çocuk ve ergenlerdeki bipolar bozuklukta nörobilişsel bozuklukları inceleyen ilk ve tek meta analiz çalışması 2008 yılında yayınlanmıştır (163). Bu çalışmada çocukluk ve ergenlik dönemi bipolar bozukluğunda tüm bilişsel alanlarda bozulmalar olduğu bildirilmiştir. 10 seçilmiş çalışmanın incelendiği bu meta analizde sözel bellekteki bozulma en geniş etki büyüklüğüne sahip faktör olarak ortaya konmuştur. Ayrıca işleyen bellek, dikkat, yürütücü fonksiyonlar ve görsel bellekteki bozulmalar orta derece etki büyüklüğüne sahip olduğu ortaya konmuştur (163). Tablo 2’de çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevler ve dikkat süreçlerini inceleyen çalışmaların özeti görülmektedir.

Tablo 2: Bipolar Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Yürütücü Fonksiyonlar ve Dikkat Süreçlerini İnceleyen Çalışmalar

Çalışmacılar	Olgu Sayısı	Kullanılan Testler	Bozulan Alanlar
Castillo ve ark. (2000)	PBAB=10	Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery-Rewised NEPSY	Dikkat, yürütücü fonksiyonlar ve gör-sel-uzamsal yetenek-lerde bozulma
Robertson ve ark. (2003)	PBAB=44 Unipolar=28 Kontrol=45	WISC-III, WCST, CPT	Fark bulunmamış
DelBello ve ark. (2004)	PBAB=20 (10 manik, 10 ötimik) Kontrol=10	CPT	Sürdürülen dikkat hasta grupta bozulma
Dickstein ve ark (2004)	PBAB=21 Kontrol=21	CANTAB	Dikkat, kurulumu değiştirme ve gör-sel-uzaysal hafızada bozukluk
Doyle ve ark. (2005)	PBAB=57 Kontrol=46	WISC-III, SCWT, WCST, RCFT, CPT, CVLT	Dikkat, işleyen bellek ve işleme hızında bozukluk
McClure ve ark. (2005)	PBAB=40 Kontrol=22	CPT, Stop-Signal Test	Tepki ketleme ve motor ketlemede bozulma
Pavuluri ve ark. (2006)	PBAB=28 PBAB+DEHB=27	WASI, TMT, WMS-III, CVLT,	Dikkat, işleyen bel-lek, sözel bellek ve yürütücü fonksiyon-larda bozulma
Rucklidge ve ark. (2006)	PBAB=12 PBAB+DEHB=12 DEHB=30 Kontrol=40	SCWT, WCST, CTT, CPT	Hem DEHB hem PBAB+DEHB yürütücü fonksiyonlar, hafıza ve işleme hızında bozulma; PBAB grubu kontrol-lerden farklı değil
Voebel ve ark. (2006)	PBAB=12 Kontrol=13	SCWT, WCST, CPT, TMT,	Fark bulunmamış
Henin ve ark.(2007)	PBAB=73 DEHB=102 Kontrol=72	WCST, CVLT	Dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma

PBAB: Pediyatrik Bipolar Bozukluk; DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu; WISC-III: Wechler Intelligence Scales For Children (Wechler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği); WCST: Wisconsin Cart Scoring Test (Wisconsin Kart Eşleme Testi). CPT: Continius Performans Test (Sürekli Performans Testi); CANTAB: Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (Cambridge Otomatise Nöropsikolojik Test Bataryası); SCWT: Stroop Color World Test (Stroop Renk Kelime Testi); RCFT: Rey Complex Figure Test(Rey Kompleks Figür Testi); CVLT: California Verbal Learning Test(California Sözel Öğrenme Testi; TMT: Trail Making Test(İz Sürme Testi); WMS: Wechler Memory Scale (Wechler Bellek Testi)

Yazında çocukluk çağı bipolar bozuklukta birinci derece yakınlarını da içeren bilişsel fonksiyonları değerlendiren sadece iki çalışmaya rastlanılmıştır. İlk çalışmada Doyle ve arkadaşları 170 BAB tanılı çocuk ve ergeni, 118 etkilenmemiş kardeşlerini ve 79 sağlıklı kontrolü çalışmaya almışlardır. Bu çalışmada işleme hızı\sözel öğrenme, işleyen bellek ve problem çözme alanlarındaki bozulmalar incelenmiştir. Ailesel olarak en iyi tanımlanmış risk; problem çözme (yürütücü fonksiyonlar) becerilerindeki bozulma olarak ortaya konmuştur. İşleyen bellekte yürütücü işlevler kadar olmasa da ailesel geçiş özelliği sergilendiği belirtilmiştir (164). Brotman ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları çalışmada ise 28 BAB olan 7-17 yaş arası çocuk ve ergen, 26 birinci derece akrabalarında BAB olan ergen (BAB olan ergenlerin kardeşleri ve BAB olan erişkinlerin evlatları) ve 24 tane sağlıklı ergen katılmış ve sürekli dikkatin değerlendirildiği bu çalışmada birinci derece akrabalarında BAB olan çocuk ve ergenlerde atılmış yanıt zamanı var olan psikopatolojiden bağımsız olarak ortaya konmuştur (165).

Bipolar ailelerin evlatlarının bilişsel fonksiyonlarına bakıldığında ise 1993 yılında yapılan bir çalışmada çocukluk çağındaki dikkat problemleri 135 bipolar ailenin çocuğu, 240 diğer psikiyatrik hastaların çocukları ve normal ailelerin çocuklarında aile ve öğretmen puanlamaları ve sayı dizisi testi performansı kullanılarak değerlendirilmiştir. Yazarlar bipolar risk grubu için erken dikkat problemleri ve sonraki duygudurum bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu, ancak böyle bir durumun sağlıklı kontrollerin ve diğer psikiyatrik hastaların çocuklarının oluşturduğu karşılaştırma grubunda bulunmadığını rapor etmişlerdir (166). 2001 yılında yapılan bir kesitsel çalışma 24 tanesi duygudurum ve anksiyete bozuklukları için yaşam boyu DSM- IV-TR kriterlerini karşılayan ancak şu anda klinik olarak iyi olan 53 tane bipolar ailenin çocuklarını değerlendirmiştir. Yaşam boyu tanısı olan katılımcılar bir dikkat testi olan Harf Silme Testinde tanı almamış gruba göre farklılık göstermezken, kendi doldurdukları DEHB semptomlarını inceleyen testte yüksek skorlar elde etmişlerdir (167). 2002 yılında McDonough-Ryan ve arkadaşlarının 28 bipolar ailenin çocuklarını akademik başarı ve zekâ fonksiyonları açısından karşılaştırmıştır. Yüksek risk grubu akademik fonksiyon açısından bozukluk gösterirken; sözel puanda performans puanına göre %39 oranında uyumsuzluk göstermiştir. Bu bulgu yazarlar tarafından gelişebilecek yürütücü fonksiyon bozukluğuna işaret ettiğini söylesede bu spesifik ilişkiyi destekleyecek herhangi başka bulgu elde

edilememiştir (168). Özetlenecek olursa BAB için yüksek risk taşıyan bireylerde dikkat ve yürütücü fonksiyonlardaki sorunlar gözlenmekte ve bu sorunların gelecekte bipolar bozukluk için öngörücü olup olmadığını ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (169).

Çocuk ve ergenlik dönemi BAB'yi ele aldığımızda çalışmaların büyük çoğunluğunda DEHB başta olmak üzere pek çok eştanı karşımıza çıkmaktadır. 28 BAB tanısı olan ergeni 27 BAB tanısı ile birlikte DEHB tanısı olan ergen ile nörobilişsel ve akademik başarı bakımından karşılaştıran bir çalışmada çalışmacılar DEHB ek tanısı olan grubun dikkat ve yürütücü işlevler alanında daha ciddi bozulmaları olduğu saptanmıştır (16). Henin ve arkadaşları BAB eştanısı olan DEHB hastalarının sadece DEHB olan gruba göre küçükte olsa bilişsel açıdan farklı olduğunu ortaya koymuşlardır (170). Rucklinge ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışma da ise 12 BAB, 12 BAB ve DEHB eştanısı, 30 DEHB ve 41 normal kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, DEHB ve BAB ile birlikte DEHB olan gruplar işlememe ve isimlendirme hızı, işleyen bellek ve yanıt inhibisyonunu içeren geniş bir yelpazedeki bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaları ortaya koyarken yalnızca BAB olan grup normal kontrollerden bilişsel açıdan farklı bulunmamıştır (162).

Nörobilişselbilişsel fonksiyonları incelerken akut hastalık durumu ve ilaç etkisini göz önüne almak gereklidir. Erişkin hastalarda yapılan bazı çalışmalarda akut manik dönemde ötimik duruma göre dikkat, görsel uzaysal bellek ve yürütücü fonksiyonlarda daha fazla bozulma gösterilmesine karşın (171) çocukluk ve ergenlik dönemi bipolar bozukluğunda bilişsel bozulmanın akut hastalık ve semptom şiddetinden bağımsız olduğunu bildiren çalışmalar vardır (17,154). Bununla birlikte ilaç kullanımının çocukluk ve ergenlik dönemi bipolar bozukluktaki bilişsel özelliklere etkisine baktığımızda günümüze kadar sadece bir çalışma ilaç almayan ve alan bipolar ergenleri karşılaştırmıştır. Bu çalışmada 28 ilaçsız bipolar çocuk ve ergen yine 28 ilaç alan bipolar çocuk ve ergen ile karşılaştırılmıştır. Dikkat, yürütücü işlevler ve işlem belleğinde bozulmalar iki grupta saptanmış ve farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma ile birlikte ilaç kullanımının bilişsel bozulmadan bağımsız olduğu anlaşılmıştır (16). 2007 yılında yapılan bir meta-

analizde ötimik erişkin gruptaki nörobilişsel bozulmanın durumla ilişkili(*state-related*) bir belirteçten ziyade kararlı (*trait-like*) bir özellik olduğunu ortaya koymuştur (172).

2.10. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

2.10.1. Somatik Tedaviler

BAB tedavisinde ilaç kullanımı tedavinin birinci şartı olarak kabul edilmektedir. Öte yandan, farmakoterapi eşliğinde psikoterapinin uygulanması çoğu hastada etkili olmaktadır. BAB tanısı olan hastalar için doğru ilaçları saptamak için, hastanın hastalık döneminin şiddeti, psikotik özelliğin olup olmaması, geçmiş dönemlerdeki riskli davranışlarının ve bu dönemlerdeki sağaltım yanıtlarının süre ve biçim özelliklerini, hastanın içgörüsü ve sağaltımı konusundaki işbirliği derecesi, hastanın yaş ve geel tıbbi durumu, sosyal güvencesi ve tercihi gibi unsurlar bir arada değerlendirilmelidir (21). Çocuk ve ergenlerde BAB'de önerilen tedavi akış şemalarında herhangi bir psikotik belirti olmaksızın ilk basamak tedavileri olarak lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler ya da olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi atipik antipsikotiklerin tek başına tedavide kullanılması önerilmektedir. Ancak bozukluğa psikotik belirtilerde eklenmiş ise lityum, valproat ya da karbamazepin ve atipik bir antisikotik eklenerek oluşturulan ikili kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (173).

2.10.1.1. Duygudurum Düzenleyiciler

Lityum: Lityum tuzları bipolar bozukluğun tedavisine özgül olarak ilk geliştirilen ilaçtır ve psikiyatride 1960-70'lerden beri kullanılmaktadır. Lityumun etki mekanizması ve kullanım şekli hakkında pek çok şeyi bilmemize rağmen hala açıklığa kavuşmamış noktalar vardır. Lityum serotonerjik ve GABAerjik iletiyi arttırıcı; norepinefrin salınmasını yavaşlatıcı; postsinaptik dopamini bloke edici etkilere sahiptir. Lityum asetilkolinin erken dönemde salınımını arttırırken, uzun sürede inhibe ettiği düşünülse de bu konu netlik kazanmamıştır. Lityum karmaşık bir etki mekanizmasına sahiptir ve nörotransmitterlerin dengesini koordine eden G-protein sistemini etkileyerek çalıştığı düşünülmektedir. İlacın antimanik etkisine bakıldığında, hastaların yaklaşık %80'inde belirtilerde belirgin gerileme sağladığı belirtilmiştir. Hızlı döngülü bipolar

hastalar, karma dönemdekiler, komorbid madde kötüye kullanımı ve genel komorbiditesi olanlar lityuma daha düşük yanıt veren hasta grubunu oluştururlar (174).

Diğer ilaçlarla olduğu gibi lityumla da tedaviye başlamadan önce, sistemik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Kanda lityum düzeyi 0,6-1,2 meq/lt düzeyinde tutulmalıdır (175). DeLong ve Aldershof çoğu 14 yaş altı olan 59 BAB olan çocuğun 45'inde (%73,7), lityumla erişkinlere benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada 14 yaş altı grupla 14 yaş üstü grup arasında etkinlik açısından oransal bir fark saptanmamıştır (176). Geller ve arkadaşları BAB ve madde bağımlılığı olan ergenlerde çift-kör, plasebo kontrollü, randomize lityumun etkinliğini araştıran çalışmada lityumun işlevsellik üzerine olumlu etkinliği olup olmadığı bazı sosyal bozulmalar (aile kaybı, toplumsal düzey ve meslek kaybı, hapis cezası) başlamadan incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışmada lityumun BAB olan ergenlerde madde kullanım sıklığını akut dönemde azalttığı ve işlevselliği olumlu etkilediği ortaya konmuş, idame dönemini değerlendiren çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (177). Bir başka açık uçlu çalışmada BAB'nin depresyon fazındaki ergenlerde lityumun etkinliği araştırılmıştır. Çalışmayı tamamlayabilen 27 olguda, Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) puanlarına göre depresyonda belirgin bir azalma saptanmıştır. Depresif belirtilere yanıt verme oranı %48'dir. Çocuk ve ergen BAB'unun depresif döneminde lityumun etkin olabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir (178).

Valproat: Valproat'ın antikonvulzan ve duygudurumu düzenleyici mekanizmaları ayrı ayrı tanımlanmıştır. Bazı hipotezler arasında; birden fazla sentez ve degradasyon aktivitesi yoluyla beyin gama-amino bütirik asit (GABA) seviyelerinin yükseltilmesi ve diğer nörotransmitterlerin, voltaja duyarlı sodyum kanallarının, ekstrapotalamik nöropeptitlerin, ikincil iletim sitemlerinin ve nörokorumanın düzenlenmesi yer almaktadır (24).

Valproatın etkinliği erişkinlerde özellikle karma manide kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında çocuklarda da kullanılmaya başlanmış, monoterapi, kombinasyon, güçlendirme tedavilerinde olumlu sonuçlar alınmıştır (21). Valproatın manik, hipomanik ve karma döngüde etkinliğini araştıran çocuk ve ergenlerdeki bir çalışmada BAB'lu olgu-

ların Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) göre %61'i mani puanlarında %50'den fazla iyileşme göstermişlerdir (179). Altı aylık, tek merkezli açık uçlu bir ayaktan hasta izlemi çalışmasında yanıt verme oranı %73,5 ve iyileşme oranı %52,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda 6 ay boyunca valproat kullanımının etkin ve güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır (180).

Karbamazepin: Karbamazepinin siklik adenozin monofosfat (cAMP) inhibisyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir. Kowatch ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada akut dönemdeki tip I ve II BAB'lu çocuk ve ergenlerden oluşan bir örneklem grubunda lityum, valproat ve karbamazepinin'in etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın verileri erişkin çalışmalarına benzer olarak her üç duygu durum düzenleyicinin de etkin olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir (181).

2.10.1.2. Atipik Antipsikotikler

Bazı araştırmacı ve klinisyenler bu ilaçları duygu durumu düzenleyici olarak kabul etmektedir. Atipik antipsikotiklerle ilgili etkinlik olarak benzer sonuçlar alınmıştır ancak yan etkiler çeşitlilik göstermektedir. Risperidon monoterapisiyle çocuk ve ergenlik dönemi BAB'da belirgin düzelme görülmüş, 8 haftanın sonunda güçlendirme tedavisiyle %70'e varan iyileşme oranları saptanmıştır (182). Yine aynı yıl Biederman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada okul öncesi BAB olanzapin ve risperidon karşılaştırılmıştır. Risperidon dozu günlük 1,4 +/- 0,5 mg/gün, olanzapin dozu ise 10,3 +/- 2,2 olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda hem risperidon hem de olanzapin mani skorlarında anlamlı oranda düşme sağlarken sadece risperidon depresyon skorlarında anlamlı düşme sağlayabilmiştir (183). Başka bir çalışmada ise hastaların olanzapin monoterapisine %61 oranında yanıt verdiği, ancak 8 haftalık çalışma süresi boyunca ciddi boyutta kilo artışlarının olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ortalama olanzapin dozu 9,6 +/-4,3 mg/gün olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmaya 23 hasta ile başlanmış ve 22 hasta çalışmayı bitirmiştir. Olanzapin'in bu çalışmada iyi tolere edildiği ve en sık yan etkinin kilo alımı olduğunu yazarlar belirtmiştir (184). Ketiapinin de monoterapi ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanımının etkin ve yan etki profilinin güvenilir olduğunu gösteren araştırmalar vardır (174). Geriye dönük yapılan bir çalışmada ise ketiypinin BAB olan genç hastalarda monoterapi olarak kullanılması % 78,6, valproik asit ile bir-

likte kullanımı %80 iyileşme ile sonuçlandığını belirtmektedir (185). Ayaktan 5-18 yaş arasındaki manik ya da karma dönemdeki çocuk ve ergenler üstünde yürütülen altı aylık, ileriye dönük açık uçlu bir çalışmada, valproat ve risperidon ile lityum ve risperidon kombinasyonları etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da çalışma sonunda mani puanlarında anlamlı düşme saptanmış, ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda her iki ilacın birlikte kullanımında eşit oranda etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (186). Klozapin dirençli BAB olgularda özellikle karbamazepin ile birlikte kullanılırsa ortaya çıkabilecek fatal yan etkilere dikkat edilerek sınırlı şekilde kullanılabilir. 2002 yılında 10 dirençli manisi bulunan ergen BAB olan hastanın katıldığı açık etiketli çalışmada tedaviye başlangıcın 15-28 günlerinde tedaviden yanıt alındığını ifade edilmiştir. Bu çalışmada klozapin hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisi olarak kullanılmıştır (187). Aripiprazol atipik antipsikotiklerle birlikte sınıflandırılrsa da diğer atipik antipsikotiklerden farklı bir farmakolojik özelliği vardır. D2 reseptörünün parsiyel agaonisti ve antagonistidir. Ayrıca 5HT1A ve 5HT2A reseptör antagonistidir (188). (204) 2004 yılında Bartzman ve arkadaşları 30 BAB olan ergen hastada yaptıkları çalışmada yanıt oranları %67 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada 9 hasta monoterapi olarak aripiprazol kullanırken 21 hasta kombinasyon tedavisi almaktadır. Dokuz ay boyunca takip edilen hastalarda en sık görülen yan etkiler; sedasyon, akatizi ve gastrointestinal sistem sorunlarıdır (189).

2.10.1.3. Antidepresanlar

Antidepresanlar, bipolar bozukluğun depresif dönem belirtilerini yatıştırmak için kullanılır. Antidepresanlarla tedavi edilen bipolar hastalarda manik kayma riski vardır. Bu sebeple trisiklik antidepresanlar daha az tercih edilir; hastalara manik kayma riski az olduğu düşünülen başta seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) olmak üzere diğer antidepresan ilaçlar daha ağırlıklı olarak önerilir (190). Çocuk ve ergendeki BAB'da antidepresan kullanımına yönelik ileriye dönük çalışmalar yoktur. Yalnızca geriye dönük yapılan bir çalışmada SSGİ bipolar depresyonda iyileşme sağladığı saptanmıştır. Bununla birlikte SSGİ kullanımının duygudurum dengesini bozucu etkileri de olabileceği bildirilmiştir (186). Daha kesin veriler oluşuncaya kadar çocuk ve ergenlerde bipolar depresyonun tedavisinde lamotrijin, lityum, valproat veya atipik antipsikotikler

ilk sıra tedavi tercih edilmelidir. Bu tedavilere yanıt vermeyen ya da az yanıt veren olgularda SSGI veya diğer antidepresanlar duygudurum dengeleyici veya atipik antipsikotiklerle kombine edilerek dikkatli bir şekilde kullanılabilir (186).

2.10.2. Psikososyal Tedaviler

Çocuk ve ergenlerde destekleyici sağlatım yaklaşımı gerekli görölmektedir. Kişiler arası terapi sürecinin BAB olan hastalara uyarlanması ile önce hastanın tanıya ilişkin duygularını aktarmasına olanak tanımakta, yâdsıma sürecinin üstesinden gelmesine yardımcı olunmakta daha sonra da hastanın yaşantısındaki kişiler arası sorunlara odaklanılmaktadır. Ayrıca yaşam biçimini düzene koyan davranışçı bir program uygulanır (4). Atakların yeniden ortaya çıkması, ilaç tedavisine uyumu zorlaştırmaktadır. En güçlü psikoeğitim yaklaşımı, prodromal belirtilerin saptanması ile hastalığın yinelenme sürecini önlemeyi hedef alan yaklaşımdır (191). Ailenin psiko eğitiminde ise anne babanın çocuğun tedavi ekibinin bir parçası olması beklenir. Hastalıkta çocuğu bakım ve destek verme ve tutumlar konusunda bilgilendirilirler. Aile odaklı psikoterapiler aile içi iletişimi artırma, sorun çözme ve baş etme becerilerinin kazanılması ile ailenin işlevselliği genişler. Ayrıca bilişsel davranışçı terapi uygulamaları ile çocuk ve ailenin kendi duygudurumları konusunda farkındalık kazanmaları ve daha uygun duygusal tepkiler verme yönünde düşünce ve davranışlarını değiştirebilmeleri sağlanır (191).

Miklowitz BAB olan 20 ergende aile odaklı psikoeğitimsel teknikleri yardımcı tedavi olarak uygulayarak bir pilot çalışma yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, aile odaklı psikoeğitimsel tedavi ve duygudurum dengeleyicilerle yapılan 52 kombine tedavi uygulanarak depresif, manik belirtilerde ve davranış sorunlarında bir yılın üzerinde süreyi iyileşme meydana geldiği saptanmıştır (192). Pavuluri ve arkadaşları 2004 yılında çocuk ve aile odaklı bilişsel davranışçı terapiyi 12 hafta uyguladıkları çalışmalarımda belirtilerde anlamlı azalma saptamışlardır (193).

2.11. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı

- (1) Ergenlik döneminde bipolar afektif bozukluğu tanısı olan olguların nöropsikolojik işlevlerdeki sağlıklı kontrol olgularına göre farkları ortaya koymak,
- (2) BAB için yüksek riskli bireylerin nöropsikolojik işlevlerini inceleyerek ergenlik dönemi BAB için geçerli endofenotipik belirteçleri saptayabilmek,
- (3) Ergenlik dönemi BAB’de nöropsikolojik işlev sorunlarının hastaların klinik bulguları ile ilişkisini incelemektir.

2.12. HİPOTEZ

- (1) BAB olan ergenler sağlıklı ergenlere göre dikkat işlevleri ve temel yürütücü işlevlerde sorunlar yaşarlar. Bu sorunlar nöropsikolojik testlerde daha düşük performans gösterme şeklinde tespit edilebilir.
- (2) Ailesel olarak BAB için riskli ergenler (birinci derece yakınlarında BAB olan ergenler) bu testlerde hem sağlıklı ergenlerden hem de BAB olan ergenlerden farklılık gösterirler.
- (3) Nöropsikolojik testlerle ölçülebilen bilişsel işlevlerdeki sorunlar zekâ düzeyi ve DEHB eştanısından bağımsızdır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.ÖRNEKLEM GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışma örneklemini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri A.D takip edilen 12-18 yaş arası Bipolar Tip 1, Bipolar Tip 2 ve BTA (Başka Türü Adlandırılmayan) Bipolar Afektif Bozukluk (BAB) tanısı almış 25 kişilik hasta grubu, birinci derece akrabalarında (anne, baba ve/veya kardeş) BAB tanısı olan ancak kendisinde herhangi bir duygu durum bozukluğu olmayan 25 kişilik risk grubu ve 25 kişilik sağlıklı kontrol grubu olmak üzere olmak üzere üç gruptan oluşmuştur.

3.1.1 Hasta Grubunun Oluşturulması

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri A.D takip edilen BAB tip 1, BAB tip 2 ve BTA (Belirli Tanı Almamış) BAB tanısı olan hastalar ayrıntılı olarak yeniden değerlendirilmiştir. Dâhil edilme kriterlerine uygun olan hastalara randevu verilip ebeveynleri ile polikliniğimize gelmeleri istenmiştir. Polikliniğimize gelen ebeveynlerden, hasta bilgilendirme formunu okuyarak, onam formunu imzalamaları istenmiştir. Hastaların 12-18 yaş arası kardeşleri varsa risk grubu için dâhil edilme kriterleri açısından değerlendirilmiş, uygun olanların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam imzası alınmıştır.

Hasta Grubu İçin İşleme Ölçütleri:

- DSM-IV-TR tanı kriterleri uyarınca BAB Tip1, BAB Tip2 ya da BTA-BAB tanısı almak
- 12-18 yaşında olmak
- Araştırmaya alındığı sırada ötimik durumda olmak (Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) 19 ve altı, Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu (YMDÖ-ABF) 13 ve altı puan almak)

Hasta Grubu İçin Dışlama Ölçütleri:

- IQ Değeri 80'in altı olması
- Eşlik eden Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısı olması
- Değerlendirme sırasında aktif psikotik semptomların olması
- Görme ve/veya İşitme engelli olmak
- Stabil olmayan kronik medikal hastalık olması (ör, aktif astım, multipl skleroz, vb.)
- Kafa travması ve SSS enfeksiyonu öyküsü bulunması
- Gebelik
- Değerlendirmeden iki ay öncesine kadar madde bağımlılığının olması
- Ailenin onam vermemesi

3.1.2. Risk Grubunun Oluşturulması

Yüksek risk grubu için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D. Bipolar Polikliniğince takip edilen hastaların 12-18 yaşı arası çocukları yüksek risk için dahil edilme kriterleri açısından değerlendirilmiş, uygun olanlara randevu verilip ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam imzaları alınmıştır. Ayrıca hasta grubuna dahil edilen kişilerin 12-18 yaşı arası kardeşleri de risk grubu dahil edilme kriterlerine göre değerlendirilmiş uygun olanların ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alınarak risk grubuna dahil edilmiştir.

Risk Grubu İçin İşleme Ölçütleri:

- Birinci Derece Akrabalarında (kardeş, anne veya baba) BAB tanısı almış olan ancak kendisinde herhangi bir duygudurum bozukluğu olmaması
- 12-18 yaşı arası olmak
- IQ puanı 80 ve üzeri olması

Risk Grubu İçin Dışlama Ölçütleri:

- Görme ve/veya İşitme engelli olmak
- Stabil olmayan kronik medikal hastalık olması
- Kafa travması ve SSS enfeksiyonu öyküsü bulunması
- Son 1 ay herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olmak
- Gebelik
- Değerlendirmeden iki ay öncesine kadar madde bağımlılığının olması
- Ailenin onam vermemesi

3.1.3. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Ondokuz Mayıs Üniversitesinde çalışan personel ve Üniversitenin epidemiyolojik çevresi çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve 12-18 yaş arası çocukları olanlar için çocukları ile birlikte gelmeleri için randevu verilmiştir. Randevuya gelen ebeveynler psikiyatrik hastalık açısından sorgulanmış herhangi psikiyatrik bozukluğu olmayan ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya alınmaları için bilgilendirilmiş onamları istenmiştir.

Kontrol Grubu İçin İşleme Ölçütleri:

- Kendisinde, anne ve babasında herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunmaması
- IQ puanı 80 ve üzeri olması
- 12-18 yaşında olmak

Kontrol Grubu İçin Dışlama Ölçütleri:

- Görme ve/veya İşitme engelli olmak
- Stabil olmayan kronik medikal hastalık olması
- Kafa travması ve SSS enfeksiyonu öyküsü bulunması
- Gebelik ve ailenin onam vermemesi

3.2. ÇALIŞMA DESENİ

Katılımcıların tümünde Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, K-SADS-PL] ile tanılar ve ek tanılar değerlendirilmiştir. Katılımcılara psikometrik değerlendirme için uzman psikolog tarafından, 16 yaşa kadar Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) [Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised/ WISC-R], 16 yaş üstü için Wechsler Erişkinler için Zekâ Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WEZÖ) [Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised/ WAIS-R] uygulanmıştır. Katılımcıların ebeveynleri ile birlikte görüşmeci tarafından sosyodemografik verileri sosyodemografik veri formuna aktarılmıştır. Katılımcıların kendilerine Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) ve Gençler için Kendini Değerlendirme Formu (KDF) verilmiş, ailelerine ise Conner's Aile Değerlendirme Formu (CADÖ-48) ve Young Mani Derecelendirme ölçeği ana-baba Formu (YMDÖ-ABF) verilmiştir. Klinik değerlendirmenin ardından katılımcılara görüşmeci tarafından sırasıyla Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi TBAG Formu ve Sürekli Performans Testi (SPT) uygulanmıştır.

3.3. ARAÇLAR

3.3.1. Sosyodemografik veri formu

Olguların kimlik, adres, telefon, eğitim durumu, ailenin sosyoekonomik durumu, anne-baba-kardeş ve aile yapısı ile ilgili bilgileri içermektedir. Ailenin sosyoekonomik durumu anne babanın algısına göre kaydedilmiştir. Ayrıca Hasta grubunun hastalığın gidişatı ile ilgili bilgileri (hastalığın başlangıç yaş, hastaneye yatış sayısı, epizot sayısı ve kullandığı ilaçlar) içermektedir.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG – ŞY)(Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children – Present and Lifetime Version, K-SADS-PL)

Çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (194). Form üç bölümden oluşmaktadır. “Yapılandırılmış Başlangıç Görüşmesi” olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu anki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte, çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. İkinci bölüm olan “Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi” 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belirti tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım Bozuklukları, Psikotik Bozukluklar, Anksiyete Bozuklukları, Davranış Bozuklukları, Madde Kötüye Kullanımı ve Diğer Bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Major Depresyon, Distimi, Mani, Hipomani, Siklotimi, Bipolar Bozukluk, Şizoaffektif Bozukluklar, Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Kısa Tepkisel Psikoz, Panik Bozukluk, Agorafobi, Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, Kaçınma Bozukluğu, Özgül Fobi, Sosyal Fobi, Aşırı Anksiyete//Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, Enürezis, Enkoprezis, Anoreksiya Nervosa, Bulimia Nervosa, Geçici Tik Bozuklukları, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, Alkol Kötüye Kullanımı, Madde Kötüye Kullanımı, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Uyum Bozukluğu. Çocuğun şu anki işlev bozukluğunu belirlemek için düzenlenen üçüncü bölüm ise ‘Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği’ olarak adlandırılır (194).

ÇDŞG-ŞY için Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (195). Bu tanı değerlendirme yöntemi ile yapılan görüşme ile ko-

nulan tanuların geçerliğinin dışa atım bozuklukları açısından çok iyi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve tik bozukluğu için iyi, duygulanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve karşı olma karşı gelme bozukluğu için ise orta derecede olduğu gözlenmiştir (195).

3.3.3. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme leği (ÇDDÖ)

ÇDDÖ 6-18 yaş arası çocuklar tarafından uygulanabilen kendini değerlendirme ölçeğidir. 27 maddelik ölçekte her madde için üç değişik seçenek bulunmaktadır. Çocuktan son iki hafta içinde kendisine en uygun seçeneği seçmesi istenir. Her madde belirti şiddetine göre hesaplanır ve 0,1 ve 2 puan alır. Alınan puan ne kadar yüksekse depresyonun şiddeti o kadar fazladır. En yüksek puan 54 ve kesim noktası 19 dur. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması y ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (196).

3.3.4. Young Mani Değerlendirme leği\Ana-Baba formu (YMDÖ-ABF)

YMDÖ-ABF, ailelere çocuklarının son 48 saat içindeki ve şu andaki durumu hakkında sorular soran, toplam 11 sorudan oluşan 5'li likert tip bir ölçektir. Toplam skor, her bir soru için işaretlenmiş olan en yüksek değerlerin toplanmasıyla elde edilir. Maddeler 0-4 puan aralığında puanlanır. (5, 6 ve 8. maddeler semptomların manideki önemi nedeni ile 0-8 puan arasındadır). En yüksek 60 puan alınmaktadır. Ortalama skor, manik epizod için 25, hipomanik epizod için 20 bulunmuştur, 13 üzeri skorlar, potansyel mani ya da hipomani göstergesidir, 21 üzeri skorlar ise mani ya da hipomani göstergesidir (197,198). Türkçe geçerliliğini Diler ve arkadaşları yapmıştır (199).

3.3.5. 11-18 Yaş Gençler için Kendini Değerlendirme Formu (GKDF)

Ölçek 17 yeterlik, 112 problem maddesi olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Yeterlik ile ilgili maddeler gencin ilgilendiği ve aktif olarak katıldığı spor ve spor dışı etkinlikleri, bu konulardaki becerilerini, ev ve ev dışındaki yaptığı işleri ve işlevsel-liğini kapsar. Okuldaki başarı durumu ile ilgili maddeler de ölçekte yer almaktadır. Etkinlik ve sosyallik alt leklerinin toplamından toplam yeterlik puanı elde edilmektedir.

Ölçeğin ikinci bölümünde 112 problem maddesi vardır. Sorun davranışlar son altı ayda görülme sıklık derecesine göre 0.1.2 olarak derecelendirilir ve çeşitli alt ölçekler içinde gruplandırılır. Ölçekten “İçe Yönelim” ve “Dışa yönelim” gibi iki ayrı davranış belirti puanı elde edilmektedir. İçe Yönelim grubunu; “Sosyal içe dönüklük”, “Somatik Yakınlıklar”, “Anksiyete-Depresyon, “Dışa Yönelim” grubunu ise, “Suça Yönelik Davranışlar” ve “Saldırgan Davranışlar” alt testlerinin toplamı oluşturmaktadır (200). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Erol ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (201).

3.3.6. Conner’s Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-48)

Toplam 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Dikkat eksikliği faktörü altında 5, Hiperaktivite faktörü altında 4, karşı olma karşı olamayı tarayan 5, davranım bozukluğunu tarayan 11 madde bulunmaktadır. Ölçeğin iç tutarlılığı cronbach alfa katsayısı ile hesaplanmış ve dört alt ölçek için 0.67 ile 0.92 arasında bulunmuştur. Madde-toplam korelasyon aralığı 0.35-0.81 olarak bildirilmiştir. Ölçekte sorular ana babalar tarafından 4’lü likert skalası üzerinde yanıtlanmaktadır. “Hiçbir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır. Önerilen kesme puanları olarak Dikkat eksikliği alt ölçeği için 5, hiperaktivite alt ölçeği için 6, karşı olma karşı gelme alt ölçeği için 7, davranım bozukluğu alt ölçeği için 18 puan ve üstünü alan deneklerin sorunlu alanda yer aldıkları kabul edilmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Dereboy ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (202).

3.3.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Cart Sorting Test) (WKET)

Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, 1981 ve 1993 yıllarında Heaton ve arkadaşları tarafından değişiklikler yapılarak testin el kitabı hazırlanmıştır. Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Wisconsin Kart Eşleme Testinde denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk,

şekil, sayı olarak sıralanır, denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir (203).

Wisconsin kart eşleme testi değerlendirmesinde 13 farklı puan hesaplanır;

1-Toplam tepki sayısı: Testin tamamlanması sırasında kullanılan kart sayısı

2-Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır.

3-Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır.

4-Tamamlanan kategori sayısı: Art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır.

5-Perseveratif tepki sayısı: Ardışık on doğru tepkiden sonra da, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır.

6-Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.

7-Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir.

8-Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir.

9-İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır.

10-Kavramsal düzey tepki sayısı: En az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır.

11-Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek, yüzle çarpılması ile elde edilir.

12- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin ard arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır.

13- Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az 3 kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanır. Her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılmakta ve her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puan-

ları hesaplanmakta ve fark puanlarının ortalaması öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır.

Yapılan faktör analiz çalışmalarına göre WKET alt puanları 3 faktör altında toplanmaktadır:

1. Faktör: WKET 1-2-4-5-6-7-8 puanlarının toplandığı gruptur. Söz konusu puanlar incelendiğinde bunların yanlış olduğu yolunda verilen sözel geri bildirimle rağmen daha önceki davranışta ısrar etme durumu, yani perseverasyonu yansıttığı görülmektedir.
2. Faktör: WKET 3-10-12 puanlarının toplandığı grup. Bu puan grubu temelde tanınmış, sınıflanmış ve bellekte kodlanmış uyarıcı özelliklerin bir mantık kuralı altında ilişkilendirilmesini ve sınıflama kuralının çıkarılmasını içermektedir. WKET 3-10-12'nin oluşturduğu faktör kavramsallaştırma/irdeleme olarak nitelenmektedir.
3. Faktör. WKET 9-13 puanlarının toplandığı grup. Bu faktörün diğer iki faktöre oranla toplam varyansın küçük bir bölümünü açıkladığı ve söz konusu puanlar arasında da anlamlı korelasyonlar bulunmadığı bildirilmektedir (204).

Wisconsin kart eşleme testinin özellikle DLPHK bölgesine duyarlı bir frontal lob testi olduğu düşünülmektedir (204). Test soyut irdeleme, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme, işlem belleği, yönetici işlevler ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir. Ancak ölçtüğü temel özelliğin perseverasyon eğilimi olduğu belirtilmektedir (204). Çalışmamızda testin bilgisayarlı versiyonu kullanılmıştır. Bu versiyonda kavramsal düzey tepki yüzdesi puanı haricinde diğer puanlar hesaplanmaktadır. Çalışmamızda bilgisayarlı versiyonda hesaplanan 12 alt boyut puanlarının tümü dikkate alınmıştır.

3.3.8. Stroop Renk Kelime Karıştırma Testi (Stroop Color-Word Interference Test)

İlk olarak 1935 yılında Stroop tarafından deneysel bir görev olarak geliştirilmiştir. Stroop testinin çeşitli formları bulunmaktadır. Çalışmamızda Stroop testi TBAG (temel bilimler araştırma grubu) formu kullanılmıştır. Türk toplumu için Stroop Testi TBAG formu standartizasyon çalışmaları yapılmıştır (205). Stroop TBAG formu 14x21.5 cm boyutlarında 4 adet karttan oluşur. 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” tablo-3’te gösterilmiştir. Denek her bir bölümdeki görevi bitirince tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı kaydedilir.

Tablo 3. Stroop Testi Görevleri

BÖLÜMLER	UYARICILAR	UYARICI KART KAPSAMI	GÖREV
1.Bölüm	1.kart	Siyah basılmış renk isimleri	Renk isimleri okuma
2.Bölüm	2.kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Renk isimleri okuma
3.Bölüm	3.kart	Renkli basılmış daireler	Rengi söyleme
4.Bölüm	4.kart	Renkli basılmış nötr kelimeler	Rengi söyleme
5.Bölüm	<u>2.kart</u>	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Rengi söyleme

Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyarıları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendirir. Bozucu etkiyi değerlendiren testlerde birbiriyle yarışan tepki eğilimleri oluşturulduktan sonra, bu eğilimlerden birinin durdurulup ketlenmesi, öteki tepkinin ortaya konulması istenir. Stroop testinde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha zordur. Stroop bozucu etkisi (interference) olarak da bilinen bu olay ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Farklı formlarında farklı puanlama sistemleri kullanılmaktadır. Stroop testi TBAG Formunun puanlamasında her bir bölümün tamamlama süresinin kullanılabilmesi tespit edilmiştir. Stroop testi TBAG Formunun ölçtüğü en geçerli özelliğin bozucu etki (2. karttaki renklerin söylendiği 5. bölüm) olduğu bulunmuştur. Testin ayrıca dikkati yansıtan okuma hızı (1. kart tamamlama süresi) ve renk söylemeyi (3. ve 4. kart tamamlama süresi) değerlendirdiği bildirilmektedir. Stroop TBAG Formu için hata ve düzeltilen tepki sayısı puanlarına ilişkin güvenilirlik katsayıları düşük bulunmuş ve değerlerin genelde anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bozucu etki altında kurulumu sürdürmede bozulmanın özellikle OFK hasarı ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (206). Çalışmamızda dikkati değerlendiren stroop1 süre puanı ve bozucu etkiyi değerlendiren stroop 5 süre puanları dikkate alınmıştır.

3.3.9. Sürekli Performans Testi (Continius Performans Test) (SPT)

Dikkatin sürdürülebilme yetisini ölçen bu test uyarın akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanır. Bilgisayar ekranında görölüp kaybolan harflerle gerçekleştirilmektedir. Ekranda 0.87 saniye boyunca beliren büyük harfler 0.17 saniye aralıklarla değişirler. Testin toplam süresi 5 dakikadır. Hedef uyarın olarak Z harfinden sonra gelen A harfi seçilmiştir. Hedef uyarınlar toplam uyarınların % 36'sını oluşturmaktadır (207). Genel olarak gereken yerde basmama skorları (atlama) dikkatsizliği, basılmayacak yerde basma (hatalı basma) skorları ise dürtüsellikle ilişkilendirilmektedir (207). Çalışmamızda değerlendirme bilgisayarlı versiyonda yapılmış her iki alt skorda kullanılmıştır.

3.3.10. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised/ WISC-R) ve Wechsler Erişkinler için Zeka Ölçeği- Yeniden gözden geçirilmiş formu (WEZÖ) (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised/ WAIS-R)

WÇZÖ, 6-16 yaş arası çocuklar için Wechsler tarafından geliştirilmiş bir zekâ testidir (208). Türk çocukları için geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (209). Türkiye'de ve düntanın pek çok ülkesinde halen en yaygın olarak kullanılan zekâ testidir.

WEZÖ, 1955 yılında David Weschsler tarafından oluşturulmuştur (210). 16 yaş ve üstü için kullanılmaktadır. Bireysel olarak uygulanan bir zekâ testidir. Sözel ve performans becerilerini ölçen 11 adet alt testten oluşmaktadır. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olmasına karşın Türkiye normları bulunmamaktadır. Türkçe çevirisi 1972 yılında Epir ve İskit tarafından gerçekleştirilmiştir (211).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Uygulanan ölçeklerden ve nöropsikolojik testlerden elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımları tek-örnekli Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirilmiştir. Dağılımları normal olan değişkenler parametrik istatistikler ile değerlendirilmiştir. Dağılımları normal olmayan değişkenlere ise non-parametrik istatistikler uygulanmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (X^2) Testi ya da Fisher's Exact Testi kullanılmıştır. Skor veya nicel değişkenler için grup içi dağılımlar normal olduğu zaman tablolarda ortalama ve standart sapma değerleri sunulmuştur. Skor veya nicel değişkenler için grup içi dağılımlar normal olmadığı zaman ise tablolarda ortanca ve 25-75 percentil değerleri sunulmuştur. Üç grup arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Testi uygulanmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Gruplar arası anlamlı fark varlığında post-hoc analizde ikili Mann Whitney U Testleri yapılmıştır. Post-hoc analizde üç grup karşılaştırıldığı için toplam üç Mann Whitney U testi uygulandığından, Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık düzeyi $0.05/3$ (0,017) olarak alınmıştır. İlgilenilen bağımlı değişken üzerine seçilen bağımsız değişkenlerin öngörücülüğü Çoklu Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Verilerinin analizi, SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı; Statistical Program for Social Sciences) 15,0 ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya 25 BAB olan hasta, 25 birinci derece akrabalarında BAB olan riskli birey ve 25 sağlıklı kontrol olmak üzere 75 katılımcı alındı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, ortalama eğitim süresi, ortalama anne\baba yaşı, ortalama anne\baba eğitim süresi ve ortalama hane geliri açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı.

Uygulanan WÇZÖ ve WEZÖ'ye göre Hasta grubunu ortalama İQ puanı $91,8 \pm 8,5$, risk grubunun $98,6 \pm 11,4$ ve kontrol grubunun $98,3 \pm 6,6$ olarak bulundu. Hasta, risk ve kontrol grupları arasında İQ puanları açısından anlamlı fark saptanmıştır ($f=4,3; p=,001$). Hasta grubu İQ puanı açısından hem riskli gruptan hem de kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük puan almıştır. Karşılaştırma gruplarının sosyodemografik özellikleri tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4: Karşılaştırmalı Grupların Sosyodemografik Özellikleri

		Hasta	Risk	Kontrol	χ^2	P
		Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)		
Cinsiyet	Kız	17 (68)	15 (60)	16 (64)	1	,77
	Erkek	8 (32)	10 (40)	9 (36)		
Çalışan anne sayı (%)		5 (20)	8 (32)	3 (12)	1	,49
Çalışan baba sayı (%)		23 (100)	23 (100)	24 (100)		
Ortalama aylık hane geliri (tl)	800 altı	3 (12)	5 (20)	5 (20)	1	,58
	800-2500	19 (76)	14 (56)	17 (68)		
	2500-5000	3 (12)	6 (24)	3 (12)		
		Hasta	Risk	Kontrol	F	P
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS		
Yaş (yıl)		15,2 ±1,4	14,8 ±1,3	14,4 ±1,3	1,8	,15
Eğitim süresi (yıl)		9,9±1,6	9,1±1,6	9,2±1,4	1,8	,16
Anne yaşı (yıl)		43,1±6,0	39,6±6,0	42,0±5,2	2,7	,07
Baba yaş (yıl)		48,2±7,8	45,8±7,5	47,0±5,3	,6	,52
Anne eğitim süresi (yıl)		6,1 ±3,6	7,4±3,7	7,8±3,2	1,5	,21
Baba eğitim süresi (yıl)		9,0 ±4,1	10,3±4,0	9,7±3,2	,6	,51

4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.2.1. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 25 BAB hastasının 12'si (%48) BAB tip-1, 10'u (%40) BAB tip-2 ve 3'ü (%12) BTA-BAB tanısı almıştır. Olguların hastalık başlangıç yaşı ortalama 12,6±2,7 olarak bulunmuş, tanı yaşı ise 13,7 ± 2,0 olarak belirlenmiştir. Hasta grubunda depresif epizot sayısı ortalama 1,3±0,9, manik/hipomanik sayısı ortalama 1,4 ±0,9 ola-

rak belirlenmiştir. Hasta grubunun 14'ü (%56) hastaneye yatışı olmuştur. Ortalama hastaneye yatış günü 30±18,1 olarak bulunmuştur.

Hasta grubunun tümü ilaç tedavisi alıyordu. 22 hasta (%88) duygudurum düzenleyici (19'u [%86,4] valproik asit, 2'si [%9,1] lityum ve 1'i [%4,5] lamotrigin) kullanmaktaydı. Hastaların 22'si atipik antipsikotik (14'ü [%63,6] risperidon, 3'ü [%13,6] olanzapin, 3'ü [%13,6] ketiyapin ve 2'si [%9,1] aripiprazol) kullandığı belirlendi. Hastaların 4'ü (%16) antidepresan (3'ü [%75] sertraline ve 1'i [%25] paroksetin) kullanıyordu. Hasta grubundan 3 (%12) katılımcı stimulan tedavi alıyordu. Hastaların 22'si (%88) kombine ilaç kullanımını vardı. Hasta grubunu klinik özellikleri tablo 5'te özetlenmiştir.

. **Tablo 5:** Hasta Grubun Klinik Özellikleri

BAB Türü	BAB-1 sayı (%)	12 (48)
	BAB-2 sayı (%)	10 (40)
	BTA-BAB sayı (%)	3 (12)
Hastalığın başlangıç yaşı (Ort.±SS)		12,6 (2,7)
Hastalığın tanı yaşı (Ort.±SS)		13,7 (2,0)
Depresif epizot sayısı (Ort.±SS)		1,3 (0,9)
Manik/hipomanik epizot sayısı (Ort.±SS)		1,4 (0,9)
Hastaneye yatış	Var sayı (%)	14 (56)
	Yok sayı (%)	11 (44)
Ortalama yatış günü (Ort.±SS)		30 (18,1)
Duygudurum düzenleyici kullananlar sayı (%)		22 (88)
Antipsikotik kullananlar sayı (%)		22 (88)
Antidepresan kullananlar sayı (%)		4 (16)
Stimulan Kullananlar sayı (%)		3 (12)
Kombine ilaç kullananlar sayı (%)		22 (88)

4.2.2. Hasta Grubunun Semptom Dağılımı

Hasta grubun mani\hipomani dönemlerindeki semptom dağılımları incelendiğinde 24 (%96) katılımcıda uyku azalması, 23 (%92) katılımcıda aktivite artışı, 22 katılımcıda (%88) grandiyozite, 18 (%72) katılımcıda iritabilite ve yarışan düşünceler, 17 (%68) katılımcıda konuşma miktarında artma, 15 (%60) katılımcıda distraktibilite, 13 (%52) katılımcıda kabarmış\taşkın duygudurum ve 7 (%28) katılımcıda zevk veren aktivitelere aşırı katılma saptanmıştır. Hasta grubun semptom dağılımı tablo 6 da özetlenmiştir.

Tablo 6: Hasta Olguların Bipolar Bozuklukla İlişkili Semptom Dağılımı

Semptom	Sayı	%
Uyku Azalması	24	96
Aktivite Artışı	23	92
Grandiyozite	22	88
İrritable Duygudurum	18	72
Yarışan düşünceler	18	72
Konuşma Miktarında Artma	17	68
Distraktibilite	15	60
Kabarmış\taşkın Duygudurum	13	52
Zevk Veren Aktivitelere Aşırı Katılma	7	28

4.2.3. Hasta ve Risk Grubunun Ektanı Dağılımları

Hasta ve Risk grubunda ÇDŞG – ŞY ile yapılan değerlendirmede Hasta grubunun DEHB ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu eş tanıları risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olarak bulunmuştur. Hasta ve Risk grupları arasında Davranım Bozulduğu, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, Enüresis\Enkopresis, Ayrılık

Anksiyetesi Bozukluğu, Sosyal Fobi Basit Fobi eştanıları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta ve Risk gruplarının ek tanı dağılımları tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hasta ve Risk Gruplarının Ek Tanı Dağılımları

	Hasta Sayı (%)	Risk Sayı(%)	p
DEHB*	14 (56)	4 (16)	,007
Davranım Bozukluğu	6 (24)	1 (4)	,098
KOKGB**	3 (12)	-	,226
Enüresis\Enkopresis	2 (8)	2(8)	1,000
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	5 (20)	-	,050
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	1 (4)	3 (12)	,690
Sosyal Fobi	1 (4)	2 (8)	1,000
Basit Fobi	-	1 (4)	1,000

*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, ** Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

4.3. UYGULANAN ÖLÇEKLERE AİT PUANLAR

4.3.1. Young Mani Değerlendirme leği\Anababa Formu (YMDÖ-ABF) ve ocuklar İçin Depresyon Değerlendirme leği (ÇDDÖ) Değerleri

Yapılan değerlendirmede hem Young Mani Değerlendirme leği\Anababa Formu (YMDÖ-ABF) hem de ocuklar İçin Depresyon Değerlendirme leği (ÇDDÖ) puanlarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (bkz. tablo 8). Post-Hoc analizlerde Mann Whitney U testi uygulanmış, Hasta grubunun hem Kontrol grubundan, hem de Risk grubundan her iki ölçek için istatistiksel açıdan daha yüksek puanlar aldığı saptanmıştır (bkz. tablo 8). Risk grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grupların YMDÖ-ABF ve ÇDDÖ puanlarının karşılaştırılması Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Gruplarının ÇDDÖ ve YMDÖ-ABF Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (25-75) percentil	Risk Ortanca (25-75) percentil	Kontrol Ortanca (25-75) percentil	χ^2	p	Anlamli fark gös- teren gruplar
ÇDDÖ	11 (7-14,5)	6 (3-7,5)	6 (2,5-8,5)	17,3	,000	1;3, 1;2
YMDÖ-ABF	4 (3-7)	0 (0-1)	0 (0-0,5)	52,8	,000	1;3, 1;2

Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ); YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu

4.3.2. Conner's Anababa Değerlendirme Ölçeği (CADÖ-48) Değerleri

Conner's Anababa Değerlendirme Ölçeği (CADÖ-48) alt ölçek puanları Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında tüm alt ölçek puanlarında anlamlı fark tespit edilmiştir (bkz. tablo 9). Post-Hoc analizlerde Mann Whitney U testi uygulanmış, Hasta grubun davranım, ataklık, kaygı ve psikosomatik alt ölçeklerde Risk grubuna göre; ataklık, öğrenme ve psikosomatik alt ölçeklerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek puan aldıkları tespit edilmiştir (bkz. tablo 9). Grupların CADÖ-48 puanlarının karşılaştırılması tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Gruplarının CADÖ-48 Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (25-75) percentil	Risk Ortanca (25-75) percentil	Kontrol Ortanca (25-75) percentil	χ^2	p	Anlamli fark göste- ren gruplar
Davranım Puanı	9 (2-18,5)	2 (0-4,5)	3 (2-5)	11,1	,004	1;2
Ataklık Puanı	6 (2-8)	2 (0-3)	2 (0-3)	19,1	,000	1;3, 1;2
Öğrenme Puanı	5 (2-9,5)	2 (1-3,5)	1 (0,5-2)	11,5	,003	1;3
Kaygı Puanı	7(5,5-11,5)	4 (2-7)	6 (2,5-8,5)	8,3	,015	1;2
Psikosomatik Puanı	4 (1,5-5)	1(0-3,5)	1 (0-2,5)	12,4	,002	1;3, 1;2

CADÖ-48: Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği; AD: Anlamli Değil

4.3.3. Gençler İçin Kendini Değerlendirme Ölçeği (GKDF) Davranış Puanlarına Ait Değerler

Gençler İçin Kendini Değerlendirme Ölçeği (GKDF) alt ölçek davranış puanları Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında tüm alt ölçek puanlarında anlamlı fark tespit edilmiştir (bkz. tablo 10). Post-Hoc analizlerde Mann Whitney U testi uygulanmış, Hasta grubu tüm alt ölçek ve toplam puan yönünden Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek puan aldıkları tespit edilmiştir (bkz. tablo 10). Risk grubunun; sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar, dışa vurum puanları ile toplam sorun puanları yönünden Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek puan aldıkları tespit edilmiştir (bkz. tablo 10). Hasta ve Risk grupları GKDF alt ölçek ve toplam puan yönünden karşılaştırıldığında anksiyete\depresyon, saldırgan davranışlar, içe vurum ve toplam sorun puanları arasında Hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (bkz. tablo 10). Grupların GKDF davranış puanları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Gruplarının GKDF Alt Ölçek Davranış Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (25-75) persentil	Risk Ortanca (25-75) persentil	Kontrol Ortanca (25-75) persentil	χ^2	p	Anlamli fark göste- ren gruplar
Sosyal İçe Dönüklük Puanı	5 (2,5-7)	3 (1-5)	1 (1-2,5)	13,2	,001	1;3,
Somatik Sorunlar Puanı	4 (1,5-7)	1 (0-3,5)	1 (0-2)	10,2	,006	1;3
Anksiyete\Depresyon Puanı	8 (4,5-13,5)	3 (2-5)	2 (1,5-3)	18,7	,000	1;3, 1;2
Sosyal Sorunlar Puanı	6 (3-10)	4 (1,5-5,5)	2 (0-2)	15,6	,000	1;3, 2;3
Düşünce Sorunları Puanı	4 (1,5-8)	3 (1-3,5)	1 (0-2)	14,8	,001	1;3, 2;3
Dikkat Sorunları Puanı	7 (4,5-11)	5 (2-9)	3 (0,5-5)	18,3	,000	1;3, 2;3
Suçta Yönelik Davranışlar Puanı	6 (4-12)	5 (3-7,5)	3 (3-4,5)	13,7	,001	1;3, 2;3
Saldırgan Davranışlar Puanı	13 (5-16)	5 (3-12,5)	2 (1-4)	26,4	,000	1;3, 1;2, 2;3
Dışa Vurum Puanı	17 (10-28)	11 (6,5-17,5)	5 (3-8,5)	25,5	,000	1;3, 2;3
İçe Vurum Puanı	14 (10-27,5)	9 (4,5-11,5)	6 (3-8,5)	20,1	,000	1;3,1;2
Toplam Sorun Puanı	55 (29-80,5)	28 (19-45)	15 (10-26,5)	26,1	,000	1;3, 1;2, 2;3

GKDF: 11-18 Yaş Gençler için Kendini Değerlendirme Ölçeği

4.4. UYGULANAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLERE AİT BULGULAR

4.4.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Puanları

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) alt boyut puanları Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında ilk kategori tamamlama tepki sayısı puanları haricinde tüm alt boyut puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. (bkz. tablo 11). Mann Whitney U testi uygulanarak yapılan Post-Hoc analizlerde Hasta grubunun hem Kontrol grubundan hem de Risk grubundan ilk kategori tamamlama tepki sayısı puanları haricinde tüm alt ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı fark

gösterdiği belirlenmiştir. Risk ve Kontrol grupları arasında WKET alt boyut puanları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gruplarının WKET Altboyut Puanlarının Karşılaştırılması Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Gruplarının WKET Altboyut Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (25-75) persentil	Risk Ortanca (25-75) persentil	Kontrol Ortanca (25-75) persentil	χ^2	p	Anlamlı fark göste- ren gruplar
Toplam tepki sayısı	128 (127-128)	95 (79-121)	95 (84,5-110)	24,8	,000	1;3,1;2
Toplam doğru sayısı	84 (73-87,5)	72 (65,5-82)	70 (67-79)	10,2	,001	1;3, 1;2
Toplam yanlış sayısı	42 (32-52)	20 (12-31)	23 (18,5-33)	19,5	,000	1;3,1;2
Toplam perseveratif tepki sayısı	24 (18-32)	12 (8,5-17,5)	13 (9-18)	17,8	,000	1;3, 1;2
Toplam perseveratif olmayan tepki sayısı	19 (11,5-24)	9 (4,5-14)	11 (8,5-15,5)	14,9	,001	1;3, 1;2
Toplam perseveratif hata sayısı	22 (16,5-30,5)	10 (8-16)	12 (8,5-15,5)	18,9	,000	1;3 1;2
Tamamlanan kategori sayısı	5 (4-6)	6 (5-6)	6 (6-6)	25,3	,000	1;3 1;2
Perseveratif hata Yüzdesi	17,9 (13,7-23,9)	11,6 (8,4-16,5)	12,6 (9,1-15)	12,3	,002	1;3 1;2
İlk kategori tamamlama tepki sayısı	12 (11,5-19,5)	11 (10,5-14,5)	12 (11-18)	3,4	,176	AD
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	58,2 (48,8-71)	76,3 (63,4-82,7)	70,5 (63-77,6)	12,4	,002	1;3 1;2
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	1 (1-3)	0 (0-1,5)	0 (0-1)	13,2	,001	1;3, 1;2
Öğrenmeyi öğrenme Puanı	-4,2 (-5,5-1,5)	0 (-2,2-2,3)	0,1 (-1,6-3)	14,4	,001	1;3 1;2

4.4.2. Stroop Testi Puanları

Stroop 1 ve Stroop 5 tamamlama süreleri Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır (bkz. tablo 12). Post-Hoc analizlerde Mann Whitney U testi uygulanmış; Hasta grubunun Kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek puan aldıkları bulunmuştur (bkz. tablo 12). Hasta ile Risk grubu ve Risk grubu ile Kontrol grubu arasında Stroop 1 ve Stroop 5 puanları açısından anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Stroop testi puanlarının karşılaştırılması tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: Karşılaştırma Gruplarının Stroop Testi Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (25-75) percentil	Risk Ortanca (25-75) percentil	Kontrol Ortanca (25-75) percentil	χ^2	p	Anlamlı fark göste- ren gruplar
Stroop 1 tamamlama süresi	10,1 (8,7-11,5)	9,4 (8-10,1)	8,7 (8-9,8)	8,9	,012	1;3
Stroop 5 tamamlama süresi	28,7 (23,3- 36,2)	23,7 (19,5- 26,8)	23,3 (19,3- 28,5)	7,8	,019	1;3

4.4.3. Sürekli Performans Testi (SPT) Puanları

Sürekli Performans Testi (SPT) atlama ve hatalı basma sayılıları Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmıştır (bkz. tablo 13). Post-Hoc analizlerde Mann Whitney U testi uygulanmış; Hasta grubun hem Risk grubundan hem de Kontrol grubundan her iki puan türünden de istatistiksel olarak daha yüksek puan aldıkları saptanmıştır. Risk grubunun Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gruplarının Sürekli Performans Testi Puanlarının karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Karşılaştırma Gruplarının Sürekli Performans Testi Puanlarının karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (25-75) percentil	Risk Ortanca (25-75) percentil	Kontrol Ortanca (25-75) percentil	χ^2	p	Anlamli fark göste- ren gruplar
Atlama Sayısı	2 (1-7)	1 (0-2)	0 (0-1)	16,6	,000	1;2 1;3
Hatalı Basma Sayısı	4 (1-7)	1 (0,5-3)	1 (0-2)	11,4	,003	1;2, 1;3

4.5. İLERİ ANALİZLER

4.5.1. Zekâ Puan Farkının Kontrol Edilmesi

Hasta grubun WÇZÖ ve WEZÖ sonucunda hem Riskli gruptan hem de Kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük IQ puanına sahip oldukları tespit edilmiştir. Zekâ puanının nöropsikolojik testlere olası etkisini dışlamak için her üç gruptan ardışık vaka dışlaması yolu ile zekâ puanları arası fark ortadan kaldırıldı. Bu yöntemle Hasta grubundan 2 katılımcı, Risk grubundan 2 katılımcı ve Kontrol grubundan 3 katılımcı çalışma dışı bırakılarak gruplar arasında nöropsikolojik testler tekrar değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda WKET alt boyut puanları, SPT ve Stroop 1 süre verileri arasında gruplar arasında tespit edilen farklar korunurken, Stroop testinde Stroop 5 süre puanı anlamlı düzeydeki farklılığını yitirdiği tespit edilmiştir. (bkz. tablo 14)

Tablo 14: Zekâ Puanları Kontrol Edildiğinde Gruplar Arası Test Puanları Karşılaştırması

	Hasta Ortanca (25-75) percentil	Risk Ortanca (25-75) percentil	Kontrol Ortanca (25-75) percentil	χ^2	p	Anlamli fark gösteren gruplar
İQ puanı (ge- nel)	93 (86-97)	101 (86-104)	98 (90,7-102)	4,0	,129	A.D
Toplam tepki sayısı	128 (127-128)	101 (83-128)	86,5 (95-110)	21,1	,000	1;3,1;2
Toplam doğru sayısı	84 (73-88)	72 (66-84)	71 (67,5-79)	8,7	,003	1;3, 1;2
Toplam yanlış sayısı	40 (32-55)	21 (14-31)	23,5 (19-32,5)	15,4	,000	1;3,1;2
Toplam perseveratif tepki sayısı	24 (17-32)	12 (9-19)	13,5 (9-17,5)	15,0	,001	1;3, 1;2
Toplam perseveratif olmayan tepki sayısı	16 (11-21)	10 (6-15)	12 (9-16)	10,1	,006	1;3, 1;2
Toplam perseveratif hata sayısı	22 (14-31)	11 (8-16)	12 (9-17,2)	15,7	,000	1;3 1;2
Tamamlanan kategori Sayısı	5 (4-6)	6 (4-6)	6 (6-6)	22,7	,000	1;3 1;2
Perseveratif hata Yüzdesi	17,9 (12,7-24,3)	12,5 (9,2-18,6)	13,1 (9,3-14,9)	9,6	,008	1;3 1;2
İlk kategori tamamlama tepki sayısı	12 (12-18)	11 (10-16)	12,5 (11-18)	3,0	,219	AD
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	61,7 (49,2-71)	70,9 (63,1-81,1)	70,5 (64,4-77,4)	8,9	,011	1;3 1;2
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	2 (1-3)	1 (0-2)	0 (0-1)	13,1	,001	1;3, 1;2
Öğrenmeyi öğrenme puanı	-4,2 (-5,5--2,2)	0 (-2,2-2,8)	0,1 (-2,2-2,4)	11,6	,003	1;3 1;2
Stroop 1 tamam- lama süresi	10,1 (8,6-11,4)	9,4 (8,1-10,1)	8,6 (8,1-9,8)	7,6	,021	1;3
Stroop 5 tamam- lama süresi	28,2 (23,1-36,1)	23,7 (19,6-27,0)	25 (19,8-28,8)	4,5	,105	AD
SPT Atlama Sayısı	2 (1-5)	1 (0-2)	0 (0-1)	16,4	,000	1;2 1;3
SPT Hatalı Basma Sayısı	4 (1-7)	2 (1-3)	1 (0-2)	9,8	,007	1;2, 1;3

4.5.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun Nöropsikolojik Süreçlere Etkisi

Nöropsikolojik test sonuçlarına DEHB eştanısının etkisini değerlendirme amacıyla, öncelikle Hasta ve Risk grubundaki katılımcıların zekâ puanları ardışık olgu dışlama yöntemi ile kontrol edildikten sonra, Kontrol grubu hariç tüm katılımcılar DEHB ektanısı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Katılımcıların 16 tanesinde DEHB ek tanısı var iken 30'unda DEHB ektanısı almıyordu. DEHB ek tanısı olan ve olmayan grupların WKET, Stroop Testi ve SPT değerleri Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Ardından Hasta ve Risk gruplarının WKET, Stroop Testi ve SPT puanları yine Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Her iki değerlendirme sonucu WKET alt boyut puanlarından toplam tepki sayısı, doğru tepki sayısı, perseveratif olmayan tepki sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanları ile Stroop Testinden Stroop 1 süre ve SPT'den atlama puanları hem DEHB ek tanısı olan ve olmayan grup arasında hem de hasta ve risk grubu arasında anlamlı farklılığa ulaştığı belirlendi ($p<.05$) (bkz. Şekil 3).

Belirtilen ortak anlamlı farkların ortaya çıkmasını hangi semptom kümesinin (dikkat ya da duygudurum sorunu) en iyi yordadığını ortaya koymak için ise her bir ortak anlamlı fark bulgusu olan alttest için dikkat süreçlerini belirleyen Conner's Ana\Baba değerlendirme Ölçeği Ataklık alt ölçeği puanı ile duygudurum süreçlerini belirleyen ÇDDÖ ve YMDÖ-ABF puanlarından oluşan bir model oluşturularak çoklu regresyon analizi yapıldı.

Çoklu regresyon analizi sonucunda;

- (1) WKET alt boyut puanlarından toplam tepki sayısı, doğru tepki sayısı, perseveratif olmayan tepki sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanları ayrı ayrı değerlendirildiğinde toplam tepki sayısı ($R^2=.27$; $F(3,64)=8,15$ $p<.001$) (bkz. tablo 15,16) ve perseratif olmayan tepki sayısı ($R^2=.18$; $F(3,64)=4,72$ $p<.05$) (bkz. tablo 17,17) puanlarının en güçlü yordayıcısı YMDÖ-ABF puanı olurken;
- (2) Stroop 1 süre ($R^2=.21$; $F(3,64)=5,83$ $p<.001$) (bkz. tablo 19,120) ve SPT atlama sayısı ($R^2=.38$; $F(3,64)=13,1$ $p<.001$) (bkz. tablo 21,22) puanlarının en güçlü

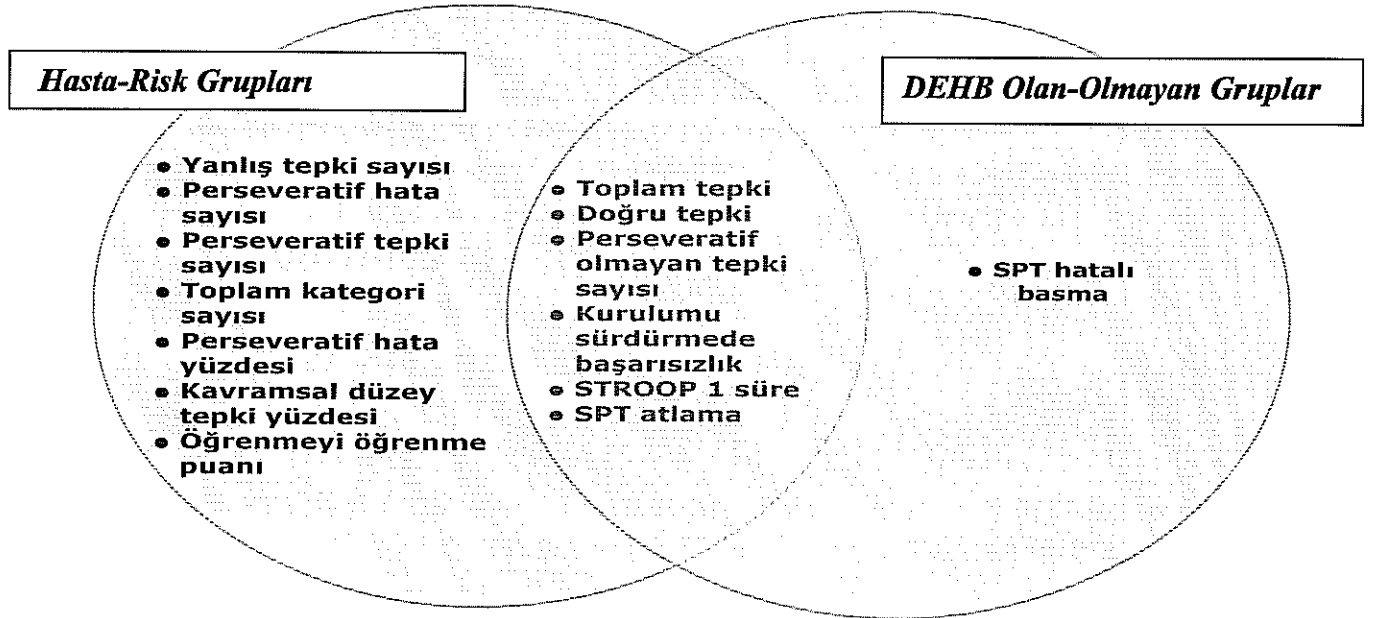
yordayıcısı Conner's Ana\Baba Değerlendirme Ölçeği Ataklık alt ölçeği puanı olduğu belirlendi.

- (3) Doğru tepki sayısı ($R^2=,13$; $F(3,64)=3,20$ $p<,05$) (bkz tablo 23,24) ve kurulumu sürdürmede başarısızlık ($R^2=,17$; $F(3,64)=4,59$ $p<,05$) (bkz. tablo 25,26) puanlarında ise modelin tümünde istatistiksel anlamlılığa ulaşsa da öngörücülerin hiç biri tek başına istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı.

Bu durumda

- (1) WKET alt boyut puanlarının daha çok duygudurum ile ilgili süreçlerden etkilenirken
- (2) Stroop Testi ve SPT puanlarının dikkat ile ilgili süreçlerden daha fazla etkilendiği sonucuna varıldı.

Şekil 3: Hasta ve Risk Grupları ile DEHB Eş Tanısı Olan ve Olmayan Grupların Ortak Nöropsikolojik Test Farklılıkları



Tablo 15: Toplam Tepki Sayısı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama, Standart Sapm ve İnterkorelasyonları

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3
Toplam Tepki Sayısı	107.02	19,9	.50*	.35*	.38*
Predictor variable					
1. YMDÖ-ABF	1,79	2,5	-	.59*	.49*
2. CADÖ-48-Ataklık Puanı	3,19	2,9		-	.59*
3. ÇDDÖ	7,32	4,3			-

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu, CADÖ-48: Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği

* $P < ,001$

Tablo 16: Toplam Tepki Sayısı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi

Variable	B	SEB	β
YMDÖ-ABF	3,20	4,13	,40**
CADÖ-48-Ataklık Puanı	,10	1,07	,01
ÇDDÖ	,80	,96	,17
Constant	95,0	,61	

Note. $R^2 = ,27$; $F(3,64) = 8,15$ $p < ,001$.

** $p < ,05$

Tablo 17: Perseravatif Olmayan Tepki Sayısı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama, Standart Sapma ve İnterkorelasyonları

Variable	M	SD	1	2	3
Perseravatif Olmayan Tepki Sayısı	13,3	7,40	,41*	,26**	,13
Predictor variable					
1. YMDÖ-ABF	1,79	2,5	-	,59*	,49*
2. CADÖ-48-Ataklık Puanı	3,19	2,9		-	,59*
3. ÇDDÖ	7,32	4,3			-

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu, CADÖ-48: Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği

*P<,001 ** P<,05

Tablo 18: Perseravatif Olmayan Tepki Sayısı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi

Variable	B	SEB	β
YMDÖ-ABF	1,25	,42	,42**
CADÖ-48-Ataklık Puanı	,21	,38	,08
ÇDDÖ	-,22	,24	-,13
Constant	12,0	1,63	

** P<,05

Note. $R^2=,18$; $F(3,64)=4,72$ $p<,05$

Tablo 19: Stroop 1 Süre Puanı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama, Standart Sapma ve İnterkorelasyonları

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3
Stroop 1 Süre Puanı	9.82	2,41	,26**	,43*	,37*
Predictor variable					
1. YMDÖ-ABF	1,79	2,5	-	.59*	.49*
2. CADÖ-48-Ataklık Puanı	3,19	2,9		-	.59*
3. ÇDDÖ	7,32	4,3			-

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu, CADÖ-48: Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği

* $P < .001$, ** $P < .05$

Tablo 20: Stroop 1 Süre Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi

Variable	B	SEB	β
YMDÖ-ABF	-,03	,13	-,04
CADÖ-48-Ataklık Puanı	,28	,12	,34**
ÇDDÖ	,10	,07	,19
Constant	8,22	,52	

Note. $R^2 = .21$; $F(3,64) = 5,83$ $p < .001$.

** $p < .05$

Tablo 21: SPT Atlama Sayısı Puanı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama, Standart Sapma ve İnterkolasyonları

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3
SPT Atlama Sayısı Puanı	1,88	2,35	,46*	,59*	,43*
Predictor variable					
1. YMDÖ-ABF	1,79	2,5	-	.59*	.49*
2. CADÖ-48-Ataklık Puanı	3,19	2,9		-	.59*
3. ÇDDÖ	7,32	4,3			-

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu, CADÖ-48: Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği

* $p < ,001$,

Tablo 22: SPT Atlama Sayısı Puanı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi

Variable	B	SEB	B
YMDÖ-ABF	,14	,11	,15
CADÖ-48-Ataklık Puanı	,35	,10	,44**
ÇDDÖ	,05	,06	,09
Constant	,11	,45	

Note. $R^2 = ,38$; $F(3,64) = 13,1$ $p < ,001$.

** $p < ,05$

Tablo 23: Doğru Tepki Sayısı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama, Standart Sapma ve İnterkorelasyonları

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3
Doğru Tepki Sayısı	76,7	10,2	,31**	,27**	,30**
Predictor variable					
1. YMDÖ-ABF	1,79	2,5	-	.59*	.49*
2. CADÖ-48-Ataklık Puanı	3,19	2,9		-	.59*
3. ÇDDÖ	7,32	4,3			-

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu, CADÖ-48: Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği

* $P < ,001$ ** $P < ,05$

Tablo 24: Doğru Tepki Sayısı Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi

Variable	B	SEB	β
YMDÖ-ABF	,79	,60	,19
CADÖ-48-Ataklık Puanı	,20	,54	,06
ÇDDÖ	,40	,34	,17
Constant	71,6	2,33	

Note. $R^2 = ,13$; $F(3,64) = 3,20$ $p < ,05$

Tablo 25: Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı ve Öngörücü Değişkenlerin Ortalama Standart Sapma ve İnterkorelasyonları

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	1	2	3
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	1,20	1,44	,37*	,36*	,31**
Predictor variable					
1. YMDÖ-ABF	1,79	2,5	-	,59*	,49*
2. CADÖ-48-Ataklık Puanı	3,19	2,9		-	,59*
3. ÇDDÖ	7,32	4,3			-

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ-ABF: Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Ana-Baba formu, CADÖ-48: Conner's Ana\Baba Derecelendirme Ölçeği

*P<,001 ** P<,05

Tablo 26: Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanını Öngörmek Açısından YMDÖ-ABF, CADÖ-48 Ataklık ve ÇDDÖ Puanlarının Çoklu Regresyon Analizi

Variable	B	SEB	β
YMRS	,03	,08	,21
YMDÖ-ABF	,08	,07	,17
CADÖ-48-Ataklık Puanı	,12	,04	,11
ÇDDÖ	,45	,31	

Note. R²=,17; F(3,64)=4,59 p<,05

5.TARTIŞMA

Bu çalışma BAB ve birinci derece akrabalarında (anne, baba ve kardeş) BAB olan ergenler ile klinik açıdan herhangi bir psikopatolojisi olmayan ergenleri sosyodemografik, klinik ve nöropsikolojik açıdan karşılaştırarak; ergenlik döneminde bipolar afektif bozukluğu tanısı olan olguların nöropsikolojik işlevlerdeki sağlıklı kontrol olgularına göre farklarını ortaya koymak, hastalık için geçerli endofenotipik belirteçleri saptayabilmek ve nöropsikolojik işlev sorunlarının hastaların klinik bulguları ile ilişkisini incelemeyi amaçlamış kesitsel bir çalışmadır.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Hastalığa özgül özellikleri belirlemek amacı ile çalışmanın sosyodemografik verilerini incelediğimizde üç grup arasında yaş, cinsiyet, ortalama eğitim süreleri, anne\baba eğitim süreleri ve ortalama aylık hane geliri açısından çalışma sonuçlarını etkileyecek istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu. (bkz.tablo 4) Çalışmanın bir üniversite hastanesinde yapılması ve Samsun ili ve çevresinin sosyoekonomik düzeyi göz önüne alındığında katılımcı profillerinin genel popülasyonu yansıttığı söylenebilir.

5.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

5.2.1. Hasta Grubun Klinik Özellikleri

Lewinshon ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı saha çalışmasında ergenlerde BAB tip-1 %0,1, tip-2 %1 ve BTA-BAB %5,7 olarak belirlenmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise 25 BAB hastasının 12'si (%48) BAB tip-1, 10'u (%40) BAB tip-2 ve 3'ü (%12) BTA-BAB tanısı almıştır. Bu farklılık çalışmaya alınan grubun bir üniversite kliniğine başvuran daha ağır hastalar olması nedeni ile ortaya çıkmış olabilir. Çalışmamızda BTA-BAB olan hastaların daha az katılmış olması bu tür hastaların semptomlarının daha hafif seyretmesi nedeni ile kliniğe olan başvurularının az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca 2006 yılında yapılan 438 çocuk ve ergenin katıldığı klinik çalışmada BAB tip-1 çalışma grubunun %58,2'sini, tip-2 % 6,8'ini ve BTA-BAB %34,9'unu oluşturuyordu (57). Rende ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BAB Tip I ve BAB Tip II

en fazla geç ergenlik başlangıçlı grupta, BAB BTA ise en fazla çocukluk çağı başlangıçlı BAB grubunda görülmüştür (42). Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki verilerle literatürde yapılan klinik çalışmaların uyumlu olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda katılımcıların hastalık başlangıç yaşı ortalama $12,6 \pm 2,7$ olarak bulunmuş, tanı yaşı ise $13,7 \pm 2,0$ olarak belirlenmiştir. Geller ve arkadaşlarının 2002 yılında puberte öncesi ve genç ergenlerde yaptığı çalışmada hastalığın başlangıç yaşının $7,3 \pm 3,5$ olarak belirlemiştir (58). Axelson ve arkadaşlarının yaş ortalamasının $12,7 \pm 3,2$ olan çocuk ve ergenlerle yaptığı çalışmada ise hastalık başlangıç yaşı BAB tip-1 için $9,3 \pm 3,9$, tip-2 için $11,5 \pm 3,4$ ve BTA-BAB için ise $8,7 \pm 3,5$ olarak belirlenmiştir (57). Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması $15,2 \pm 1,4$ 'dür ve çalışma deseni olarak 12-18 yaş grubu dâhil edilmiştir. Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşının önceki çalışmalara göre bir miktar daha yüksek bulunmasının en önemli nedeni 12 yaşından küçük olguların çalışmaya dâhil edilmemesi olabilir.

5.2.2. Hasta Grubun Semptom Dağılımı

Hasta grubun mani dönemindeki semptom dağılımları incelendiğinde en sık semptomlar 24 (%96) katılımcıda uyku azalması, 23 (%92) katılımcıda aktivite artışı, 22 katılımcıda (%88) grandiyozite, 18 (%72) katılımcıda irritabilite olarak bulunmuştur. En az sıklıkta ise 7 (%28) katılımcıda zevk veren aktivitelere aşırı katılma olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Faedda ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları yaş ortalaması $10,3 \pm 3,6$ olan 84 BAB olan çocuğu aldıkları çalışmada katılımcıların %97,6'sında irritabilite, %95,1 uyku sorunları, %92,2 'sinde sinirlilik ve %59,2'sinde grandiyozite saptarken katılımcıların ancak %34,1'inde hiperseksüalite saptanmıştır (212). Axelson ve arkadaşları ise yaş ortalamaları $12,9 \pm 3,2$ olan 255 BAB tip olan çocuk ve ergeni incelemiş; en sık semptomların %94,1 ile motor hiperaktivite, %91,4 ile aşırı enerji, %84,5 ile irritabilite ve %83,1 ile uyku ihtiyacında azalma olarak belirlerken en az görülen semptomun %48,6 ile hiperseksüalite olarak belirlemiştir (57). Kowatch ve arkadaşları ise 2005 yılında yayınladıkları bir metaanaliz çalışmasında çocuk ve ergenlerde en sık gözlenen 11 mani semptomunu ağırlıklı oranları ve güven aralığıyla birlikte bildirmiştir. Bu metaanalize göre artmış enerji düzeyleri ve distraktibilite

en sık semptomlarken cinsellik artışı en az bildirilen semptom olarak belirlenmiştir (46). Sonuç olarak çalışmamızdaki hastaların manik dönemdeki semptom dağılımları literatürle uyumlu olarak belirlenmiştir.

5.2.3. Hasta ve Risk Grubunun Ek tanı Dağılımları

Farklı çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiş olsa da, çocukluk çağı BAB ile sıklıkla birliktelik gösteren psikiyatrik bozuklukların başında DEHB, karşıt olma/karşı gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB) ve anksiyete bozuklukları gelmektedir. Olguların % 50-%80'inde DEHB, % 20-% 60'ında yıkıcı davranış bozuklukları, % 30- % 70'nde anksiyete bozuklukları bulunmaktadır (32,44). Çalışmamızda hasta grubunu ek tanılarına bakacak olursak 25 hastanın 14'ü (%56) DEHB, 6'sı (%24) Davranım Bozukluğu, 5'i (%20) Yaygın Anksiyete Bozukluğu, 3'ü (%12) KOKGB, 1'i (%4) Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu ve 1'i (%4) Sosyal Fobi ek tanısı almıştır.

Bipolar bozukluk tanısı almış çocuklarda en sık eşlik eden tanı da DEHB'dir (65). Çalışmamızda hasta grubunda en sık yer alan eş tanı %56 ile DEHB olmuştur. 1995 yılında Wozniak ve arkadaşlarının (50) yaptığı bir çalışmada DEHB eş tanısı % 94 oranında bulunurken Biederman ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada bu oran %89 olarak belirlenmiştir. Rende ve arkadaşları ise 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında çocukluk çağı başlangıçlı BAB grubu %73,4 oranında DEHB birlikteliği gösterirken bu birliktelik erken ergenlik başlangıçlı BAB grubunda %67,6, geç ergenlik başlangıçlı BAB grubuna %26,4 oranında kalmıştır (42). Çalışmamız ergen grubu içerdiği göz önüne alınırsa DEHB eş tanı oranı literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Eğer katılımcı grubu ergenlik öncesi yaş grubunu da içerse idi DEHB eş tanı oranı daha yüksek bulunabilirdi.

Çalışmamızda Hasta grubunda diğer yıkıcı davranım bozuklukları; %24 ile Davranım Bozukluğu ve %12 ile KOKGB olarak bulunmuştur. Kovacs ve arkadaşları kliniğe başvuran 26 BAB olan %69'unda yaşam boyu %54'ünde ise epizod içinde DB bildirmişlerdir (67). Nijerya'da 2009 yılında yapılan bir çalışmada ise BAB olan ergenlerde davranım bozukluğu eş tanısı %13 olarak hesaplanmıştır (68). 2009 yılında Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında ise BAB olan çocuklarda KOKGB % 26,7 ve Davra-

nım Bozukluğu % 6,6 olarak belirlenmiştir (213). Çalışmamızda da DEHB dışı yıkıcı davranım bozuklukları eş tanısı literatür rakamları ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta grubunda başta Yaygın Anksiyete Bozukluğu (%20) tüm anksiyete bozukluklarının oranı %28 olarak bulunmuştur. Rende ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise geç ergenlik döneminde anksiyete bozuklukları oranı %31,8 olarak belirtilmiştir (42). Kovach ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir meta analizde BAB olan çocuklarda herhangi bir anksiyete bozukluğu eş tanı oranı %27 olarak belirtilmiş (46) ve bir başka çalışmada ise anksiyete bozukluğu tanısı alan ergenlerin erken erişkinlik döneminde BAB geliştirme riskinin anksiyete bozukluğu olmayan ergenlere göre daha fazla olduğu (% 56'ya karşı % 6) bildirilmiştir (54). Diğer taraftan bipolar bozukluğun kendisi ya da sıklıkla eşlik eden yıkıcı davranış bozukluklarıyla ilişkili davranışsal belirtiler anksiyete bozukluklarıyla ilişkili duygusal belirtileri maskeleyebilir ve tanı atlanmasına yol açabilir. Çalışmamızdaki Hasta grubunun anksiyete bozuklukları eş tanı oranı literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

BAB olan ebeveynlerin çocuklarında BAB'nin yaşam boyu prevalansını % 5,4 olarak bildirirken, sağlıklı ebeveynlerin çocuklarında bu oran % 1 olarak bildirilmiştir. Ayrıca aynı meta analiz BAB olan ebeveynlerin çocuklarının 2,4 kat herhangi bir psikiyatrik hastalığa ve 4 kat da Duygudurum Bozukluğuna yakalanma risklerinin normal kontrollere göre arttığını belirtmiştir (76). Ülkemizde Emiroğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BAB olan hastaların çocuklarında psikiyatrik tanı alma riskinin 9,48 kat arttığı bulunmuştur (7). Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BAB tip 1 ve tip 2 tanısı almış ana-babaların çocuklarında en sık DEHB, majör depresyon, distimi ve BAB olmak üzere psikopatoloji oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir (77). Çalışmamız da Riskli grubun psikiyatrik tanılarına baktığımızda %24 ile anksiyete bozuklukları, % 16 ile DEHB, % 8 ile enüresis\enkopresis ve %4 ile Davranım Bozukluğu tanısı konulmuştur. Çalışmamızın ana amacı Risk grubunun Hasta grup ve normal kontrollerden nöropsikolojik farklarını ortaya koymak olduğu için Riskli grubun dışlayıcı kriterlerinden biri de herhangi bir duygudurum bozukluğu tanısı almış olmasıdır. Bu nedenle riskli grupta duygudurum bozuklukları açısından tanı oranı belirlenememiştir.

Riskli grupta %12 ayrılık anksiyetesi bozukluğu, %8 sosyal fobi ve %4 basit fobi olmak üzere en sık karşılaşılan tanı anksiyete bozuklukları olarak karşımıza çıkmak-

tadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BAB olan ana-babaların çocuklarında çeşitli anksiyete bozuklukları gözlenebileceği belirtilmiştir (214,215). 2006 yılında yayımlanan bir çalışmada ise BAB olan ana-babaların çocuklarında herhangi bir anksiyete bozukluğu görülme oranı sağlıklı anne babaların çocuklarında herhangi bir anksiyete bozukluğu görülme oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunurken bu oran BAB dışında başka psikiyatrik hastalığı olan ana-babaların çocuklarından farklı bulunmamıştır (216). Anksiyete bozukluklarının çocuk ve ergenlerde BAB başlangıcı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (217,218). Ayrıca BAB ve anksiyete bozukluklarının ailesel olarak birlikte olduğu bazı çalışmalarla belirlenmiştir (219,220). Çalışmamızda da Risk grubunda anksiyete bozukluklarının en sık rastlanan tanı olması anksiyete bozukluklarının BAB için ailesel risk faktörlerinden biri olabileceğini gösterebilir.

Genetik açıdan BAB riski olan çocuklarda DEHB BAB geliştirme açısından önemli bir etken olduğu bilinmektedir (79,80). Chang ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada BAB olan erişkinlerin çocuklarında bulunan en sık tanı DEHB olmuştur (77). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise BAB olan ebeveynlerin çocuklarında başta DEHB olmak üzere Yıkıcı Davranım Bozuklukları açısından normal kontrollere göre artmış risk bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda ise Risk grubunun %16’sı DEHB, %4’ü DB tanısı almıştır. Ancak Hasta grubuna göre kıyaslandığında Riskli grup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az DEHB tanısı almıştır. Bu durum DEHB ile BAB arasındaki genetik bir ilişki olduğunu gösterebilir. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda DEHB tanısı alan Riskli grup katılımcıların takiplerinde BAB olma oranı ile DEHB olmayan Riskli grup katılımcılarının BAB geliştirme açısından farklarının ortaya konması bu ilişkiyi daha açık olarak ortaya koyabilir.

5.3. UYGULANAN ÖLÇEKLERE AİT PUANLAR

Katılımcıların çalışmaya katıldıkları anda duygudurum düzeylerini belirlemek için Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği\Anababa Formu (YMDÖ-ABF) uygulandı. Tablo 8’ de görüldüğü gibi hiçbir katılımcı her iki ölçekte de kesme değerinin üzerinde puan almadı. Ancak Hasta

grubu hem Risk grubundan hem de sağlıklı Kontrol grubundan her iki ölçekte de istatistiksel açıdan daha yüksek puanlar aldığı saptandı. Erişkin hastalarda yapılan birçok çalışma BAB'ta ötimik dönemde subsendromal belirtilerin yaygınlığının %13 ile %70 oranında değiştiğini belirtmektedir (221). Bu durum Hasta grubun ötimik olsalar bile subsendromal bazı belirtilerin halen devam ettiğini, aslında BAB süregelen bir hastalık olduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda katılımcıların genel psikopatolojisini değerlendiren iki farklı ölçek kullanılmıştır. Bunlar katılımcıların bizzat kendileri doldurduğu Gençler İçin Kendini Değerlendirme Formu (GKDF) ve ailelerin doldurduğu Conner's Anababa Değerlendirme Ölçeği (CADÖ-48) dir. CADÖ-48'de Hasta grup davranım, ataklık, öğrenme ve psikosomatik alt ölçeklerde Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek puan aldıkları tespit edilmiştir. GKDF ölçeğinde ise tüm alt puanlarda (sosyal içe dönüklük, somatik sorunlar, anksiyete\depresyon, sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar, dışavurum puanı, içe vurum puanı ve toplam sorun puanı) Hasta grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek puanlar almışlardır. Mick ve arkadaşlarının 2003 yılında BAB olan çocukların GKFD alt ölçeğine benzer alt ölçekleri bulunan Çocuk Davranış Kontrol Listesi (ÇDKL) profillerini inceleyen 7 çalışmayı gözden geçirmiştir. Bu çalışmaların tümünde somatik sorunlar puanı hariç tüm puanların klinik olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (222). Bizim çalışmamızdaki bulgular bu bakımdan literatür ile uyumludur. Ayrıca hem ailelerin doldurduğu CADÖ-48 hem de katılımcıların kendi doldurduğu GKFD alt ölçeklerinin birbirleri ile benzer sonuçlar vermesi Hasta grubundaki davranış sorunlarının ailelerin olduğu kadar hastaların kendilerinin de sorunların farkında olduklarını göstermektedir.

Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda Hasta grubun her iki ölçekte de somatik sorunları inceleyen puanlarının Kontrol grubundan daha yüksek çıkması dikkat çekicidir. Yapılan birçok çalışma duygudurum bozuklukları ile fiziksel hastalıkların birlikteliğinin fazla olduğunu göstermektedir (223). Çalışmamızda kronik medikal hastalığı bulunanlar her ne kadar dışlanmış olsa da muhtemelen hasta grupta tanı konmamış fiziksel hastalığı bulunanlar olabilir. Hasta grubun % 88'i atipik antipsikotik ajan kullanmakta olduğu göz önüne alınırsa somatik sorunların bir nedeninin de ilaç yan et-

kileri olabileceği düşünölmelidir. Bunun yanında kültürel faktörlerin etkisi ile hem hasta hem de hasta ailelerinin somatik sorunları ön plana çıkarma eğiliminin her iki ölçekte de somatik sorun puanlarının anlamlı düzeyde yüksek bulunmasına katkısı olmuş olabilir. Neden ne olursa olsun klinisyenlerin BAB gibi kronik psikiyatrik hastalıkları takip ederken hastaların fiziksel sağlıklarını yakından takip etmeleri, gerekli yönlendirmelerin ve müdahalelerin yapılması önemli olacaktır.

Hasta grubun GKDF ölçeğinde diğler bir dikkate değler bulgusu ise sosyal sorunlar alt ölçeği puanlarının yüksek oluşudur. Geller ve arkadaşları BAB tanısı alan çocuk ve ergenlerin yarısından fazlasının sosyal becerilerinin yetersiz olduğu, hiç arkadaşlarının olmadığı ve diğler çocuklar tarafından alay edildiklerini bildirmiştir. Bu çocukların kardeşleriyle ve ebeveynleriyle ilişkileri de sorunlu olduğu belirtilmiştir. Özellikle ane-çocuk ilişkisinde belirgin bir düşmanlık ve soğukluk, ebeveynin çocuk yetiştirme tutumlarında uyumsuzluk ve düşük problem çözme becerileri bildirilmiştir (58). Bu sonuç hastalığın tanı sürecinde hastanın sosyal sorunlarını irdelemesi ve tedavi süreçlerinde somatik tedavilerin yanı sıra psikososyal desteğin gerekliliğini bir kez daha ortaya koymak açısından klinisyenlere yol göstereci olmalıdır.

ÇDKL saldırgan davranışlar alt ölçeğinin iritabilite için önemli bir gösterge olduğu vurgulanmaktadır (222). Çocukluk çağı BAB iritabilitenin karakteristik özellik bulunduğunu bildiren yayınların yanısıra (49), bipolar bozukluğun ayırıcı tanısında iritabilitenin özgül olmadığını iddia eden yayınlar mevcuttur (39). Çalışmamızda Hasta grubu hem Risk grubundan hem de Kontrol grubundan GKDF saldırgan davranışlar alt ölçeğinde anlamlı ölçüde daha yüksek puan almıştır. Bu durum hasta grubunda yıkıcı davranış bozuklukları eş tanılarının daha yüksek oranda yer aldığı için karşımıza gelmiş olabilir. Ayrıca bipolar bozuklukta akut hastalık dışında da iritabiletenin önemli bir semptom olduğu bu sonuçtan çıkarılabilir.

Risk grubunun GKDF sonuçları değlerlendirildiğinde sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları, suçla yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar, dışla vurum puanları ile toplam sorun puanları yönünden kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek puan aldıkları tespit edilmiştir. Literatürde BAB olan ailelerin çocuklarının ÇDKL profillerini değlerlendiren dört çalışmaya rastlanmıştır. Walls ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada BAB olan ailelerin kız çocuklarında 11 alt ölçekten

7'sinde erkek çocuklarında ise 11 alt ölçekten 4'ünde sağlıklı kontrollerden daha yüksek skor almışlardır (224). Daines ve arkadaşlarının 2002 yılında BAB olan ailelerin yaptığı çalışmada ise tüm ÇDKL klinik skorlarında anlamlı yükselmeler saptamıştır (225). Reichart ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada ise BAB olan ailelerin çocuklarında 10 ÇDKL alt ölçekten 7 sinde normatif değerlerden yükselme kaydedilmiştir (226). Bu konuda yapılan son çalışma ise 2007 yılında 31 BAB olan ailenin çocuklarının katıldığı çalışmada, dikkat sorunları, anksiyete\depresyon, saldırgan davranışlar, sosyal içe dönüklük, dışa vurum, içe vurum ve toplam sorun puanlarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek puan aldıkları saptanmıştır (227). Çalışmamızda Risk grubunun sonuçları görüldüğü gibi literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda Risk grubu oluştururken duygudurum bozuklukları dışlama kriteri olarak alınmıştır. Literatürdeki çalışmalarda ise böyle bir dışlama kriteri bulunmamaktadır. Eğer bizim çalışmamızda da böyle bir dışlama kriteri bulunmasa idi duygudurum ile ilgili alt ölçeklerde de anlamlı sonuçlar bulunabilirdi.

Risk grubunda dikkat sorunları, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar ve dışavurum puanları kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuştur. Bu alt puanlar daha çok yıkıcı davranış bozuklukları ile ilgili olduğu düşünülebilir. Yapılandırılmış görüşme ile belirlenen tanılarda da bu grubun %16'sında DEHB %4'ünde ise davranım bozukluğu tanısı konulmuştur. Bu sonuç konulan psikiyatrik tanıların yanısıra BAB için riskli grubun tanı alacak düzeyde olmasa da yıkıcı davranışlar açısından normal ergenlerden farklı olduğunu ya da daha fazla risk taşıdığını göstermektedir.

Herhangi bir psikopataoloji olmasına bakılmaksızın BAB açısından riskli çocukların psikososyal açıdan zayıf fonksiyon gösterdikleri bilinmektedir (228). Kontrollü bir çalışmada BAB olan ailelerin çocuklarında akran grupları içinde zayıf sosyal desteklerinin olduğu belirlenmiştir (229). Bizim çalışmamızda da riskli grup GKDF Sosyal Sorunlar alt ölçeğine göre kontrol grubundan daha yüksek puan almıştır. Bu BAB açısından riskli ergenlerin sosyal destek açısından sorunlu olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızda bir dikkat çekici bulgu ise anne\babaların doldurduğu CADÖ-48 değerlendirmesinde riskli grubun hiçbir alt puandan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek puan almamış olmasıdır. Katılımcıların bizzat kendilerinin doldurduğu GKDF'da ise yukarıda ayrıntılı olarak bahsedildiği gibi birçok alanda farklılıklar bulun-

muştur. Bu durumun nedeni GKDF ölçeğinin CADÖ-48'e göre daha ayrıntılı değerlendirilmede bulunmasından kaynaklanabilir.

5.4. UYGULANAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLERE AİT BULGULAR

Çalışmamızda dikkat ve yürütücü işlevleri inceleyen üç nöropsikolojik test uygulanmıştır. Bunlar Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi ve Sürekli Performans Testidir. Yazının bu bölümünde uygulanan nöropsikolojik testler ile ilgili elde edilen veriler literatür ışığında tartışılacaktır.

WKET'nin ölçtüğü özellikler açısından literatürde değişik görüşler bulunmaktadır. Bu özellikler arasında “soyut irdeleme”, “kavram oluşturma”, “kavramsal irdeleme”, “özellik belirleme”, “çalışma belleği”, “yönetici işlevler” ve “dikkat” bulunmaktadır. Yapılan faktör analiz çalışmalarına göre WKET alt puanları 3 faktör altında toplanmaktadır.

1. Faktör; Toplam tepki sayısı, toplam yanlış sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi ve perseveratif olmayan hata sayısından oluşmaktadır. Bu puanlar önceki davranışta ısrar etme durumu, yani perseverasyonu yansıttığı düşünülmektedir.

2. Faktör ise kurulumu sürdürmede başarısızlık, toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi puanlarıdır. Bu puanlar ise kavramsallaştırma/irdeleme olarak nitelenmektedir.

3. Faktör ise ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı ve Öğrenmeyi öğrenme puanıdır. Bu faktörün diğer iki faktöre oranla toplam varyansın küçük bir bölümünü açıkladığı ve söz konusu puanlar arasında da anlamlı korelasyonlar bulunmadığı bildirilmektedir (204).

Çalışmamızda hasta sağlıklı kontrollerden perserevasyon eğilimini gösteren alt puanlardan tümünde (toplam tepki sayısı, toplam yanlış sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi ve perseveratif olmayan hata sayısı) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir.

Yine aynı şekilde kavramsallaştırma\irdelemeyi gösteren alt puanların tümünde (kurulumu sürdürmede başarısızlık, toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi puanı) hasta grubu sağlıklı kontrollerden farklılık göstermiştir.

Çocukluk çağı BAB hastalarında WKET ile yapılan çalışmalarda; Doyle ve arkadaşları toplam kategori, perseveratif hata sayısı ve perseveratif olmayan hata sayıları alt puanlarında kontrollere göre anlamlı farklılıklar saptamış (15); yine Meyer ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada toplam kategori, perseveratif hata sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarında farklılıklar belirlenmiştir (230). Olvera ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada ise DB eş tanısı olan BAB hastaların sağlıklı kontrollere göre daha fazla perseverasyon eğilimi gösterdiği belirtilmiştir (231). Bunun yanında çocukluk çağı BAB hastalarında WKET ile yapılan çalışmalarda kontrol grupları ile anlamlı farklar bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Robertson ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada BAB olan dikkat ve yürütücü fonksiyonları inceleyen hiçbir testte anlamlı bozulmalara rastlamamışlardır (160). Yine Ruclindge ve arkadaşlarının (162) ve Henin ve arkadaşlarının (170) yaptıkları çalışmalarda BAB olan ergenlerin farklı testlerle nörokognitif fonksiyonlarında bozulmalar saptansa da bu bozulmalar WKET ile gösterilememiştir. Çalışmamızda hasta grubu hem perseverasyon eğilimi gösterme hem de irdeleme\kavramsallaştırmayı gösteren alt testlerde kontrol grubuna göre anlamlı bozulma göstermiştir.

Stroop testi algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini; alışagelmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar (206). Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendirir. Stroop testi TBAG Formunun ölçtüğü en geçerli özelliğin bozucu etki (2. karttaki renklerin söylendiği 5. bölüm) olduğu bulunmuştur. Bozucu etki altında kurulumu sürdürmede bozulmanın özellikle OFK hasarı ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (206). Çalışmamızda Stroop Testi 1 ve 5 tamamlama süreleri değerlendirilmiştir. Hasta grup sağlıklı kontrol grubuna göre hem Stroop 1 tamamlama süresi hem de Stroop 5 tamamlama süresi açısından anlamlı farklar göstermişlerdir.

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı BAB hastalarında Stroop testleri açısından farklı sonuçlar bulunmaktadır. Doyle ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada çocukluk çağı BAB olan hastaların Stroop renk kelime testinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir (15). Yine Ruclinge ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada DEHB eş tanısı olan BAB hastalarının Stroop kelime ve renk alt testlerinden sağlıklı kontrollere göre daha kötü puan aldıkları bulunmuş ancak bozucu etki alt testinde anlamlı farklılığa ulaşılamamıştır (162). Henin ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada ise Stroop kelime-renk testinde DEHB eş tanısı alan BAB hastalar kontrol grubuna göre daha kötü sonuç almışlardır (170). Bu bulgulara karşın Olvera ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada davranım bozukluğu eş tanısı olan BAB hastalarının sağlıklı kontrollere göre Stroop kelime-renk testinde anlamlı farklılıklarının olmadığı belirlenmiştir (231). Stroop testindeki farklı sonuçların en önemli nedeni literatürdeki çalışmaların kullandıkları Stroop testlerinde farklı yöntemler izlenmesi yani farklı Stroop testlerinin kullanılması olabilir. Ayrıca yazının ileri dönemlerinde tartışılacak DEHB eş tanısı da Stroop Testi sonuçlarının heterojen olarak karşımıza çıkmasına neden olabilir. Ancak çalışmamızdaki veriler ışığında BAB olan hastaların dikkati sürdürme ve uygunsuz uyaranları durdurma becerilerinin azaldığı sonucuna ulaşabiliriz.

Sürekli performans testi dikkatin sürdürülebilme yetisini ve uyaran akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanır. Düşük test sonuçları dikkatin sürdürülebilmesi ve konsantrasyon için gerekli temel yapılara ait bir bozukluğu gösterebilir, ancak dikkatin dağınık olması ya da hedef olmayan uyaranlara uygunsuz tepkinin baskılanamamasından da etkilenir. Genel olarak gereken yerde basmama skorları (atlama) dikkatsizliği, basılmayacak yerde basma (hatalı basma) skorları ise dürtüsellikle ilişkilendirilmektedir (207). Çalışmamızda Hasta grubu atlama skoru ve hatalı basma skoru alt puanlarında sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmiştir.

Çocukluk çağı BAB hastaları ile SPT kullanılarak yapılan çalışmalarda Doyle ve arkadaşları BAB olan hastalarda atlama sayısının sağlıklı kontrollere göre fazla olduğunu (15), Rudlinge ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları DEHB eş tanısı olan BAB hastalarının hem sadece BAB hem de sadece DEHB olan hastalardan atlama ve hatalı

basma sayılarının fazla olduğu bildirmişlerdir (162). Bu bulguların tersine Henin ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada ise dikkat fonksiyonlarını değerlendiren diğer nöropsikolojik testlerde farklılıklar bulunmasına karşın SPT’de anlamlı farklılık saptanmamıştır (170). Çalışmamızdaki SPT verilerine bakacak olursak literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Risk grubunun nöropsikolojik test sonuçlarına baktığımızda ise WKET, Stroop Testi ve SPT’de sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamadığını görmekteyiz. Literatürde çocukluk çağı BAB birinci derece yakınlarını da içeren bilişsel fonksiyonları değerlendiren sadece iki çalışmaya rastlanmıştır. Bunların ilki ve en geniş katılımcı ile yapılanı Doyle ve arkadaşlarının 2009 yılında 170 BAB tanımlı çocuk ve ergeni, 118 etkilenmemiş kardeşlerini ve 79 sağlıklı kontrolü dâhil ettikleri çalışmadır (164). Bu çalışmada Doyle ve arkadaşları bizim çalışmamızda da kullandığımız WKET, Stroop Testi ve SPT yanısıra bellek, sözel akıcılık ve planlama işlevlerini değerlendiren farklı nöropsikolojik testler kullanılmıştır. Bu çalışmada WKET perseveratif hata sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı alt puanları, SPT hatalı basma ve atlama sayıları ve Stroop renk alt testlerinde sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde farklı sonuçlar elde etmişlerdir (164). Diğer çalışma ise Brotman ve arkadaşlarının sadece sürekli dikkati değerlendirdikleri çalışmada; birinci derece akrabalarında BAB olan çocuk ve ergenlerde atılmış yanıt zamanı var olan psikopatolojiden bağımsız olarak ortaya konmuştur (165). Bizim çalışmamızda ise birinci derece akrabalarında BAB olan sağlıklı ergenlerde uyguladığımız nöropsikolojik testlerde anlamlı farklılığa ulaşamadık. Bunun nedeni Doyle ve arkadaşları riskli grubu seçerken sadece kardeşleri kullanmaları olabilir, bizim çalışmamızda ise riskli grup ise kardeşleri ve evlatları da içeren daha heterojen bir gruptur. Ayrıca Doyle ve arkadaşlarının çalışmasında yaş aralığı 7-18 yaş olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise sadece ergen grup çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız daha geniş yaş aralığı ve katılımcı sayısı ile yapılırsa idi anlamlı farklılığa ulaşabilirdi. İleriki dönemlerde daha çok sayıda katılımcı ile homojen gruplarda yapılacak çalışmalar BAB için riskli ergenlerin nöropsikolojik özellikleri hakkında daha fazla bilgi verecektir.

Çalışmamızdaki WKET, Stroop Testi ve SPT sonuçları ışığında BAB hastalarının yürütücü işlevler ve dikkat fonksiyonlarında bozulmalar saptanmıştır. WKET başka

frontal bölgeleri de içermekle beraber kritik olarak Dorsolateral Prefrontal Korteks (DLPFK) alanına spesifiktir (205). Stroop testi ise bir bozucu etki altında kurulumu sürdürmeden sorumlu Orbito Frontal Korteks (OFK) başta olmak üzere Anterior Singulat Korteks (ASK), sağ DLPFK, sağ Lateral Prefrontal Korteks ile ilişkili bulunmuştur (206). Rezai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise SPT'nin sol taraf daha baskın olmak üzere Mesial Frontal Korteks ile ilişkili olduğunu ortaya koyulmuştur (232). Yapılan görüntüleme çalışmalarında BAB özellikle DLPFK bozulmanın belirleyici bir özellik olduğu düşünülmektedir. Bu konuda anlamlı sonuç elde edilemeyen çalışmalar olsa da (103) pek çok araştırmada bipolar hastalarının Dorsolateral Prefrontal Kortekslerinde nöronal ve glial hücrelerinde yoğunluk ve büyüklükte azalma olduğu saptanmıştır (104-106). Dickstein ve arkadaşları ise çocuk ve ergen BAB'de sağlıklı kontrollere göre sol DPFK'de azalmış gri madde hacmi saptamışlardır (112). Ayrıca yapılan bir çalışmada Orbitofrontal Kortekste (OFK) gri cevher ve beyaz cevher hacminde sağlıklı gönüllere göre azalma olduğu görülmüştür (107). Wilke ve arkadaşları çocuk ve ergenlerdeki BAB'de azalmış sol ASK hacimleri bildirmişlerdir (110). Bütün bu yapısal görüntüleme çalışmalarının yanında yapılan fonksiyonel bir çalışmada ailesel BAB olan çocuk ve ergenlerin vizyospasial çalışma belleği testinde sol DLPFC'te, iki taraflı ASK, sol Talamus ve sağ İnférieur Frontal Girusta artmış aktivasyon gösterirken, sağlıklı normal kontrollerin serebellar vermiste artmış aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (125). Sonuç olarak çalışmamızdaki sonuçlar BAB hastalarındaki frontal bölge işlev bozukluğunu bir kez daha destekler niteliktedir.

Ayrıca çalışmamızın giriş bölümünde emosyonel regülasyonun basamakları (bkz. Bölüm 2.8.6) bölümünde özellikle yanıt esnekliği, bilişsel kontrol ve dikkat fonksiyonlarının emosyonel regülasyonda ve BAB ptofizyolojisindeki yeri konusunda ayrıntılı bilgi verilmiştir. Emosyonel regülasyon bağlamında, yanıt esnekliği birinin ödül ve cezaya verilen cevap değişikliğine adaptasyon süreci olarak tanımlanabilir. Cevap esnekliğinden primer sorumlu olan beyin bölgesi OFK'dir (129). DLPFK'nin emosyonel önemliliği bulunan spesifik uyarana olan dikkati yöneterek emosyonel regülasyonun yukarıdan aşağı kontrolünde rol aldığını göstermektedir (139,140). ASK ise uyarana verilen dikkatin kontrolünde rol alan bir başka frontal bölge yapısıdır. ASK'nın başkasının lehine olan cevabı geçersiz kılma davranışı olarak tanımlanan çelişki izlemeden sorumludur (144). Çalışmamızda nöropsikolojik testlerin sonucunda fonksiyonlarında

bozulma olduğu düşünölen nöroanatomik bölgelerin emosyonel regölasyonunda da bozulmaya neden olacağı ve bu durumun BAB gelişimi ile ilişkili olabileceği ortaya konmaktadır.

5.5. İLERİ ANALİZLER

5.5.1. Zekâ Puan Farkının Kontrol Edilmesi

Hasta grubun WÇZÖ ve WEZÖ sonucunda kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük IQ puanı aldığı tespit edilmiştir. IQ puanları ile nöropsikolojik test sonuçlarını inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Baer ve arkadaşlarının (233), Heaton ve arkadaşlarının (234) ve Heinrich ve arkadaşlarının (235) yapıkları çalışmada WKET ile IQ puanları arasında ılımlı bir ilişki saptarken Boone ve arkadaşları (236) IQ ile WKET arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Yine Cox ve arkadaşları Stroop testi bozucu etkisi ile IQ puanı arasında sınırlı bir etki olduğunu belirtmiştir (237). Yapılan erken dönem çalışmalarında SPT ile IQ Puanı arasında ilişki saptamazken (238) son yıllardaki çalışmalarda tutarlı bir ilişkiden söz edilmektedir (239). Çalışmamızda IQ puanının nöropsikolojik testlere etkisini ortaya koymak için her üç gruptanda ardışık vaka dışlanması yolu ile zekâ puanları eşitlenmiştir. Değerlendirme sonucunda WKET alt boyut puanları, SPT ve Stroop 1 süre verileri arasında oluşan farklar korunurken, Stroop testinde Stroop 5 süre puanı anlamlığını yitirdiği tespit edilmiştir (bkz tablo 13). Bu durum İQ puanının gruplar arasında saptadığımız Stroop Testi bozucu etki dışındaki nöropsikolojik test sonuçları farklarını etkilemediğini gösterebilir. Ancak İQ puanları açısından bire bir eşlenmiş gruplarla yapılacak nöropsikolojik çalışmalar zekânın etkisini tamamen ortadan kaldırarak bize daha belirgin sonuçlar verecektir. Ayrıca çalışmamız Stroop Testi bozucu etkinin zekâ ile ilişkisi üzerine bildirilen bulguları desteklemiştir.

5.5.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun Nöropsikolojik Süreçlere Etkisi

Bipolar bozukluk tanısı almış çocuklarda en sık eşlik eden tanı DEHB'dir (65). Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde Hasta grubunun %56'sında, Risk grubunun %16'sında DEHB eş tanısı mevcuttur. Çocukluk çağı BAB bozukluk hastalarında nöropsikolojik faktörleri inceleyen çalışmalarda DEHB eş tanısı ayrıca çalışılarak bilişsel fonksiyonlara etkisi incelenmiştir. Pavuluri ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada DEHB eştanısı dikkat ve yürütücü işlevlerde ciddi bozulmalara neden olduğu belirtilirken (16), Henin ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada ise DEHB eş tanısı olan BAB hastalarının sadece DEHB olan hastalardan yürütücü fonksiyon ve dikkat açısından benzer profiller sergilediklerini ortaya koymuştur (170). Ruclinge ve arkadaşlarının çocukluk çağı BAB'de DEHB etkisini araştırdıkları 2006 yılında yayınladıkları çalışmada DEHB eş tanısının BAB hastalarının nöropsikolojik fonksiyonlarını geniş bir perspektifte bozduğunu bildirmişler ve erişkin çalışmalarında DEHB göz önüne almaları konusunda klinisyenlere önerilerde bulunmuşlardır (162).

Çalışmamızda ortaya koyduğumuz nöropsikolojik süreçlere DEHB etkisini değerlendirmek için ardışık olgu dışlama yöntemi ile IQ puanlarını kontrol ettikten sonra DEHB ek tanısı olan ve olmayan grup arasındaki nöropsikolojik test sonuçları farklılıkları ile Hasta ve Risk grubu arasındaki nöropsikolojik test farklılıklarının ortak verileri dikkat süreçlerini belirleyen Conner's Ana\Baba değerlendirme Ölçeği Ataklık alt ölçeği puanı ile duygudurum süreçlerini belirleyen ÇDDÖ ve YMDÖ-ABF puanlarından oluşan bir model oluşturularak çoklu regresyon analizine tabi tutuldu. Bölüm 4.5.2'te analizin sonuçları ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Bu sonuçlar ışığında WKET alt boyut puanlarının daha çok duygudurum ile ilgili süreçlerden etkilenirken Stroop Testi ve SPT puanlarının dikkat ile ilgili süreçlerden daha fazla etkilendiği sonucuna varıldı. Çalışmanın bulgularının DEHB eş tanı varlığı etkisinden tamamen arındırılması için DEHB eş tanısı veya diğer herhangi bir eş tanısı olmayan BAB hastalarının çalışmaya alınması gerekebilirdi. Ancak çocukluk çağı BAB hastalığı bölüm 5.2.3'te belirtildiği gibi başta DEHB olmak üzere yüksek komorbidite oranları barındırmaktadır (32). Çalışmamız kesitsel klinik bir çalışmadır ve hiçbir eş tanısı olmayan hastaların çalışmaya alınmasının gerçek klinik verileri yansıtmayacağı düşünülebilir. Sonuç olarak DEHB eştanısının

başta Stroop Testi ve SPT olmak üzere nöropsikolojik testlere etkisi olmuştur. İleriki çalışmaların DEHB eş tanısı olan ve olmayan BAB hastalarını birbirleri ile ve DEHB ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak daha net nöropsikolojik sonuçlara ulaşabileceklerdir.

5.6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri hasta grubun tüm BAB çeşitlerini (BAB Tip-1, BAB Tip-2 ve BAT-BAB) içermesidir. Hasta sayısı kısıtlı olduğu için alt tipler arasındaki nöropsikolojik faktörler tam olarak değerlendirilememiştir. Daha fazla katılımcı ile yapılacak çalışmalar alt tipler arasındaki klinik ve nöropsikolojik farkları daha net ortaya koyacaktır. Diğer önemli bir kısıtlılık risk grubunun belirlenmesinde evlat ve kardeşlerden oluşan heterojen bir grup seçilmiş olmasıdır. Sadece evlat ya da kardeş çalışmaları BAB için riskli grupta daha belirgin endofenotipik belirteçlere ulaşmamızı sağlayacaktır. Ayrıca çalışmamızda BAB olan anne\babaların çocukları araştırılırken hasta olan aile bireyi ile tanısal görüşme yapılmış, yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış görüşmelerle hasta olan anne\babaların ektanıları, hastalık şiddetleri, aldıkları tedavi gibi parametreler ve bu parametrelerle çocuklarının davranışsal ve nöropsikolojik özelliklerinin ilişkileri değerlendirilememiştir. Çalışmamızda hasta grubun tümü ilaç tedavisi alıyordu. Her ne kadar çocukluk çağı BAB'ta ilaç kullanımının nöropsikolojik etkilerine bakılan bir çalışmada ilaç kullanımının dikkat, yürütücü işlevler ve işlem belleğinde bozulmalara yol açmadığı (16) belirtilse de çalışmamızda ilaç kullanımının nöropsikolojik faktörlere etkisi incelenememiştir. İleri de yapılacak geniş katılımlı çalışmalar bipolar bozukluta ilaç çeşidi ve kullanımının nöropsikolojik özelliklere etkisini daha iyi ortaya çıkaracaktır. Çalışmamızda nöropsikolojik olarak dikkat ve yürütücü işlevler sadece üç adet nöropsikolojik test ile değerlendirilmiştir. Daha geniş nöropsikolojik test bataryaları ile dikkat ve yürütücü işlevlerin yanısıra bellek, işleyen bellek, sosyal biliş gibi nöropsikolojik alanların değerlendirilmesi BAB için daha belirgin endofenotipik özelliklerin ortaya çıkmasında yardımcı olacaktır

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma BAB olan ergenler ile genetik olarak BAB için riskli ergenleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak klinik, davranışsal ve nöropsikolojik özelliklerini ortaya koymak amacı ile yapılmıştır. Çalışmamızdaki verilerin ışığında şu sonuçlara ulaştık;

- 1- BAB olan ergenler sağlıklı kontrollere ötimik durumda hem ailelerinin doldurduğu hem de kendilerinin doldurduğu yapılandırılmış ölçeklere göre klinik ve davranışsal açıdan daha kötü sonuçlar almışlardır.
- 2- BAB olan ergenler BAB için genetik risk taşıyan ergenlerden daha fazla DEHB ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu eş tanısı almıştır.
- 3- BAB için ailesel risk taşıyan ergenler kendi doldurdıkları ölçekler ışığında normal kontrollerden daha fazla davranışsal ve klinik sorun alanı belirtmişlerdir.
- 4- BAB olan ergenlerin daha önceki yazın bilgileri ile uyumlu olarak dikkat ve yürütücü fonksiyonları bozulmuş olarak bulunmuştur.
- 5- BAB için ailesel risk taşıyan ergenler ortaya çıkan davranışsal ve klinik sorun alanlarının aksine dikkat ve yürütücü fonksiyonlarında bozulma saptanmamıştır. Bu durum özellikle hastalığın kendisinin dikkat ve yürütücü fonksiyonları bozduğu, genetik olarak BAB için riskin ise bazı davranışsal sorunlara yol açmasına karşın dikkat ve yürütücü fonksiyonları etkilemediği sonucunu gösterebilir.

Çalışmamız bir üniversite kliniğinde başvuran BAB hastaları ile birinci derece akrabalarında (anne, baba, kardeş) BAB olan katılımcıları araştıran kesitsel bir çalışmadır. Sonuçlar genel popülasyonu yansıtmayabilir. Ancak özellikle Duygudurum Bozuklukları ile çalışan klinisyenlere bu hastalıkla ilgili bazı bulgular ortaya koymaktadır. BAB için riskli ergenlerin nöropsikolojik özellikleri daha önce yeterince çalışılmamış bir konudur. Özellikle ileriki çalışmalarda geniş katılımcı sayısı ve nöropsikolojik test profilleri ile yapılacak takip ve görüntüleme çalışmaları riskli grubun nöropsikolojik profillerini daha iyi ortaya koyarken biyolojik ve psikometrik bozulmanın nerede ve nasıl başladığı ile ilgili klinisyenlere daha açıklayıcı bilgiler sunacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: Validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord* 2008;10;194–214.
2. Loranger, A.W, Levine, P.M, 1978. Age at onset of bipolar affective illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 35: 1345–1348
3. Lewinsohn P, Klein D, Seeley J. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: Prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:454-463
4. Gökler B. Bipolar Duygudurum Bozukluğu, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları 2008; 383-393
5. Kieseppa T, Partonen T, Haukka J, Kaprio, J, Lonnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(10): 1814-21.
6. Edvardsen J, Torgersen S, Roysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, Oien PA. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *Journal of Affective Disorders* 2008; 106(3): 229-40.
7. İnal-Emiroglu FN, Özerdem A, Miklowitz DJ, Baykara A, Akay A. Mood and disruptive behavior disorders and symptoms in the offspring of Turkish parents with bipolar I disorder. *World Journal of Psychiatry* 2008; 7:110-112
8. Akdemir D, Gökler B, Bipolar duygudurum bozukluğu olan anne babaların çocuklarında psikopatoloji, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2008; 19(2): 133-140
9. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 636-645
10. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott HJ, Mattay SV, Lipska KB, Berman FK, Goldberg ET. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2001; 50: 825-844.
11. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected discordant for affective disorder. *Psychological Medicine* 2006; 36:1119-1129
12. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorder* 2006; 8:103-116
13. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first degree relatives, *Psychol Med* 2008; 38:771-785
14. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders* 2009; 113(1-2), 1-20

15. Doyle AE, Wilens TE, Kwon A, Seidman LJ, Faraone SV, Fried R, Swezey A, Snyder L, Biederman J. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:540–548
16. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163, 286–293
17. McClure EB, Treland JE, Snow J, Schmajuk M, Dickstein DP, Towbin KE, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Deficits in social cognition and response flexibility in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1644–1651
18. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V, Soares JC. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 2006;142:139–150
19. Dickstein DP, Treland JE, Snow J, McClure EB, Mehta MS, Towbin KE, Pine DS, Leibenluft E. Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:32–39
20. Kyte ZA, Carlson GA, Goodyer IM. Clinical and neuropsychological characteristics of child and adolescent bipolar disorder. *Psychol Med* 2006;36:1197–1211.
21. Yazıcı O. İkiuçlu Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları, Köroğlu E, Güleç C.(Ed). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 1997; Cilt 1, 429-449
22. Öztürk O, *Duygulanım Bozuklukları, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Ankara. 2002; 9. Basım, 291-343
23. Kırpınar İ, *Psikiyatrik Belirti ve Bulgular, Psikiyatri Temel Kitabı*, Ed: Köroğlu E, Güleç C. HYB Basım Yayın, Ankara, 2007; 2. baskı, s:50
24. Kaplan H, Saddoc B. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th Ed, 2000; 1284-1289.
25. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001; 67: 3-19.
26. Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. İstanbul: Görsel Sanatlar Basımevi, 2003: 467-540.
27. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2007; 46:107-125
28. Anthony J, Scott P. Manic-depressive psychosis in childhood. *Child Psychol. Psychiatry* 1960; 4: 53-72
29. Feigner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972; 26: 57-63

30. Weinberg WA, Brumback RP, Mania in childhood: case studies and literature review. *Am. J. Dis. Child.* 1976. 130: 380-385
31. Lowe TL, Cohen DJ. Biological Research On Depression in Childhood. Cantwell DP, Carlson G (eds). *Affective Disorders in Childhood and Adolescence.* New York 1983; Spectrum Publications. 311-320
32. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:846-871
33. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160:430-437
34. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:617-627
35. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 2000; 59:5-30
36. DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. The Neurophysiology of pediatric bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2006; 11:298-311
37. Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, Houck PR, Grochocinski VJ, Cluss PA, Stapf DA. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1636-1642
38. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31:281-294
39. Geller B, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms: Grandiose delusions; ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998; 51:81-91
40. Verhulst F, vanderEnde J, Ferdinand R, Kasius MC. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:329-336
41. Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, Egger HL, Angold A, Pine DS, Leibenluft E. Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children, *Biol Psych* 2006; 60; 991-997
42. Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Keller M. Child onset bipolar disorder: evidence of increased familial loading of psychiatric illness, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 (2): 197-204
43. Geller B, Sun K, Zimmerman B, Luby J, Frazier J, Williams M. Complex and rapid cycling in bipolar children and adolescent: A preliminary study. *J Affect Disord.* 1995; 34: 259-268

44. Birmaher B, Axelson D, Pavuluri M. Bipolar Disorder. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook. Andres M, Fred RV (ed), 4th edition 2007, LWW pp 513-528
45. Geller B, Lub J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 37: 1168-1176
46. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005; 7:483-496
47. Leibenluft E, Blair RJR, Charney DS, Pine DS. Irritability in pediatric mania and other childhood psychopathology. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1008:201-218
48. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M. Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: Findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord* 2004; 82S:S45-S58
49. Mick E, Spencer T, Wozniak J, Biederman J. Heterogeneity of irritability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder subjects with and without mood disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 58:576-582
50. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E, Mennin D. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:867-876
51. Pavuluri MN, Herbener ES, Sweeney JA. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 80:19-28
52. Pavuluri MN, Henry DB, Devineni B, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. A pharmacotherapy algorithm for stabilization and maintenance of pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:859-867
53. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussax JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1245-1252
54. Schurhoff F, Belliver F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000; 58:215-221
55. McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Keck PE Jr, McConville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:44-49
56. Krasa NR, Tolbert HA. Adolescent bipolar disorder: a nine-year experience. *J Affect. Disord* 1994; 30: 175-184
57. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Bridge J, Keller M. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1139-1148

58. Geller B, Craney J, Bolhofner K, Nickelburg MJ, Williams M, Zimmerman B. Two year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2002; 159:927-933
59. Strober M, Schmidt-Lackner S. Recovery and relapse in adolescent in bipolar affective illness: a five year naturalistic prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:724-731
60. Coryell W, Turvey C, Endicott J, Bipolar I disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* 1998; 50:109-116
61. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M; Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:425-432,
62. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Wozniak J, Chen L, Queletta C, Marrs A, Moore P, Garcia J, Mennin D, Lelon E. Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(8),997-1008
63. Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC, Morley CP, Hudziak JJ. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:598-609
64. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A. Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 243–251
65. Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children *Bipolar Disord* 2006; 8: 710–720
66. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescent with attention deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894 921
67. Kovacs M, Pollock M. Bipolar disorder and comorbid conduct disorder in childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(6): 715-723
68. Bakare OM, Ahamfule OH, Ebigo PO, Onyema EA, Eaton J, Onwukwe JU, Okonkwo OK; Co-Morbid disorder and sex behavior in Nigerian adolescent bipolar disorder *International Archives of Medicine* 2009; 2:16
69. Soykan Aysev A, Işık Taner Y. İkiüçlü Bozukluk. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları* 2007; 373-381
70. Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Bipolar disorder in children: Misdiagnosis, under diagnosis, and future Directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:6, 709-714
71. Ragier D, Farmer M, Rae D, Locke B, Keith S, Judd L, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorder with alcohol and other drug abuse: result from the epidemiologic

- catchment area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association* 1990; 264(19):2511-2518
72. Wozniak J, Biederman J, Faraone S, Frazier J, Kim J, Millstein R, Gershon J, Thornel A, Cha K, Snyder JB. *Mânia in children with pervasive developmental disorder revisited*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1552-1559
73. DeLong GR, Dwyer JT. *Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's Syndrome and bipolar affective disease*. *Journal of Autism and Developmental Disorder* 1988; 18:593-600
74. Neuman RJ, Geller B, Rice JP, Todd RD. *Increased prevalence and earlier onset of mood disorders among relatives of prepubertal versus adult probands*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:466-473
75. Tsuang MT, Faraone SV. *The Genetics of Mood Disorders*. Baltimore 1990; Johns Hopkins University Press: 333-41
76. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. *Children of parents with bipolar disorder: A metaanalysis of risk for mental disorders*. *Can J Psychiatry* 1997; 42:623-631
77. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. *Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:453-460
78. Birmaher B. *Offspring of bipolar parents*. Presented at the 52nd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Toronto, Canada, October 2005
79. DelBello MP, Geller B. *Review of studies of child and adolescent off-spring of bipolar parents*. *Bipolar Disord* 2001; 3: 325-334
80. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Wozniak J, Spencer T. *Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype?* *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1997; 36:1378-1387
81. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. *The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2003; May;60(5):497-502
82. Gökler B, Yörükoğlu A, Tunçbilek E. *Ergen çağda başlayan ve ailesel özellik gösteren bir manik-depresif psikoz vakası*. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1985; 28: 217-222
83. Scrambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, Wilson DI, Goodship JA, Cross IE, Burn J. *Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus*. *Lancet* 1992; 339:1138-1139
84. Straub RE, Lehner T, Luo Y, Loth JE, Shao W, Sharpe L, Alexander JR. *A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q 22.3*. *Nature Genet.* 1994; 8: 291-296

85. Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EH. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotropic factor val66met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1698–169
86. Ospina-Duque J, Duque C, Carvajal-Carmona L, Ortiz-Barrientos D, Soto I, Pineda N, Cuartas M, Calle J, Lopez C, Ochoa L, Garcia J, Gomez J, Agudelo A, Lozano M, MontoyaG, Ospina A, Lopez M, Gallo A, Miranda A, Serna L, Montoya P, Palacio C, Bedoya G, McCarthy M, Reus V, Freimer N, Ruiz-Linares A. An association study of bipolar mood disorder (type I) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neurosci Lett* 2000; 292:199–202
87. Geller B, Cook EH. Serotonin transporter gene (HTTLPR) is not linkage disequilibrium with prepubertal and early adolescent bipolarity. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1230–1233
88. Pandey GN, Rızavi HS, Dwivedi Y, Pavuluri MN. Brain-Derived neurotrophic factor gene expression in pediatric bipolar disorder: effects of treatment and clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47(9):1077-1085
89. Bu DF, Tobin AJ. The exon-intron organization of the genes (GAD1 and GAD2) encoding two human glutamate decarboxylases (GAD67 and GAD65) suggests that they derive from a common ancestral GAD. *Genomics* 1994; 21:222–228
90. Torrey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB. Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatry* 2005; 57:252–260
91. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Hennessy K, Cook EH. GAD1 single nucleotide polymorphism is in linkage disequilibrium with a child bipolar I disorder phenotype. *J Child Adoles Psychopharmacolo* 2008; 18; 25-29
92. Ceylan ME, Oral ET. Duygudurum bozuklukları. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 1. Baskı, 4. Cilt, İstanbul, CSA Medikal Yayın. 2001:1-71
93. Yazici O, Kora K, Uçok A, Tunali D, Turan N. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1999; 55: 133- 142
94. Ackenheil M, Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disorder* 2001; 62: 101-111
95. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatric Res*, 1997;31:393-432
96. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2002; 4: 80-88.
97. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 43–52

98. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, Denicoff KD, Conrad A, Li X, Post RM. MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord* 2000; 60: 25-32.
99. Monkul ES, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D. MRI study of the cerebellum in young bipolar patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 32: 613-619
100. Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH. Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7: 243- 254
101. Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873-880
102. Monkul ES, Özerdem A. Bipolar bozuklukta yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları. *Turk Psikiyatri Derg*, 2003; 14: 225-232
103. Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM. Voxel - based study of structural changes in first – episode patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61:776 – 781
104. Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES, Nicoletti MA, Chen HH, Hatch JP, Caetano SC, Ortiz O, Kapczinski F, Soares JC. Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study. *Bipolar Disord* 2007; 9 (Suppl. 1): 119–127.
105. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 741-752
106. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. FMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2:237–248
107. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4:357–365
108. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:93-100
109. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:842-848
110. Wilke M, Kowatch RA, DelBello MP, Mills NP, Holland SK. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry research: Neuroimaging* 2004;131:57-69

111. Sanches M, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Hatch JP, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2005; 138: 43-9
112. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder. *Arc Gen Psychiatry* 2005; 62: 734-741
113. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X, Pittman B, Martin A, Peterson BS, Fulbright RK, Krystal JH. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 570-576
114. Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 393-403
115. Özerdem A. İki uçlu bozukluğun etiyopatogenezinde çağdaş anlayışımız: Klinikten moleküler düzeye sistematik bir yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(29):11-8
116. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1201-1208
117. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Herbert MR, Bent EK, Koneru VK, Dieterich ME, Hodge SM, Rauch SL, Grant PE, Cohen BM, Seidman LJ, Caviness VS, Biederman J. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1256-1265
118. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56: 254-260
119. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural Brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 602-609
120. Sanches M, Roberts RL, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Hatch JP, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study, *Bipolar Disorders* 2005; 7: 153-158
121. Sharma V, Menon R, Carr TJ, Densmore M, Mazmanian D, Williamson PC. An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2003;77:167-171
122. Kaur S, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Monkul ES, Hatch JP, Keshavan MS, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9):1637-43

123. Monkul ES, Nicoletti MA, Spence D, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Hatch JP, Keshavan M, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. MRI study of thalamus volumes in juvenile patients with bipolar disorder, *Depress Anxiety*. 2006;23(6):347-52
124. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of basal ganglia in bipolar disorder patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2001; 106: 65-80.
125. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:781-792
126. Rich BA, Grimley ME, Schmajuk M, Blair K, Blair RJR, Leibenluft E. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Dev. Psychopathol* 2008; Spring 20(2):529-46
127. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral E, Sweeney JA. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder *Biol Psychiatry*. 2007;62: 158-167
128. Geçtan E. Duygulanım Bozuklukları. Psikodinamik Psikiyatri ve Normal Dışı Davranışlar. Metis Yayınları, XVI. Baskı, İstanbul 2003; 141-158
129. Dickstein DP, Leibenluft E. Emotion Regulation in Children and Adolescents: Boundaries Between Normalcy and Bipolar Disorder. *Development and Psychopathology* 2006; Cambridge University Press 18, 1105–1131
130. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry* 1998; 44:1248–1263
131. Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. The social re-orientation of adolescence: A neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychological Medicine* 2005; 35:163–174
132. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry* 2002; 51:59–67
133. Leibenluft E, Charney DS, Pine DS. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53:1009-1020
134. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 2000; 11: 43–48
135. Phillips ML, Williams LM, Heining M, Herba CM, Russell T, Andrew C, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Morgan M, Young AW, Gray JA. Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *Neuroimage* 2004; 21:1484–1496
136. Davidson RJ. What does the prefrontal cortex “do” in affect: Perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biological Psychology* 2004; 67: 219–234

137. Casey BJ, Tottenham N, Fossella J. Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Developmental Psychobiology* 2002; 40: 237–254
138. Fuster J.M. Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Research Bulletin* 2002; 52:331–336
139. Pessoa L, Ungerleider LG. Neuroimaging studies of attention and the processing of emotion-laden stimuli. *Progress in Brain Research* 2004; 144: 171–182
140. Pessoa L, McKenna M, Gutierrez E, Ungerleider LG. Neural processing of emotional faces requires attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2002; 99: 11458–11463
141. Compton RJ, Banich MT, Mohanty A, Milham MP, Herrington J, Miller GA, Scalf PE, Webb A, Heller W. Paying attention to emotion: An fMRI investigation of cognitive and emotional Stroop tasks. *Cognitive, Affective Behavioral Neuroscience* 2003; 3:81–96
142. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF 3rd, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2004; 101: 8174–8179
143. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience* 2004; 24: 8223–8231
144. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Science* 2004; 8: 539–546
145. Fink M. Convulsive Therapy and Kindling. *The Clinical Relevance of Kindling*. T Bolwig, MR Trimble (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons 1989; 195-208
146. Post RM, Weiss SR, Gabriele S. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 999-1010
147. Dumlu K, Cimilli C. Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2003;14(4): 301-310
148. Mesulam M. Davranışsal ve Bilişsel Nörolojinin İlkeleri. Gürvit İH (ed.) İkinci Baskı. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık 2004; 39-54
149. Andreasen NC. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997 Feb; 42(1):27–33
150. Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic assessment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatr Clin N Am* 2005; 28: 567-580
151. Ertuğrul A, Rezaki M. Prefrontal korteks ve şizofreni. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:118-127

152. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381
153. Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus. *T Klin J Med Sci* 2001; 21:427-430
154. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorder* 2004;6:171-182
155. Savitz JB, Solms M, Ramesar RS. Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder. *Neuromolecular Medicine* 2005; 7:275-286
156. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faul RN, Malhotra AK. Neurocognition as an endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2006; 194:255-260
157. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2006; 60:93-105
158. Shiratsuchi T, Takahashi N, Suzuki T, Abe K. Depressive episodes of bipolar disorder in early teenage years: changes with increasing age and the significance of IQ. *Journal of Affective Disorders* 2000; 58(2):161-6
159. DelBello MP, Adler CM, Amicone J, Mills NP, Shear PK, Warner J, Strakowski SM. Parametric neurocognitive task design: A pilot study of sustained attention in adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82:79-88
160. Robertson HA, Kutcher SP, Lagace DC. No evidence of attentional deficits in stabilized bipolar youth relative to unipolar and control comparators. *Bipolar Disord* 2003; 5:330-339
161. Castillo M, Kwock L, Courvoisier H, Hooper SR, Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 May; 21(5):832-8
162. Rucklidge RR. Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60:921-928
163. Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 December; 18(6): 595-605
164. Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV and Biederman J. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychological Medicine* 2009; 39: 1253-1263
165. Brotman M, Rooney MH, Martha Skup BA, Daniel S, Leibenluft E. Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(6): 628-635

166. Carlson GA, Weintraub S. Childhood behavior problems and bipolar disorder Relationship or coincidence? *Journal of Affective Disorders* 1992; 28:143–153
167. Duffy A, Grof P, Kutcher S, Robertson C, Alda M. Measures of attention and hyperactivity symptoms in a high-risk sample of children of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders* 2001; 67:159–165
168. McDonough-Ryan P, DelBello M, Shear PK, Ris DM, Soutullo C, Strakowski SM. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: A test of the nonverbal learning disability model. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2002; 24: 280–285
169. Jones A, Bental RP. A review of potential cognitive and environmental risk markers in children of bipolar parents. *Clinical Psychology Review* 2008; 28:1083–1095
170. Henin A, Mick E, Biederman J, Fried R, Wozniak J, Faraone SV, Harrington K, Davis S, Doyle AE. Can bipolar disorder-specific neuropsychological impairments in children be identified? *J Consult Clin Psychol* 2007;75:210–220
171. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997; 26:127–137
172. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 2007;434: 17–26
173. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, and The Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2005; 44:3:231-235
174. McCabe S. Advances in the pharmacological treatment of bipolar affective disorders. *Perspectives in Psychiatric Care* 2003; 39:3:95-103.
175. Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Lithium dosage guide for prepubertal children: A preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1986; 25: 92-95
176. DeLong GR, Aldershof AL. Long-term experience with lithium treatment in childhood: correlation with clinical diagnosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1987 May; 26(3): 389-94
177. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J Doubleblind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:2:171-178
178. Patel N, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, Strakowski SM Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:289-297

179. Wagner KD, Weller E, Carlson GA, Sachs G, Biederman J, Frazier JA, Wozniak P, Tracy K, Weller RA, Bowden C. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1224-1230
180. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord* 2005; 7: 266-273
181. Kowatch RA, Suppes T, Carmody T, Bucci JP, Hume J, Kromelis M, Emslie G, Weinberg WA, Rush AJ Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:713-720
182. Biederman J, Mick E. An open label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharm* 2005; 15: 311-317
183. Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, Wozniak J. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biological Psychiatry* 2005; 58: 589-594
184. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, Rater MA, Tarazi RA, Kim GS, Garfield SB, Sohma M, Gonzalez-Heydrich J, Risser RC, Nowlin ZM. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001; 11: 239-250.
185. Marchand WR, Wirth L, Simon C. Quetiapine adjunctive and monotherapy for pediatric bipolar disorder: A retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2004; 14: 405-411
186. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:185-192
187. Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2002; 12:93-99
188. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry* 2002; 162: 1351-1360
189. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Gernert B, Fleck DE, Pathak S, Rappaport K, Delgado SV, Campbell P, Strakowski SM. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: A retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2004; 14: 593-600
190. Tunca Z, Monkul S. Antidepresan İlaçlar. Köroğlu E, Güleç C, (ed.). *Psikiyatri Temel Kitabı. 2'nci Baskı*. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 658-660

191. James ACD, Javaloyes AM. Practitioner review; the treatment of bipolar disorder in children and adolescent; *J Child Psychol Psychiat* 2001; 42:439-449
192. Miklowitz DJ. Group psychoeducation increases time to recurrence in stabilised bipolar disorders. *Evid Based Ment Health* 2009 Nov;12(4):110
193. Pavuluri MN, Graczyk PA, Henry DB, Carbray JA, Heidenreich J, Miklowitz DJ. Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 May;43(5):528-37
194. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jul;36(7):980-8
195. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşamboyu şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11: 109-115
196. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği geçerlik güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991; 2: 132-137
197. Gracious BL, Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR. Discriminative validity of a parent version of the Young Mania Rating Scale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1350-1359
198. Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR. Effects of adolescent manic symptoms on agreement between youth, parent and teacher ratings of behavior problems. *J Affect Disord* 2004; 82: 59-69
199. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Avcı A. Mania profile in a community sample of prepubertal children in Turkey. *Bipolar Disord*. 2008 Jun; 10(4):546-53
200. Achenbach TM. Manual for the Youth Self-Report and Profile. Department of Psychiatry. University of Vermont Burlington VT. 1991
201. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Eksen Yayınları Ankara 1998.
202. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş. Conner's anababa derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. X. Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara 1998.
203. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida 1993; Psychological Assessment Resources
204. Karakaş S, Eski R, Başer E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış bir nöropsikolojik testler topluluğu. BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. 1996; İstanbul, Ufuk Matbaası
205. Karakaş S. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2002; 8: 61-69

206. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal Ş, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2: 75-88
207. Delongis D. Continuous Performance Test. Santa Anita, CA, Wang Laboratories, 1991
208. Wechsler D. WISC-R, manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. New York (US): Psychological Corporation; 1974
209. Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara 1995; Türk Psikologlar Derneği Yayınları
210. Weschler D. WAIS-R, Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York (US): Psychological Corporation; 1955
211. Epir S, İskit Ü. Wechsler yetişkinler zekâ ölçeği Türkçe çevirisinin ön analizi ve üniversite danışmanlık merkezlerindeki uygulama potansiyeli. *Hacettepe Sosyal Ve Beşeri Bilimler Dergisi* 1972; 4(2): 198-205
212. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB; Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disorders* 2004; 6: 305–313
213. Coşkun M. Bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde psikiyatrik eş tanılar; Yayınlanmamış uzmanlık tezi; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, 2009
214. Decina P, Kestenbaum CJ, Farber S, Kron L, Gargan M, Sackeim HA, Fieve RR. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *Am J Psychiatry* 1983 May; 140(5):548-53
215. Gershon ES, McKnew D, Cytryn L, Hamovit J, Schreiber J, Hibbs E, Pellegrini D. Diagnoses in school-age children of bipolar affective disorder patients and normal controls. *J Affect Disord* 1985 May-Jun;8(3):283-91
216. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Dowd ST, De Petrillo LA, Markowitz SM, Rosenbaum JF; Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res.* 2006 Dec 7;145(2-3):155-67
217. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Murray K, Wozniak J; Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset; *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003 Winter;13(4):453-62
218. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, Bowden CL, Sachs GS, Nierenberg AA. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004 May 1;55(9):875-81

219. Doughty CJ, Wells JE, Joyce PR, Olds RJ, Walsh AE. Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings. *Bipolar Disord* 2004 Jun;6(3):245-52
220. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, Richards J, Faraone SV. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002 Summer;12(2):101-11
221. Ram D, Ram D. Subsyndromal states in bipolar disorder. *Indian J Psychiatry* 2010 Oct;52(4):367-70
222. Mick E, Biederman J, Pandma G, Faraone SV. A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53:1021-1027
223. Evans DL, Charney DS. Mood disorders and medical illness: a major public health problem. *Biol Psychiatry* 2003; 54:177-180
224. Wals M, Hillegers MH, Reichart DG, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC. Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(9):1094-1102
225. Dienes KA, Chang KD, Blasey CM, Aldeman NE, Steiner H. Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psych Res* 2002; 36:337-345
226. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC. Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2004; 78:67-71
227. Giles LL, DelBello MP, Stanford KE, Strakowski SM. Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007 Jun; 38(1): 47-55
228. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003 Nov 15;123C(1):26-35
229. Pellegrini D, Kosisky S, Nackman D, Cytryn L, McKnew DH, Gershon E, Hamovit J, Cammuso K. Personal and social resources in children of patients with bipolar affective disorder and children of normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1986; 143:856-861
230. Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA, Martinez PE, Ronsaville DS, Klimes-Dougan B, Gold PW, Radke-Yarrow M. A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2004 Spring;16(2):461-76
231. Olvera RL, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR, O'Donnell L. Neuropsychological deficits in adolescents with conduct disorder and comorbid bipolar disorder: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005 Feb;7(1):57-67
232. Rezai K, Andersen NC, Aliger R, Cohen G, Swayze G, O'Leary S. The neuropsychology of the prefrontal cortex, *Archives of Neurology* 1993; 60:636-642

233. Baer RA, Chelune GJ. Developmental norm of the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of the Clinical and Experimental Neuropsychology* 1986; 8:219-228
234. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual, Odesa Psychological Assessment Resources, Inc. 1981
235. Heinrich RW. Variables associated with Wisconsin Card Sortin Test performans in neuropsychiatric patients refered for assesment. *Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1990;3:107-112
236. Boone KB, Gharffarian S, Lesser IM, Hillguatrez E, Berman EG. Wisconsin Card Sorting Test in healthy older adults: Relationship to age, sex, education and IQ. *Journal of Clinical Psychoogy* 1993;49:54-60
237. Cox CS, Chee E, Chase GA, Baumgardner TL, Schuerholz LJ, Reader MJ, Mohr J, Denka MB. Reading proficiency affects the construct validity of the Stroop Test Interference Score. *The Clinical Neuropsychologist* 1997; 11:105-110
238. Beck LH, Bransome ED Jr, Mirsky AF, Rosvold HE, Saranson I. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956 Oct;20(5):343-50
239. Ballard JC. Computerized assessment of sustained attention: a review of factors affecting vigilance performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996 Dec;18(6):843-63

8.EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU:

Formun doldurulduğu tarih:...../...../.....(gün/ay/yıl) **Çocuğun cinsiyeti: (1)Erkek**
(2)Kız

Katılımcının adı soyadı.....

Doğum tarihi:...../...../.....(gün/ay/yıl)

Telefon numarası (ev-iş-cep).....e-posta adresi:.....@.....

Okul durumu: Okula gitmiyor () nedeni.....
Kaçınıcı sınıfta.....

Annebabası birlikte mi?: (1) birlikte (2) boşanmış (3) ayrı yaşıyor (4)anne yada baba ölü

Kaçınıcı çocuk:..... Kaç kardeşi var:.....

Nerede yaşıyor: (1) ailesi ile (2) akrabalarının yanında (3) kurum bakımında (4)diğer

Tüm hanenin ortalama aylık geliri: ?()800TL'den az () 800TL-2500TL ()2500TL-5000TL ()5000TL üzeri

Annesi sağ mı? (1)Evet (2)Hayır Öz mü? (1)Evet Hayır [(2)üvey anne (3)evlat edinildi (4)koruyucu aile]

Annesinin yaşı:..... mesleği:..... çalışıyor mu? (1)Evet (2)Hayır

Annesinin herhangi bir sağlık sorunu/ hastalığı var mı?: (1) Evet: [Nedir?.....] (2) Hayır

Annesinin en son bitirdiği okul ?

(1)Okur-yazar değil (2)Okur-yazar (3)ilkokul (4)ortaokul (5)lise (6)üniversite (7) y. lisans

Annesinin Okuma yılı:.....

Babası sağ mı? (1)Evet (2)Hayır Öz mü? (1)Evet Hayır [(2)üvey anne (3)evlat edinildi (4)koruyucu aile]

Babasının yaşı:..... mesleği:..... çalışıyor mu? (1)Evet (2)Hayır

**Babasının herhangi bir sağlık sorunu/ hastalığı var mı?: (1) Evet: [Ne-
dir?.....] (2) Hayır**

Babasının en son bitirdiği okul ?

(1)Okur-yazar değil (2)Okur-yazar (3)ilkokul (4)ortaokul (5)lise (6)üniversite (7) y.lisans

Babasının Okuma Yılı:.....

Hastalığın Başlangıç Yaşı:.....

Baskın Eli: sağ\sol

İlk Tanı aldığı Yaş.....

Epizot sayısı: Depresif Epizot:

Manik Epizot:

Mikst Epizot:

Hastanede yatış durumu : (1) Hastanede yatmadı

(2) Hastaneye yatış sayısı.....

Kullanmakta olduğu ilaçlar:(1) Duygudurum Düzenleyicileri.....mg\gün

(2)Atipik Antipsikotikler.....mg\gün

(3) Tipik Antipsikotikler.....mg\gün

(4) SSRI grubu

antidepresanlar.....mg\gün

(5) SSRI dışı Antidepresanlar.....mg\gün

(6)Benzodiazepinler.....mg\gün

(7)Psikostimulanlar.....mg\gün

(8) Diğer.....mg\gün

WISC-R testi sonucu:

Sözel Puan:

Performans Puan:

Genel Puan:

K-SADS Tanıları:

MD
Dstmi
M, HM
Skltmi
BB
Şzaftf B
Sch, Schform B, K.T.P
PB, AGFBİ, KB, BF, SF
AAB, YAB

DEHB
DB, KGB
Ensiz, Enkzsiz
AN, BN
GTB, TS, Krnk M V TB
AKK, MKK
TSSB, UB
OKB

P-YMRS Puanı:

CDİ Puanı:

Conner's Aile Formu puanı:

YSR Puanı:

EK-2

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKUK TANISI OLAN VE BİPOLAR BOZUKLUK İÇİN YÜKSEK RİSKLİ GRUPTAKİ ERGENLERİN NÖROPSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?:

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar vererseniz imzalanmanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar vererseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Aynı şekilde, çalışmayı yürüten Doktor (“Çalışma Doktoru”) çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve çalışmadan çıkartabilirsiniz.

Çalışmadan çıkarılmanız; çalışmaya katılmaya uygunluk kriterlerine artık uymamanız veya Çalışma Doktorunun yan etkilere bağlı olarak ya da herhangi bir şekilde sağlığınızın riske girmesi nedeniyle çalışmada yer almanızı durdurmaya karar vermesi durumunda veya araştırmacılar sizinle artık temasa geçemediği durumlarda söz konusu olacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Bipolar Bozukluk genetik geçişi olduğu ileri sürülen ancak nedeni çok iyi aydınlatamamış bir hastalıktır. Bu bozukluğa sahip olanlarda dikkat, hafıza ve problem çözme gibi becerilerin bozulduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluğu olan ergenlerde hangi bilişsel alanlarda bozulmalar saptandığı, bu psikolojik alanların bipolar için yüksek riskli bireylerde olup olmadığı ve bipolar için olası nedensel faktörleri ortaya çıkarmaktır. Ayrıca Bipolar

Bozukluk için hastalık belirtileri ortaya çıkmadan saptanabilecek bilişsel bir belirteci saptayabilmektir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmamıza katılmayı kabul ederseniz çocuğunuza öncelikle psikiyatrik görüşme yapılacaktır. Daha sonrasında uzman bir çocuk psikiyatri doktoru ve psikolog tarafından dikkat, bellek, genel zeka gibi bilişsel fonksiyonları ölçen bir takım testler ve ölçekler uygulanacaktır. Bu işlemler ortalama bir buçuk saat kadar sürecektir. Bu testler sizden ve sağlık güvencenizden hiçbir ücret talep edilmeden yapılacaktır. Kişisel bilgileriniz ve değerlendirme sonuçlarınız tarafımızca saklı tutulacak, sizin onayınız olmadan hiçbir şekilde kişi, kurum ve kuruluşlara iletilmeyecektir. Araştırmaya katılmayı karar verirseniz sizden onay formu imzalamanız istenecektir. Bu bilgilendirme formu ile size çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilecektir. Bu formda yanıtını bulamadığınız sorular olursa bunlar araştırma ekibi tarafından yanıtlanacaktır. Bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuz ile birlikte uygun bir zaman belirlenerek, ilgili tarihte randevuya gelmeniz ve size yönlendirilen sorulara yanıt vermeniz istenmektedir. Bunun dışında yapmanız gereken hiçbir şey yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIM NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Araştırmamız süresince sizinle psikiyatrik görüşme yapılacak ve bazı ölçek ve testleri doldurmanız istenecektir. Herhangi bir yan etki, risk söz konusu değildir.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışma bipolar Bozukluğu olan ergenlerde ve bipolar bozukluk için riskli bireylerdeki bilişsel bozulmaları ortaya çıkarmak ve bipolar bozukluk için hastalık ortaya çıkmadan saptanabilecek bir bilişsel bozulmayı tayin etmektir. Böylece bu hastalık için erken tanı ve müdahale imkanları geliştirilerek hastalığın olası yıkımı engellenmiş olacaktır. Bu araştırmaya katılmakla sizin kendinize özel bir yarar görülmesi söz konusu değildir. Bu çalışmaya katılmayı kabul edenlere çalışma için herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan

ayrılabilirliğimin bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Bu araştırmayla ilgili size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir ödeme yaptırılmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Nakledilen bütün veriler kodlanacaktır. Doktorunuzun çalıştığı kurum yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar. Yani sizden elde edilen veriler hiçbir şekilde isminiz ile birlikte anılmayacak. Bu bilgilerin size ait olduğu sadece yüz yüze görüşme yaptığımız araştırmacı doktorunuz tarafından bilinecektir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER

Doç.Dr. M.Z Koray KARABEKİROĞLU
OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D
03623121919-3696
drkorayk@yahoo.com

Dr. Melih Nuri KARAKURT
OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D
03623121919-3696
melihnurikarakurt@gmail.com

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Hastanın adresi :

Hastanın telefonu :

*Hastanın Adı Soyadı :
Tarih*

İmzası

*Vasinin Adı Soyadı :
Tarih*

İmzası

Vasinin adresi ve telefonu :

*Rıza alım işlemine başından
Somuna kadar tanıklık eden
Adı Soyadı Görevi
Tarih*

İmzası

*Açıklamaları yapan araştırmacının Adı Soyadı
Tarih*

İmzası

*** Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMA ETİK KOMİSYONU


Sayı: 178 -

11.06.2010

Sayın: Doç.Dr. M.Z.Koray KARABEKİROĞLU

Etik Komisyonumuza sunmuş olduğunuz Bipolar Afektif Bozukluğu Olanlar ile Bipolar Afektif Bozukluk İçin Riskli Ergenlerin Nöropsikolojik Özellikleri" başlıklı Anket nitelikli araştırma projeniz, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, OMÜ-TAEK yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse, 6 aylık bildirimini yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza bildirilmesine, 10.06.2010 tarihli etik komisyonumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof.Dr.Abdurşerim BEDİR
Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu
Başkanı

