

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÖTİMİK BİPOLAR HASTALARDA  
BİLİŞSEL İŞLEVLERİN TEKLİ VE ÇOKLU  
İLAÇ KULLANIMINA GÖRE KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK  
İNCELENMESİ**

**ESRA BİLİK**

**KLİNİK SİNİR BİLİMLER  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İZMİR-2008**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÖTİMİK BİPOLAR HASTALARDA  
BİLİŞSEL İŞLEVLERİN TEKLİ VE ÇOKLU  
İLAÇ KULLANIMINA GÖRE KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK  
İNCELENMESİ**

**KLİNİK SİNİR BİLİMLER  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ESRA BİLİK**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof.Dr.AYŞEGÜL ÖZERDEM**

Araştırma Lityum Derneği tarafından desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

|  |    |
|--|----|
| ÖZET .....   | 1  |
| SUMMARY .....  | 2  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                   | 3  |
| 1.1. AMAÇ ve HİPOTEZ .....                               | 4  |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                  | 4  |
| 2.1. TANI .....  | 4  |
| 2.1.1. Duygudurum Hastalık Dönemleri.....                | 4  |
| 2.1.1.1. Major Depresif Dönem.....                       | 4  |
| 2.1.1.2. Manik Dönem .....                               | 6  |
| 2.1.1.3. Karma Dönem .....                               | 7  |
| 2.1.1.4. Hipomanik Dönem .....                           | 7  |
| 2.2. KLİNİK ÖZELLİKLER .....                             | 8  |
| 2.3. EPİDEMİYOLOJİ .....                                 | 10 |
| 2.3.1. Sıklık .....                                      | 10 |
| 2.3.2. Cinsiyet .....                                    | 10 |
| 2.3.3. Özkıyım .....                                     | 10 |
| 2.3.4. Hastalıkta Gidiş ve Sonlanış.....                 | 11 |
| 2.3.5. Birlikte Görülen (komorbid) Tanılar.....          | 12 |
| 2.3.6. Medeni Durum .....                                | 13 |
| 2.3.7. Irk .....   | 13 |
| 2.3.8. Sosyo-ekonomik ve Kültürel Etmenler .....         | 14 |
| 2.4. ETİYOLOJİ .....                                     | 14 |
| 2.4.1. Psikojenik Kuramlar.....                          | 14 |
| 2.4.1.1. Psikanalitik Yaklaşım .....                     | 14 |
| 2.4.1.2. Davranışçı-Bilişsel Yaklaşım.....               | 15 |
| 2.4.2. Biyolojik Görüşler .....                          | 16 |
| 2.4.2.1. Beyin Görüntüleme Çalışmaları .....             | 16 |
| 2.4.2.2. Biyojenik Aminler .....                         | 20 |
| 2.4.2.3. Nöroendokrin Sistemler .....                    | 20 |
| 2.5. BİLİŞSEL İŞLEVLER .....                             | 21 |
| 2.5.1. Bilişsel İşlevlerin Nörobiyolojik Temelleri ..... | 21 |
| 2.5.1.1. Dikkat .....                                    | 21 |
| 2.5.1.2. Öğrenme ve Bellek .....                         | 21 |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.5.1.3. Dil .....  | 22        |
| 2.5.1.4. Yürütücü İşlevler .....  | 22        |
| 2.5.2. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi .....                            | 23        |
| <b>2.6. BİPOLAR BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLERİ ÖLÇEN ÇALIŞMALAR....</b>        | <b>24</b> |
| <b>2.7. BİPOLAR BOZUKLUĞUN FARMAKOTERAPİSİ .....</b>                          | <b>26</b> |
| 2.7.1. Duygudurum Dengeleyiciler .....  | 26        |
| 2.7.2. Antipsikotik İlaçlar .....   | 27        |
| 2.7.3. Antidepresan İlaçlar .....   | 28        |
| <b>2.8. BİPOLAR BOZUKLUKTA PSİKOTROP İLAÇLARIN BİLİŞSEL İŞLEVLER</b>          |           |
| <b>İLE İLİŞKİSİ .....</b>   | <b>28</b> |
| 2.8.1. Duygudurum Dengeleyiciler.....   | 28        |
| 2.8.2. Eski ve Yeni Kuşak Antipsikotikler .....                               | 29        |
| 2.8.3. Antidepresanlar .....  | 30        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>   | <b>30</b> |
| <b>3.1. KATILIMCILAR.....</b>   | <b>30</b> |
| 3.1.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri .....                      | 31        |
| 3.1.2. Hasta Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri .....                   | 31        |
| <b>3.2. SÜREÇ .....</b>   | <b>31</b> |
| 3.2.1. Kullanılan Ölçek ve Testler.....                                       | 32        |
| 3.2.1.1. Depresyon ve Mani Değerlendirme Ölçekleri .....                      | 32        |
| 3.2.1.2. Bilişsel İşlev Testleri .....  | 33        |
| 3.2.2. İstatistiksel Değerlendirme.....                                       | 36        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>  | <b>36</b> |
| <b>4.1. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ .....</b>                                       | <b>36</b> |
| 4.1.1. Sosyo-demografik Özellikler .....                                      | 36        |
| 4.1.1.1. Yaş ve Cinsiyetle İlgili Karşılaştırmalı Veriler .....               | 36        |
| 4.1.1.2. Eğitim Süresi ile İlgili Karşılaştırmalı Veriler .....               | 37        |
| 4.1.2. Klinik Özellikler .....  | 38        |
| 4.1.3. İlaç Bilgileri .....   | 39        |
| <b>4.2. NÖROBİLİŞSEL TEST SONUÇLARI .....</b>                                 | <b>41</b> |
| 4.2.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Yapılan Karşılaştırmalar .....         | 41        |
| 4.2.2. Tek ve Çok İlaç Kullanan Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasında Yapılan |           |
| Karşılaştırmalar .....  | 42        |
| 4.2.3. İkili Gruplar Arasında Yapılan Karşılaştırmalar .....                  | 42        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4.2.4. Eğitim Süresi ve Hastalık Özellikleri ile Nörobilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırılması .....</b>                                     | <b>45</b> |
| <b>4.2.4.1. Eğitim Süresine İlişkin Değerlendirmeler .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>4.2.4.2. Hastalık Süresine İlişkin Değerlendirmeler.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>4.2.4.3. İlk Epizod Yaşı ve Toplam Epizod Sayısına İlişkin Değerlendirmeler .....</b>   | <b>46</b> |
| <b>4.2.5. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Eğitim Değişkeni Kontrol Altına Alınarak Yapılan Değerlendirmeler .....</b>                              | <b>49</b> |
| <b>4.2.6. Tek ve Çok İlaç Alan Hasta Grubu Arasında Eğitim ve Hastalık Süresi Değişkeni Kontrol Altına Alınarak Yapılan Değerlendirmeler .....</b> | <b>51</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>   | <b>51</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>  | <b>54</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>   | <b>55</b> |

## **EKLER**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>EK-1: Etik kurul onay kopyası .....</b> | <b>59</b> |
|--|-----------|

## ÖZET

### **ÖTİMİK BİPOLAR HASTALARDA BİLİŞEL İŞLEVLERİN TEKLİ VE ÇOKLU İLAÇ KULLANIMINA GÖRE KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

**Amaç:** Bipolar bozukluk bilişsel yetilerde bozulmaya yol açan kronik gidişli bir beyin hastalığıdır. Psikotrop ilaçların bilişsel işlevler üzerinde bozucu etkileri olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır.. Bu çalışmanın amacı, tek ve çok ilaç kullanan ötimik bipolar hastalarda bilişsel işlevlerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak incelenmesidir. Çok ilaç kullanımının tek ilaç kullanımına göre bilişsel işlevler üzerinde bozucu etkisi olabileceği hipotezlenmiştir.

**Yöntem:** Araştırmaya 21 tek ve 27 çok ilaç kullanan DSM-IV tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış, ötimik durumda toplam 48 hasta ve yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş 40 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Klinik durum psikiyatrik muayene, Young mani ve Hamilton depresyon ölçekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bilişsel işlevler birçok testi içeren kapsamlı bir nörokognitif batarya ile değerlendirilmiştir.. Çoklu ve ikili grup karşılaştırmaları için ilgili non-parametrik, kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare, ayrıca parametrik ve non-parametrik korelasyon ve çoklu regresyon analizleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Bir çok bilişsel testte her iki hasta grubu da kontrollerden daha kötü performans gösterirken; çok ilaç kullanan hastalar tek ilaç kullanan hastalardan daha iyi performans göstermişlerdir. Tüm grupta eğitim süresi ve hasta grubunda hastalık süresi ile testlerdeki başarı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tek ve çok ilaç kullanan hasta grubunda yapılan regresyon analizinde, eğitim ve hastalık süresi kontrol altında tutulduğunda sayı dizisi testi-geriye doğru ölçümleri, çok ilaç kullanan grubun lehine olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Sonuçlar:** Sonuçlar işleyen bellek işlevi üzerinde olası bir ilaç etkisine işaret etmektedir. Hipotezimizin tersine çoklu ilaç kullanımı daha iyi bir işleyen bellek performansı açısından yeğlenen bir seçenek olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** bipolar bozukluk, ötimi, bilişsel işlevler

## SUMMARY

### **INVESTIGATING COGNITIVE FUNCTIONS IN EUTHYMIC BIPOLAR PATIENTS ON MONO VERSUS POLYPHARMACY IN COMPARISON TO HEALTHY CONTROLS**

**Objective:** Bipolar disorder is a chronic mental disorder with cognitive impairment. Although conflicting, data point to possible deteriorating effect of psychotropics on cognitive functions. The aim of this study was to investigate cognitive functions in euthymic bipolar patients who are on mono versus polypharmacy in comparison to healthy controls. We hypothesized that polypharmacy would have a more negative impact on neurocognitive functioning than monotherapy.

**Method:** Forty eight euthymic patients with DSM-IV bipolar disorder either on mono (n=21) or polypharmacy (n=27) and 40 sex and age matched healthy controls were enrolled in the study. Patients were evaluated with psychiatric interview, Young Mania Scale and Hamilton Depression Scale. A large neurocognitive battery was used for neurocognitive assessment. Kruskal Wallis, Mann Whitney-U, chi-square, Spearman and Pearson correlation and multiple regression tests were used for statistical analysis.

**Results:** Both patient groups performed significantly worse than healthy controls in almost all cognitive areas. Patients on single medication did significantly worse than patients on combination treatment. Neurocognitive performance was positively correlated with the length of education in the whole group but negatively correlated with duration of illness in the patient group. After controlling for education years and duration of illness, multiple regression analysis in the patient group revealed a significant difference on the digit span test-backward scores where patients on monotherapy did worse than the patients on polypharmacy.

**Conclusion:** Results point to a possible medication effect on working memory. In contrast to our hypothesis, combination treatment would be more preferable than monotherapy for a better working memory function in bipolar disorder.

**Key words:** bipolar disorder, euthymia, cognitive functions.



## **1. GİRİŞ VE AMAC**

Bipolar Bozukluk hastalık ve iyilik dönemleriyle giden, bireyin hayatında yeti yitimine yol açan, evlilik hayatından mesleki hayatına kadar her alanı sarsan kalıcı bir beyin hastalığıdır. Hastalarda işlevselliğin düşmesinin en önemli sebeplerinden biri de, bilişsel yetilerdeki bozulmadır.

Hastalığın aktif dönemlerinde yapılan çalışmalar dikkat, öğrenme ve bellek, psikomotor işlevler ve frontal yürütücü işlevler gibi bilişsel alanların zayıf olduğunu göstermektedir (1, 2). Son zamanlarda üzerinde durulan ötimik hastalarla yapılan araştırma sonuçları ise çelişkilidir. Bir çok araştırmada ötimik hastalarda dikkat, yürütücü işlevler (3,4,5), bellek, görsel anlamlandırma, geri çağırma (6) gibi fonksiyonlarda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede düşük beceri saptanmıştır. Bununla birlikte literatürde sonuçların anlamlı olmadığı çalışmalarda mevcuttur (4).

Bipolar bozukluktaki bilişsel hasarların neden kaynaklandığı halâ net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, ilaçların bilişsel işlevleri olumlu ya da olumsuz etkileyebileceğine ilişkin çelişkili görüşler vardır (7). Bipolar I tanılı hastalarda Risperidon ve Quetiapine'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı çift-kör araştırmada dikkat, işleyen bellek, deklaratif bellek ve yürütücü işlevler tedavi öncesi ve sonrasında ölçülmüş; sonuçta genel bilişsel fonksiyon ölçümleri hem risperidon hem de quetiapine alımından sonra tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (8). Lamotrigine kullanan hastaların, sözel akıcılıkta diğer antikonvülsanları kullanan hastalara göre anlamlı derecede daha başarılı oldukları, fakat diğer alanlarda anlamlı farklılıkları olmadığı saptanmıştır (9). Lityum-valproate kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hasta grubunda yakın sözel bellek, sağlıklı kontrollere göre daha zayıf bulunmuş, diğer ölçümlerde farklılıklara rastlanmamıştır (10).

Bu güne kadar yapılan çalışmalar çoğunlukla tek bir ilacın nörobilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırılması veya teke-teke ilaç karşılaştırması şeklindedir. Bunların çoğunda da hastalığın klinik özellikleri üzerinde durulmuş, bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerine sadece alt grup analizlerinde yer verilmiştir. Literatürde nörobilişsel fonksiyonların

tek ve çok ilaç kullanımına göre değerlendirilip karşılaştırıldığı araştırmalar yok denecek kadar azdır; bipolar bozuklukta ise hiç yoktur. Yapılan çalışmalarda da örneklem sayısı yeterince fazla tutulmadığından karıştırıcı etkenler kontrol altına alınamamıştır. Nörobilişsel yetilerle ilaç kullanımı arasındaki ilişkinin, özellikle de çoklu ilaç kullanımıyla tek ilaç kullanımının bilişsel yetilerde bozulmaya ne kadar katkıda bulunduğu incelenmesi gerekmektedir.

## **1.1. AMAÇ VE HİPOTEZ**

Bu çalışmanın birincil amacı, ötimik bipolar hastalarda, tek ve çok sayıda psikotrop ilaç kullanımının dikkat, bellek, yürütücü ve motor işlevler gibi çeşitli bilişsel yetiler üzerinde nasıl bir etki gösterdiğinin yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmalı olarak saptanmasıdır. Hipotez, her iki hasta grubunun nörobilişsel işlevlerde sağlıklılara göre bozulma göstereceği, bu bozulmanın çoklu ilaç kullanan hastalarda tek ilaç kullananlara göre daha fazla olacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. TANI**

Bipolar Bozukluk DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri başvuru kitabında (11), Duygudurum Bozuklukları kategorisi içinde yer almaktadır. Duygudurum Bozuklukları, Depresif Bozukluklar, Bipolar Bozukluklar, Genel Tıbbi bir Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu, Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu başlıkları altında sınıflandırılır.

Bu bölümde öncelikle DSM-IV-TR'ye göre Duygudurum Epizodları'ndan, daha sonra da Bipolar I Bozukluk ve Bipolar II Bozukluk tanı ölçütlerinden bahsedilecektir .

#### **2.1.1. Duygudurum Hastalık Dönemleri**

##### **2.1.1.1. Major Depresif Dönem:**

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

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

- (1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn.ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.
- (2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)
- (3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.
- (4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması
- (5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)
- (6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması
- (7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü, kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)
- (8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi bunu söyler ya da başkaları gözlemiştir)
- (9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir Mikst Epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

- D. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine sahip değildir.
- E. Bu belirtiler yasla 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.

### **2.1.1.2. Manik Dönem:**

- A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritable, ayrı bir duygudurum döneminin olmasıdır.
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritable ise dördü) belirgin olarak bulunur:
- (1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
  - (2) uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder.)
  - (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
  - (4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşisıra gelmesi yaşantısı
  - (5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir.)
  - (6) amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, iş de ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon.
  - (7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. Elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma.)
- C. Bu belirtiler karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır. (bak. s. 155)
- D. Bu duygudurumun bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

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

#### **2.1.1.3. Karma Dönem:**

- En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik Dönem hem de bir Majör Depresif Dönem için tanı ölçütleri ( süre dışında) karşılanmıştır.
- B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılması gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.
- C. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. Hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir

#### **2.1.1.4. Hipomanik Dönem:**

- A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da irretabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irretabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:
- (1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
  - (2) uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hissedir.
  - (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
  - (4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
  - (5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkatsiz, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)
  - (6) amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon.

- (7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn elindeki elindeki tüm parayı alışverişe yatırır, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunur ya da aptalca iş yatırımları yapar).
- C. Bu dönem sırasında, kişinin semptomatik olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.
- D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.
- E. Bu dönem toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.
- F. Bu belirtiler bir maddenin (örn kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durum doğrudan (örn hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Bipolar I Bozuklukta hastalığın gidişatı boyunca en az bir manik dönem ya da karma dönem olmak zorundadır. Bu koşula her hastada farklı sayı ve sürede hipomanik veya major depresif dönemler eşlik edebilir.

Bipolar II Bozuklukta en az bir hipomanik ve en az bir major depresif dönem olmalı ve hiçbir zaman bir manik dönem veya karma dönem geçirilmiş olmamalıdır.

## **2.2. KLİNİK ÖZELLİKLER**

Bipolar Bozuklukta, atakların karmaşıklığı özellikle de mani ve hipomani atakların ayrımının zor olması ve komorbid tanılarının sıkça bulunması nedeniyle hastalığın gidişi hakkında yordamada bulunmamız güçleşir. Gidişi etkileyen diğer faktörler cinsiyet, başlangıç yaşı, sosyo-ekonomik düzey, hastalığın çeşidi (Bipolar I ve II), hastaneye yatış sayısı, epizodların türü, süresi ve şiddeti, aile öyküsünün bulunup bulunmayışı ve psikotik özelliklerdir.

Literatüre bakıldığında araştırmaların erken ve geç başlangıç üzerinde durmuş olduğu görülmektedir. Pek çok araştırmacıya göre, erken başlangıçlı bipolar hastalıklar, uzun süreli ve daha fazla sayıda epizodlarla, çeşitli psikososyal fonksiyon zayıflıklarıyla, yüksek oranda

hastaneye yatışla, hızlı döngülülükle, yavaş iyileşme gösterme ile, daha kötü bir gidiş gösterme ile seyreden kronik bir durumdur (12). Kadınlarda daha sık görülmektedir (13). Erken başlangıçlı hastalarda komorbid tanılara, özellikle de panik bozukluğu, davranış bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığı ve intihar teşebbüslerine sıkça rastlanmaktadır (14). Düşmanca agresif davranışlar daha sıklıkla görülmektedir (15).

Bipolar II ve bipolar I bozukluğun karşılaştırıldığı çalışmada, bipolar II hastalarında yaşam boyu prevalansta anksiyete bozuklukları ve özellikle de sosyal fobi daha yüksek oranlarda görülmektedir. Bununla birlikte ilk hastalık dönemleri Bipolar I'de anlamlı derecede daha şiddetlidir. Bipolar II hastaları, anlamlı olarak daha çok büyük-küçük depresif dönemler ve daha az epizodlar arası iyilik dönemleri ile, çok daha kronik bir gidiş göstermektedir (16).

Aile öyküsü olan bipolar hastalarda prognozun daha kötü olduğu düşünülmektedir. Moorhead ve ark.'nın çalışmasında (17); aile öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha fazla karma durumlar, depresif dönemler ve nevrozizmle birlikte hastalık dönemleri sayısı açısından farklılık saptanamamıştır.

Hızlı döngünün olması hastalığın kalitesini ve gidişini etkileyen önemli bir etkidir. Bipolar bozukluktaki genel prevalansı %12-24 arasındadır. Kadınlarda, bipolar II hastalarında, genç ve erken başlangıçlı hastalarda daha sık görülmektedir. Hızlı döngülülük ayrıca hastalığın başlangıcından ilk psikiyatrik tedaviye kadar daha uzun ve daha fazla sayıda hastalık dönemiyle ilgili bulunmuştur (18, 19). Hızlı döngülü bipolarlarda depresyon dönemleri daha ağır geçtiğinden, bu dönemler hastanın işlevselliğini de büyük ölçüde etkiler (18, 20).

Bipolar I hastalarında görülen ısrarcı depresif belirtiler, kötü gidiş ve uzun süreli tedavi ile ilişkili bulunmuştur (21). Kötü gidiş monofazikten çok daha fazla polifazik durumda görülmektedir (22).

Psikotik özellikler, özellikle Bipolar I Bozukluğun manik dönemine %58 oranında eşlik etmektedir ve hastalığın gidişini olumsuz olarak etkileyen önemli bir etkidir (23, 24).

Sonuç olarak; psikotik özelliklerin olması, hastalığın erken yaşta başlaması, alkol ve madde bağımlılığı başta olmak üzere komorbid tanılarının olması, ısrarcı depresif belirtilerin ve hızlı döngülülüğün olması hastalığın gidişini olumsuz etkilemektedir.

## **2.3. EPİDEMİYOLOJİ**

### **2.3.1. Sıklık**

Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı % 0.45-5.5 arasındadır (25). Wittchen tarafından gözden geçirilen 11 çalışmada yaşam boyu ortalama prevalans %1.3 olarak saptanmıştır. Bipolar II Bozukluk'ta yaşam boyu prevalans ise %0.5-3.0 arasındadır. Yapılan başka bir çalışmada bipolar I bozukluk popülasyonun %0.4-1.7 arasında ortaya çıkarken; %5-6'sında siklotimi ve %3-5'inde hipomani bildirilmiştir (26). Daha genel olarak bipolar spektrum bozukluğu için yapılan araştırma sonuçlarına göre ise, prevalans %2.8-6.5 arasındadır (27).

### **2.3.2. Cinsiyet**

Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı kadın ve erkek arasında farklılık göstermemektedir (27,28,29). Fakat ataklar cinsiyete göre farklılaşmaktadır. Bazı araştırmalarda hızlı döngülü tip ve depresyon ataklarına kadınlarda; mani ataklarına ise erkeklerde daha sık rastlandığı gösterilirken (27,28) bazılarında hastalık dönemleri arası cinsiyet farklılıkları olmadığı belirtilmiştir (30,31,32). Kadınlarda öforikten çok disforik maninin ve karma durumların görülmesi daha olasıdır (27,28). Bipolar II Bozukluk genellikle kadınlarda görülmektedir. Somatik ve psikiyatrik bozukluk komorbiditesi erkeklere oranla kadınlarda (27,30); alkol ve madde bağımlılığı ise erkeklerde (32) daha fazla görülmektedir. Yasal problemlere yine erkeklerde daha fazla rastlanmaktadır (30).

### **2.3.3. Özkıyım**

Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansında özkıyım girişimi %30'üzerindedir ve bu girişimlerin %20'si ölümlerle sonuçlanmaktadır. Özkıyım girişimlerinin hem unipolar hem de bipolar hastalarda lityum tedavisinin uzun süreli etkisiyle %67-82 arasında azalma göstermektedir (27). Özkıyım riski hastalığın özellikle karma evresi ile ilgili bulunurken, bipolar II bozuklukta karma durumların, ya hastalığın çekirdek özelliği olarak ya da antidepresan kullanımının sonucu olarak daha yaygın olduğu bildirilmiştir (26).



Bipolar bozuklukta ölümlerle sonuçlanmayan özkıyım girişimlerine erkeklere oranla kadınlarda; ölümlerle sonuçlanan özkıyım girişimlerine ise erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. Özkıyım girişimleri genellikle genç yaşta meydana gelirken özkıyım nedeniyle gerçekleşen ölümlerde yaşla ilgili anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Madde kullanımı olan hastalarda intihar riskinin arttığı saptanmıştır. Anksiyete bozukluğu ek tanısının varlığı da ölümlerle sonuçlanan ve sonuçlanmayan bütün intihar girişimleriyle anlamlı derecede ilişkilidir (33).

#### **2.3.4. Hastalıkta Gidiş ve Sonlanış**

Bipolar bozukluğun başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 18; kadınlarda 19-20 olarak belirlenmiştir (29,34). İlk belirtilerin ortaya çıkışı en çok 15-19 yaşları arasında görülmeye başlansa da (27,34), bunu 20-24 yaşları arasında ikinci bir çıkış izlemektedir (34). Bipolar bozukluğun ergenlik öncesi belirtilerini göstermeye başladığı düşünülse de bunu şizofreni, unipolar depresyon ve ADHD gibi psikiyatrik hastalıklardan ayırt etmek zor olduğu için bu konuda kesin yargılara varılamamaktadır (27).

Bipolar II bozukluğun başlangıç yaşı unipolar bozukluktan daha erkendir ve bipolar I bozukluktan daha geç ya da bipolar I bozuklukla aynı zamanlardadır. Bipolar II bozukluğun erken başlangıç yaşı, şiddetindeki yükselme ile, tedaviye daha kötü yanıt ve daha kötü gidiş ile ilişkilidir (26).

İlk belirtilerini geç yaşta göstermeye başlayan yaşlı bipolar hastalar da vardır. Bununla birlikte bu yaş grubunda ve hafif vakalarda manik ve depresif belirtiler genellikle pek çok yıldır zaten bulunuyordur ama gözardı edilmiştir. Altmış yaş sonrasında başlayan mani vakalarında ise çoğunlukla bipolar bozukluğun ailesel geçişi yoktur ve hastalığın altında nörolojik ya da organik bir neden bulunur. Erken başlangıçlı bipolar bozuklukta hastalığın gidişi daha risklidir. Risk faktörü, hızlı döngülü tipte, madde bağımlılığı ek tanısı olmasıyla ve özkıyım düşüncesinin varlığında daha da artmaktadır (27).

Gidiş yönünden hastalık öncesi mesleki durumunun iyi olmaması, alkol bağımlılığının olması, hastalık dönemlerinde psikotik tablonun olması, hastalık dönemleri arasında depresif tablonun olması ve erkek olmak kötü gidiş lehine, manik atakların süresinin kısa olması,

başlangıç yaşının geç olması, suicidal düşüncenin az olması ve birlikte tıbbi ya da psikiyatrik sorunların az olması iyi gidiş lehine değerlendirilmektedir (35).

### **2.3.5. Birlikte Görülen (komorbid) Tanılar**

Madde kullanımı ya da madde bağımlılığı komorbiditesi bipolar bozuklukta anlamlı derecede yüksektir (27, 36). Bipolar I bozukluğunda yaşam boyu madde bağımlılığı riski %46; majör depresif bozuklukta ise %27'dir (34). Madde kullanımının fazla olması iyileşmenin gecikmesi, erken gelen kötülük hali, yetersizlik ve ölüm oranlarında artışla ilişkili bulunmuştur (36).

Yapılan bir çalışmada bipolar bozukluklu olan hastaların %60.8'inin en az bir eksen-I komorbid bozukluğa sahip oldukları bildirilmiştir. Buna göre bipolar-I bozukluğa sırasıyla; panik bozukluk, madde kötüye kullanımı, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal fobi, yaygınlaşmış anksiyete bozukluğu, bulimia nervoza ve anoreksia nervozanın komorbid olarak eşlik ettiği saptanmıştır (35).

Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğu olan hastalarda kişilik bozukluğu oranı %9'dan %89'a kadar değişkenlik göstermektedir. Ranjın bu kadar geniş olması büyük olasılıkla metodolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Buna paralel olarak benzer matodolojiye sahip çalışmalarda sonuçlar da benzerdir. Yapılandırılmış görüşmelerden elde edilen sonuca göre ötimik bipolar hastalarda kişilik bozukluğu ek tanısı %30 civarında; aktif olarak semptomatik hastalarda ise %60.5 olarak bulunmuştur. Hastanın kendisinin bildirmesi ile yapılan çalışmalarda sonuç ise %58-89 arasındadır (37).Yapılan başka bir çalışmada Bipolar Bozuklukta kişilik bozukluğu komorbiditesi %48 civarında bulunmuştur. Bunlar içinde en fazla obsesif kompulsif, paranoid, histrionik ve borderline kişilik bozukluklarına rastlanmıştır (35).

Bipolar Bozuklukta belirgin olarak yüksek görülen ek tanılardan biri de anksiyete bozukluklarıdır. Komorbid Anksiyete Bozuklukları, erken yaşta başlangıç, hastanın yetersiz tedaviye verdiği tepki, fonksiyonel zayıflıklar ve intihara eğilimlilikle ilişkili bulunmuştur. Ulusal Komorbidite İncelemelerinde, komorbid panik ataklar, madde kullanım bozukluğu

prevalansının artışıyla ilişkili bulunurken, alkol kullanım bozukluğu ile ilişkili bulunmamıştır. (36).

Literatürde bipolar bozuklukta, sosyal fobi (34), yeme bozuklukları, dürtü denetim bozuklukları ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ek tanıları görüldüğüne dair güçlü kanıtlar mevcuttur (38). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ek tanısı özellikle erken başlangıçlı bipolar hastalarda daha sık görülmektedir (39,40). Yapılan araştırmalarda pediatrik mani hastalarında, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu oranı %60-90 arasında bulunmuştur (41,42). Bu durum hastalığın erken dönemde tanılama güçlüğünden de kaynaklanıyor olabilir.

Bipolar Bozuklukta psikotik ya da ciddi manik dönemlerde şiddet davranışları sorun yaratıcı olabilir. Aynı zamanda hastalık iş, okul, evlilik ve sosyal yaşamda ciddi kayıplara ve dönemsel antisosyal davranışlara neden olabilir (34).

### **2.3.6. Medeni Durum**

Boşanmış olan veya eşinden ayrı yaşayanlarda, evli olan veya hiç evlenmemiş olanlara göre daha fazla depresyon görülmektedir. Fakat bu durumun kişilerin ayrılık veya boşanmanın getirdiği stresten mi depresyona girdikleri yoksa depresif yapıya sahip kişilerin ilişkiyi sürdürme konusunda daha başarısız olmalarından mı kaynaklandığı bilinmemektedir (29, 43).

Bipolar I Bozukluk genel olarak boşanmış ya da yalnız yaşayan kişilerde, evli olanlardan daha sık görülmektedir (43, 44).

### **2.3.7. Irk**

Bipolar bozuklukta anlamlı irksal farklılıklar bulunamamıştır (34). Bununla birlikte bir çalışmada etnik gruplar arasında, manik ve pozitif semptomlarla ilgili farklılık olduğu; beyaz grupla karşılaştırıldığında, Afrikalı Amerikan grupta daha yüksek oranda psikotik özelliklerin ve işitsel hallüsinasyonların olduğu bildirilmiştir (45).

### **2.3.8. Sosyo-ekonomik ve Kültürel Etmenler**

Yapılan çalışmalarda majör depresif bozukluk ile sosyo-ekonomik düzey arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bipolar I Bozukluk daha çok yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip bireylerde görülmektedir. Bipolar bozukluğu olan hasta poplasyonunun kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, bunun tam tersi olarak sosyo-ekonomik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (46). Literatürdeki eğitim konusundaki bulgular çelişkilidir. Bazı çalışmalarda bipolar I bozukluğa üniversite mezunu olmayanlarda daha fazla rastlanırken (43); bazılarında bipolar bozukluğu olan hastaların eğitim düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (46). Bu durum, bazı hastalarda hastalığın erken dönemde başlayıp eğitim hayatını olumsuz etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. Depresyon kentsel bölgelerden çok kırsal bölgelerde görülmektedir. Bunun nedeni de önyargılı teşhis çalışmaları olabilir (43).

## **2.4. ETİYOLOJİ**

Duygudurum Bozuklukları, psikososyal ve biyolojik etkenlerin etkileşimi ile oluşur. Psikososyal etkenler, daha çok hastalığın ortaya çıkmasında etken olarak yorumlansa da, zamanla bir çok hastada açık psikososyal etken olmaksızın, kendiliğinden ortaya çıkabildiği de görülmektedir. Bipolar bozukluklu olan kişilerde hastalık öncesinde belli kişilik, karakter ve mizaç özelliklerinin olduğu da düşünülmektedir; fakat bu konuda kesin sonuçlar yoktur (47,48). Güncel araştırmaların bulguları doğrultusunda, bipolar bozukluğun etiyojisinde biyolojik faktörlerin daha baskın olduğunu söyleyebiliriz. Yine de psikososyal faktörlerin tetikleyici etkilerini ve hastalığın dinamiğini etkileyeceğini unutmamak gerekir. Çocukluk çağında karşılaşılan acı olaylarının salt ruhsal süreçler olarak kalmayıp, beyinde kalıcı izler bıraktığı da bilinmektedir (49).

### **2.4.1. Psikojenik Teoriler**

Psikojenik Teoriler daha çok depresyonun oluş nedenleri üzerinde durmuşlardır.

#### **2.4.1.1. Psikanalitik Yaklaşım:**

Freud depresyonu “sevgi nesnesinin kaybı” ile açıklar. Yas tutan kişinin gerçek bir sevgi nesnesi vardır ve bağlılığın derecesine ve kişisel faktörlere göre, kişi bu nesnenin kaybında değişik süre ve şiddette yas tutar. Bu sırada kişide üzüntü, ağlamalar, uyku bozuklukları, bir

şeyden zevk alamama gibi belirtiler olabilir ama bu belirtiler, anılar tazelendiğinde duygudurum değişimleri olsa da, yavaş yavaş azalır ve söner.

Depresyonda ise gerçek bir sevgi nesnesi olabilir ya da olmayabilir. Freud bu nedenle gerçek sevgi nesnesi yitimi yoksa 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. Oysa sevdiğini yitiren yaşlı kişide bu tür duygular ve özsaygı yitimi yoktur.

Depresyonu daha iyi anlamak için, psikanalitik kuramda ego durumlarına da değinmek gerekir. Kişinin üstbenliği katı, acımasızca cezalandırıcıdır. İlişkilerinde ambivalans denilen ikili duygular egemendir. Sevgi ve nefret yan yanadır. Nefret bilinçdışıdır. İçe atılmış olarak kişinin benliğinde yaşatılan sevgi nesnesine karşı güçlü ikili-duygular vardır. Kişide gerçek bir duruma ya da düşüncede olan bir değişime bağlı olarak bireyde bir yitim duygusu olur ya da sevdiği kişiyi gerçekten yitirmiştir. Bu yitim duygusu ikili duyguları, yani sevgi ve özlemle birlikte bilinçdışı kin ve nefreti uyarır. Katı üstbenlik yüzünden kin ve nefret bireyin kendine yöneltilir. Birey kin ve nefreti kendine yöneltince özsaygı düşer; kişi kendini değersiz, küçük, suçlu görür. Yaşam anlamını yitirir. Artık ölümü bile hak etmiştir. Böylece kişide depresyon gelişmiştir (49).

Mani ise bazen, altta yatan depresyona karşı bir savunma olarak sunulur. Melanie Klein, maninin başkalarını idealize etme, agresyon ve yıkıcılığını yadsıma ve kayıp sevgi objesini restore etme amaçlı bir savunma işleyişi olduğunu ileri sürer (34).

#### ***2.4.1.2. Davranışçı-Bilişsel Yaklaşım:***

Bilişsel Yaklaşım daha çok depresyonun açıklaması üzerinde durmuştur. Aaron Beck'in formülasyonuna göre, erken yaşantılar hastanın kendi ve dünya ile ilgili bazı temel işlevsel olmayan şemaların gelişmesine yol açar. Bu şemalar daha sonra algıları organize etmede ve davranışları yöneltmede kullanılır. Kişinin dünyayı yordayabilmesi ve yaşantılarını anlamlandırabilmesi, normal işlev göstermesi için gereklidir. Ancak, bazı sayıtlılar son derece katı, uçta, değişmeye dirençli ve bu nedenle de işlevsel değildirler. Böylece depresyon gelişmesine zemin hazırlarlar. Ancak, yalnızca işlevsel olmayan şema ve sayıtlıların olması

tek başına depresyon oluşumunu açıklayamaz. Sorun, bireyin yaşamında o şema ya da şemaları aktive eden kritik olayların meydana gelmesiyle başlar. İşlevsel olmayan düşünceler aktive olunca olumsuz otomatik düşünceler kişinin kontrolü olmadan akla geliverirler. Otomatik düşünceler, günlük yaşantıların yorumlanması, gelecekle ilgili tahminler ya da geçmişte olanların anımsanmasıyla ilgili olabilirler. Otomatik düşünceler depresyonun diğer belirtilerine yol açar. Aktive düzeyinde azalma, geri çekilme gibi davranışsal; ilgi kaybı, hareketsizlik gibi motivasyonel; suçlanma, anksiyete, üzüntü gibi duygusal ve dikkati toplayamama, uyku bozuklukları gibi bilişsel belirtiler ortaya çıkar. Depresyon geliştikçe olumsuz otomatik düşünceler daha sıklaşır ve şiddeti artar, rasyonel düşüncede azalma gözlenir. Bu süreç gittikçe artan ve devamlılık gösteren çökkün duygudurumla desteklenir. Böylece kısır döngü oluşur. Bir yanda depresyonun artması daha fazla depresif düşünceye yol açar ve bu düşüncelere inanma olasılığını artırır. Diğer yandan ise depresif düşüncelerin çokluğu ve bunlara daha fazla inanma depresyonun derecesini artırır (50).

Davranışçı görüş, depresyonu Seligman'ın "Öğrenilmiş çaresizlik" görüşü ile açıklar. Öğrenilmiş çaresizlik hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Hayvanlara üst üste elektrik şoku uygulanmış ve hayvanların bir süre sonra pes ettikleri, çaresizliği öğrendikleri, sonrasında da herhangi bir kurtulma çabası göstermedikleri görülmüştür. Bu teoriye göre depresyonda olan hastalar da buna benzer bir çaresizlik yaşarlar. Hastalar etraflarında gelişen olayları kontrol edebilme becerilerine sahip olurlarsa depresyon geliştirmezler ya da bunu sonradan edinirlerse depresyonları iyileşir (43).

## **2.4.2. Biyolojik Görüşler**

### **2.4.2.1. Beyin Görüntüleme Çalışmaları:**

Bipolar bozuklukta, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), pozitron emisyon tomografi (PET), fonksiyonel MRG (fMRG) gibi beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda belli beyin bölgeleri üzerinde durulmuştur. Bu çalışmalarda bipolar bozukluğun özellikle subkortikal bölgelerle ilgili olduğu düşünülmüştür.

*Beyin Hacmi ve Ventrikül Ölçümleri:* Yapılan çoğu araştırmada bipolar hastaların toplam beyin hacimlerinde sağlıklı gönüllülere göre anlamlı farklılık olmamasına karşın (51) bir çalışmada hasta grupta daha küçük serebral hacmin bulunduğu saptanmıştır (52). Bununla birlikte bipolar hastaların ventriküllerinde büyüme olduğu görülmektedir (51). Hauser ve ark. (53) alışmalarına göre sol hemisferdeki lateral ventrikül hacimleri, bipolar I hastalarında bipolar II hastaları ve sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha geniştir. Bu büyümenin bozukluğun şiddeti ya da tekrarlayan ataklarla ilgili olduğu düşünölmektedir (54).

Bipolar bozuklukta gri ve beyaz cevher hacimleri ile ilgili yapılan araştırma sonuçları tutarlı değildir. Strakowski ve ark. (51) gri cevherde azalma saptarken; beyaz cevherde anlamlı herhangi bir farklılık bulamamışlardır. Frazier ve ark.nın (55), ocuk ve yetişkin bipolar hastalarda yaptıkları kademeli anizotropi çalışmasında, çocuklarda superior longitudinal fasciculus I (SLF I) ve singulat-parasingulat bölgelerini de kapsayan sağ ve sol superior frontal bölgelerde; bipolar bozukluk grubunda sol orbital frontal ve sağ karpus kallozum bölgelerinde, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede beyaz cevherde azalma saptanmıştır. Ahn ve ark. (56) alışmalarında, bipolar hastalarda beyaz madde hiperintensitelerinin sağlıklı gönüllere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

*Frontal Lob:* Bipolar bozuklukta özellikle dorsalateral prefrontal korteksteki bozulmanın belirleyici bir özellik olduğu düşünölmektedir. Bu konuda anlamlı sonuç elde edilemeyen çalışmalar olsa da (57) pek çok araştırmada bipolar hastalarının dorsalateral prefrontal kortekslerinde nöronal ve glial hücrelerinde yoğunluk ve büyüklükte azalma olduğu saptanmıştır (58, 59, 60). Yapılan bir çalışmada orbitofrontal bölgede gri cevher ve beyaz cevher hacminde sağlıklı gönüllere göre azalma olduğu görölmüştür (61). Agarwal ve ark. yaptıkları çalışmalara göre, sol frontal kortekste anlamlı derecede azalmış perfüzyon olduğunu saptanmışlardır (62). Bunu destekleyen diğer bir araştırmada bipolar hastalarda, sol orta frontal korteks, sağ medial frontal kortekste kortikal kalınlıkta anlamlı derecede azalma görölmüştür. İlginç olarak hastalık esnasında tam tersine sol orta frontal kortekste kortikal kalınlıkta artma saptanmıştır (63). Hastalığın erken dönemlerinde de subgenual prefrontal kortekste hacim değişmeleri olduğu saptanmıştır (64).

*Tempolar Lob:* Temporal lob yapıları ile ilgili araştırma sonuçları tutarlı değildir (65). Agarwal ve ark. yaptıkları çalışmalara göre, bipolar hastalarda temporal lobda anlamlı derecede azalmış perfüzyon saptanmıştır (62). Yapılan başka bir çalışmada temporal lob hacminde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (53).

*Subkortikal Yapılar:* Hauser ve ark. (53) bipolar hastalarda hipokampal hacim ölçümlerinde anlamlı sonuç elde edememişlerdir. Bununla birlikte emosyonlardan sorumlu olduğu bilinen amigdalanın, bipolar hastalığın kilit noktalarından biri olduğu düşünülmektedir. Yapılan pek çalışmalarda yetişkin bipolar hastalarda artmış amigdala hacimlerine rastlanırken (64, 60); ergen hastalarda daha küçük hacimler bulunmuştur (52,66). 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 (67). Bipolar hastalarda putamen hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu gösterilmiştir (52).

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen 2 fronto-subkortikal devre önerilmektedir: amigdala-talamik-prefrontal korteks devre ve limbik-striatal-pallidal-talamik devre. Bu devreler kortikal ve limbik bölgelerle bazal gangliaya bağlanırlar. Bazal ganglia çeşitli motor ve duygusal davranışlarda, sensorimotor entegrasyonda ve bilişsel fonksiyonlarda rol oynamaktadır (68). Bu farklı bölgelerdeki bozuklukların duygudurum bozukluklarında anomalilere yol açabileceği düşünülmektedir (69).

Bazı bipolar hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda bazal ganglia hacimlerinde anlamlı değişiklikler saptanamamıştır (70,71). Bazal ganglia ile ilgili çalışma bulguları daha çok unipolar depresyonla ve özellikle de geç başlangıçlı depresyonlarla ilişkili olduğu yönündedir (51). Yapılan bir çalışmada erkek hastalarda bilateral kaudat hacimlerinde atış görülürken (72); diğerinde cinsiyet açısından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (69). Strakowski ve ark. (73) yapmış olduğu çalışmada bipolar hastalarda daha büyük globus pallidus ve striatum hacimlerine rastlanmıştır.



Caudat, putamen, amigdala ve hipokampus hacimlerindeki değişikliklerin hastalığın erken safhalarında da görülmesi bu bölgelerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde önemli rol oynadığı görüşünü destekler niteliktedir (64).

*Striatum ve Talamus:* Talamus, kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri arasındaki bağlantıda ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünölen nöroanatomik devrelerdeki anahtar yapılardan biridir (74).

Bipolar hastalarında talamus hacimleri sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (51). Adler ve ark. çalışmasına göre (57), hacim artışı sol talamusta görölmektedir. Buna karşın başka bir çalışmada ilk epizod hastalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (70).

Bipolar bozukluğu olan hastaların etkilenmemiş akrabalarında yapılan MRI çalışmasında striatum ve talamus hacimlerinde sinyal hiperintensitesine rastlanması (64) bu bölgelerin bipolar bozukluğun genetiğinde de önemli rol oynadığını göstermektedir.

*Serebellum:* Brambilla ve ark. (69) yaptığı çalışmada bipolar hastalarda toplam serebellum ve vermis hacimlerinde anlamlı farklılık saptanmamışken; Adler ve ark. (57) yaptıkları çalışmalarda Bipolar I hastalarda bilateral serebellar gri madde hacminde artış olduğu saptanmıştır. Erkek bipolar hastalarda, geçirmiş oldukları duygudurum epizod sayısı ile daha küçük vermis V2 alanı ters olarak ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte ilginç olarak vermis V2 alanının vermis V1 alanına oranı kadınlarda erkeklerden daha geniş bulunmuştur (54). Yapılan bir çalışmada Vermis V3 alanı birden fazla manik atak geçiren hastalarda daha küçük hacme sahipken, aynı çalışmada ilk atak hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında fark bulunmamıştır (75). Buna karşın diğer bir çalışmada vermis V3 alanı, depresif epizodların sayısı ile ters olarak ilişkili bulunmuş fakat manik epizodlar ile ilgili anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (76). Vermis V3 bölgesinin birden fazla atak ile ilişkili olması serebral vermisin hastalık sürecinde atrofi geliştirebileceğini düşündürmektedir (51).

*Korpus Kallosum:* Caetano ve ark. (77) çalışmalarında hem ergen hem de yetişkin bipolar hastalarda korpus kallozumun anlamlı olarak daha küçük sinyal intensitesi olduğu

saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, etnik köken değişkenleri baz alınarak yapılmış başka bir çalışmada anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (78).

Bipolar bozuklukta orta beyin, pons, medulla oblongata ve toplam beyin sapı hacimlerinde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

#### **2.4.2.2. Biyojenik Aminler:**

Bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile en çok ilişkili bulunan iki biyojenik amin serotonin ve norepinefrindir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, uzun süreli antidepressan tedavisi sonrasında postsinaptik beta-adrenerjik ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde duyarlılıkta azalma olduğu görülmüştür (43). Ancak bu açıklamanın böylesine karmaşık bir konuyu basite indirgeme gibi görülebileceğinden, beyin kimyasal ileticileri arasındaki dengenin bozulmasının duygudurum bozukluklarının temelini oluşturduğu görüşü daha sağlıklı görünmektedir (34).

#### **2.4.2.3. Nöroendokrin Sistemler:**

Hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) eksen ve hipotalamik-pitüiter adrenal (HPA) eksenin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir.

*Hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) eksen:* TRH, özgül bir psikiyatrik bozukluk ile ilişkili olmamasına rağmen tiroid bozuklukları tüm psikiyatrik durumları ortaya çıkabilir. Hipotiroidi ile en sık ilişkili olduğu bildirilen belirtiler, bellek bozukluğu, yorgunluk, iritabilite, libido azalmasıdır (79). Araştırmacıların çoğu depresyondaki hastaların T<sub>4</sub> düzeylerinde artış (43, 80, 81) ve iyileşmeye bağlı olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiş; fakat bu bulgular her çalışmada doğrulanmamıştır (79). Depresif hastalarda ayrıca serbest T<sub>3</sub> (fT<sub>3</sub>) düzeylerinde bir azalma, TSH'da ve beyin omurilik sıvısında rT<sub>3</sub> seviyesinde artış ve özellikle antitiroid-antikorların titrelerinde artmış bir prevalans olduğu, TRH infüzyonuna tirotropin yanıtında küntleşme ve noktürnal tirotropin yükselmesinde azalma olduğu (79) belirtilmiştir.

*Hipotalamik-pitüiter adrenal (HPA) eksen:* Hiperkortizolizmin psikiyatrik belirtileri arasında enerji yitimi, anhedoni depresif duygudurum bulunmaktadır. Major depresif

bozukluğu olan hastalarda, kontrollere göre plazma, BOS ve idrar kortizol düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Depresif hastalarda BOS CRH düzeyleri yüksektir (79).

HPA eksen bipolar hastalarda major depresif bozukluğu olan hastalardan daha az çalışılmış olmasına rağmen manik ve depresif bipolar hastalar da major depresif bozuklukta olduğu gibi benzer HPA disregülasyonu göstermektedirler. İlginç olarak anomaliler remisyonadaki bipolar hastalarda da görülmektedir. HPA eksenin bipolar bozukluk için ana belirleyicilerden olduğu önerilmektedir (82).

## **2.5. BİLİŞSEL İŞLEVLER**

### **2.5.1. Bilşsel İşlevlerin Nörobiyolojik Temelleri**

#### **2.5.1.1. Dikkat:**

Yüz yıl öncesinde 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 korteksler ve limbik anterior singulat korteksi kapsayan kortikal ağırlıklı ağlar vasıtasıyla işler. Parietal korteks duyuşsal dikkatsel fonksiyonlarda; dorsalateral frontal korteks motor ve yürütücü dikkatsel fonksiyonlarda ve anterior singulat ise seçici dikkatin motivasyonel yönüyle ilişkilidir (95). Ayrıca talamus organizmaya gelen binlerce uyaran arasından seçtiklerini dikkat alanına sunar (96).

#### **2.5.1.2. Öğrenme ve Bellek:**

Limbik sistem, duyuşsal tepkilerin oluşumundan, bir amaca yönelme ve öğrenmeden sorumlu bölgedir. Septal bölge, forniks, hipokampus, amigdala, insular ve arka fronto-orbital korteksten oluşur (96). Hipokampus özellikle kısa süreli bellek fonksiyonlarından sorumludur. Sağ hipokampusün görsel, sol hipokampusün ise sözel hafıza ile ilgili daha fazla aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (97). Prefrontal heteromodal korteks ve posterior parietal korteks de çalışma belleği ve ilişkili yönetsel işlevleri sağlar. Kaudat nukleus ve talamusun mediodorsal çekirdekleri de bu ağa katılır (96). Amigdalanın, duyuşların oluşumunda, yüz

ifadelerinden duyguları tanımada ve koşullu korku ile öğrenme mekanizmasında önemli bir role sahiptir (95).

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 prefrontotemporopolar şebeke vasıtasıyla gerçekleşir (95).

#### ***2.5.1.3. Dil:***

Perisilviyan döngü, dil fonksiyonlarından sorumlu olan premotor BA44, 45 ve 46 alanlarını kapsayan Broca alanları ve BA22, 39, 40 ve 21 alanlarını kapsayan Wernicke alanlarından oluşur. Wernicke alanı dilin sözcüksel ve anlamsal özellikleri ile ilişki iken; Broca alanı artiküler, sözdizimsel ve gramatik özellikleri ile ilgilidir (96).

#### ***2.5.1.4. Yürütücü İşlevler:***

Yüksek bilişsel işlevler, assosiyasyon alanları aracılığıyla gerçekleşir. Frontal, temporal, pariyetal ve oksipital lobların özelleşmiş farklı fonksiyonları vardır. Frontal lob beynin soyutlama, eylemin sonuçlarını öngörme, planlama, karar verme ve akıl yürütme gibi işlevleri üstlenir ve kişiliğin temelini oluşturur. Prefrontal korteks, duysal sistemler, limbik sistem, subkortikal yapılar gibi kaynaklardan gelen bilgileri toplar, bütünleştirir, denetleri değişiklik yapıp yargılar (96).

Prefrontal korteks, biri çalışma belleği-yürütücü işlevler-dikkat ve diğeri sosyal davranıştan sorumlu olmak üzere iki eksenin kesişim bölgesindedir. Prefrontal ve posteriyor pariyetal korteksteeki transmodal üst merkezleriyle birlikte, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve dikkat mekanizmasından sorumludur (95). Özellikle dorsolateral prefrontal korteks yürütücü işlevlerden birebir sorumlu olan bölgedir (98).

### 2.5.2. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Nöropsikolojik testler, bazı bilişsel alanların ölçülmesini amaçlar. Bu alanlar, bilişsel fonksiyonlar, entelektüel fonksiyonlar, akademik başarı, dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, dil, vizespatial yetenekler ve psikomotor performans olarak sınıflandırılabilir. Her bir alanı değerlendirmek amacıyla farklı bir test uygulansa da testlerin çoğu aslında birkaç fonksiyonu birlikte ölçer. Tek tek bilişsel alanları değerlendirmeyi amaçlayan testler kağıt-kalem, soru-cevap, bilgisayar testleri şeklindeki formlardan oluşur.

Oryantasyon ve harekete geçme durumunun ölçülmesi, nörodavranışsal mental durum değerlendirmesi ve nörobilişsel değişim için önemli birer komponentlerdir; çünkü ana bilişsel fonksiyonlar üzerine inşa edilen diğer nörobilişsel yeteneklerin değerlendirilmesine yarar (90).

Dikkat ve konsantrasyonun sürdürülmesi veya vijilans, zihinsel süreçlerin hızı ve bunlarla ilişkili olarak mental manipülasyon/kontrol, interferansa karşı koyabilme sıkça incelenmektedir. Bu alanları değerlendirmek için genellikle İz Sürme A testi , sayı sembolleri testi, sürekli performans testi kullanılmaktadır (99,100).

Yürütücü işlevler, problem çözme, muhakeme kurma, zihinsel esneklik ve diğer bilişsel becerilerin ve davranışsal tepkilerin entegrasyonu gibi yüksek fonksiyonlu bilişsel becerileri içerir. Yürütücü işlevler çoğunlukla Wisconsin kart eşleme testi, Stroop testi, iz sürme B testi kullanılarak ölçülmektedir (99, 100).

Dil becerileri, konuşma, yazma, akıcılık gibi dışa vurulan yetenekleri ve okumak, kavramak gibi kişisel yetenekleri kapsar. Sözel akıcılık testi, kategori akıcılık testi, Wechsler yetişkinler için zeka ölçeği sözcük dağarcığı alt testi bu konuda en sık kullanılan araçlardır (90, 99, 100).

Vizespatial yetenekler, resim yapma, çizme, geometrik dizayn, şekilleri anlama, kopya etme ve algısal entegrasyon gibi becerileri içerir. Değerlendirme aracı olarak Wechsler yetişkinler için zeka ölçeği blok dizayn alt testi kullanılır (90).

İşleyen bellek dikkat ile yakından ilgilidir, çünkü sınırlı bir miktarda aktif bilgiyi kapsar ve gerekli bilgiyi vermek için kolayca ulaşılabilir. Öğrenme ve bellek, birbirine bağlı iki alandır ve bilgiyi kodlama, depolama ve geri çağırma içerir. Klinik araştırmalarda öğrenme ve zamanında geri çağırma temsil eden epizodik ve deklaratif bellek değerlendirilir. Bu yetenekler hem görsel hem de işitsel modaliteler aracılığı ile değerlendirilir ve genellikle daha önceden sunulan materyallerin (kelime listeleri, geometrik şekiller) öğrenilmesi ve geri çağırılması istenir. Rey işitsel sözel öğrenme testi, Sayı dizisi testi, Kaliforniya sözel öğrenme testi, Wechsler bellek ölçeği, Finger tapping test bu alanları ölçmek için en sık kullanılan ölçeklerdir (90).

## **2.6. BİPOLAR BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLERİ ÖLÇEN ÇALIŞMALAR**

Eski dönemlerde Kreaplin'ci görüşün de etkisiyle bilişsel bozuklukların hastalık dönemlerinde görüldüğü ve manik ve depresif belirtilerle ilgili olduğu düşünülüyordu (100). Bipolar bozuklukta nöropsikolojik işlevleri inceleyen bu eski araştırmalar akut hastalık dönemini ele alan çalışmalardı. Sonuçlar dikkat, öğrenme ve bellek, psikomotor işlevler ve frontal yürütücü işlevler gibi bilişsel alanların hastalığın aktif zamanlarında zayıf olduğunu göstermekteydi (1,2).

Güncel çalışmalar ötimik hastalarda da bilişsel işlevlerde bozulma olduğunu göstermekte fakat az sayıda araştırma sonuçları bu hipotezi doğrulamamaktadır.

Bipolar bozuklukta dikkat ve dikkatin sürdürülmesi ile ilgili sıkıntılar ötimik dönemlerde de devam etmektedir. Bipolar ötimik hastalar Sürekli Performans Testi'nde tepki süresinde daha az hassasiyet göstermişler; manik hastalar da yanlış tepkilerde artış göstermişler ve önemli vijilans hataları yapmışlardır (100). Ötimik bipolar hastalarda dikkatin sürdürme açıklarının olduğu ispatlanmıştır (101). Ayrıca dikkati sürdürme konusunda gösterilen eksikliklerin işleyen bellekten bağımsız olarak da bulunduğu gösterilmiştir (102). Remisyondaki bipolar hastalar bazı dikkat testlerinde reaksiyon süreleri daha yavaş ve genel olarak daha kötü performans göstermişlerdir (103). Bir araştırmada remisyonda hastaların Sürekli Performans Testi performansları kontrollerden farklı bulunmadığı bildirilmiştir (100).

Bipolar bozuklukta görülen en belirgin sıkıntıların belki de başında bellek sorunları gelmektedir. Remisyondaki bipolar I hastaları bellek, geri çağırma işlevlerinde sağlıklı

gönüllere göre daha kötü performans sergilemektedir (5,6). Bellek sorunları pediatrik bipolar hastalarda da gösterilmiştir. Pediatrik hastalar deklaratif bellek testlerinde geri çağırma ve tanıma konusunda anlamlı olarak daha az sözcük performansı göstermişlerdir. Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk hastaları diğer gruplardan daha fazla perseratif hata ve intrüzyon göstermişlerdir (104). Bununla birlikte hem pediatrik hem de yetişkin Bipolar II hastaları bellek testlerinde kontrollere göre anlamlı bir farklılık sergilememişlerdir (3,104). Bipolar hastalarda görsel bellek güçlükleri de mevcuttur (5,6,105).

Yürütücü işlevler bipolar bozuklukta çok çalışılmış bir alandır. Yürütücü işlevler, işleyen bellek, interferansa karşı koyabilme, bilişsel esneklik, planlama gibi frontal lob işlevlerini kapsar (100). Ötimik bipolar I hastalarda yürütücü işlevlerin bütün ölçümlerinde bozulma gösterdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (3, 4, 5). Bipolar II hastaları da Bipolar I hastalarına göre daha ılıman olmakla birlikte orta ya da anlamlı derecede daha düşük performans göstermişlerdir (3). Bipolar hastalar ötimik dönemde işleyen bellek fonksiyonlarında da anlamlı derecede zayıflıklar göstermişlerdir (106). İşleyen bellek görevleri zorlaştıkça ötimik bipolar hastalardaki bozulma artmaktadır (107).

Bipolar hastalarda IQ puanları sonuçları çelişkilidir. Üç çalışmada ötimik bipolar hastalar IQ puanlarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kötü performans göstermişlerdir (99). Bununla birlikte hastaların manide olduğu ve duygudurumun durağan olduğu dönem arasında IQ puanları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (108).

Ötimik bipolar hastalarla yapılan bütün çalışmalarda aynı sonuçlar elde edilmiş olmasa da çoğu araştırmada en büyük kayıplar yürütücü işlev ve sözel öğrenme ölçümlerinde bulunmuştur. Dikkat, psikomotor hız ve yakın bellek ölçümleri daha az belirgindir (99).

Psikoz öyküsü olan bipolar hastalar sözel bellek, yürütücü işlevler, dikkat ölçümleri gibi pek çok alanda psikoz öyküsü olmayan hastalara göre daha kötü performans göstermişlerdir (109).

## **2.7. BİPOLAR BOZUKLUĞUN FARMAKOTERAPİSİ**

Bipolar Bozukluğun tedavisinde ilaç kullanımı tedavinin birinci şartıdır. Farmakoterapi eşliğinde psikoterapinin uygulanması kimi hastalarda etkili olmaktadır.

Bipolar hastalar için doğru ilaçları saptamak için, hastanın hastalık döneminin şiddeti, psikotik özelliğın olup olmaması, geçmiş dönemlerindeki riskli davranışlarının ve bu dönemlerdeki sağaltım yanıtlarının süre ve biçim özelliklerini, hastanın içgörüsü ve sağaltımı konusundaki işbirliği derecesi, hastanın yaş ve genel tıbbi durumu, sosyal güvencesi ve tercihi gibi unsurlar bir arada değerlendirilmelidir (34).

Bipolar bozuklukta farmakolojik tedavinin, depresyon ve maninin akut belirtileri gidermek, döngülülüğü ve nöksleri önlemek gibi amaçları mevcuttur. Hastalık belirtilerinde rolü olan nöropatolojinin altında yatan karmaşıklık sebebiyle, bipolar bozuklukta monoterapinin çoğunlukla yeterli olmadığı ve polifarmasinin tercih edildiğı belirtilmiştir (83). Bu durumda bipolar bozuklukta hastalığın dönemine ve klinik özelliklerine bağılı olarak duygudurum dengeleyiciler, antipsikotikler, antidepresanlar ve antiepileptikler tek veya bir kaçı bir arada olarak kullanılabilirler.

### **2.7.1. Duygudurum Dengeliyiciler**

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 düşünölmektedir. 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 (83). Antidepresan etkinliğinin bipolar depresyonda unipolar depresyondan daha



yüksek olduğu bilinmektedir. Buna karşın ilaç etkisinin geç görülmeye başlanması sebebiyle bu süre içinde ek ilaca gereksinim duyulabilir. Lityum kullanımı ayrıca böbreklerde, merkezi sinir sisteminde, gastrointestinal sistemde, endokrin ve kardiyovasküler sistemde istenmeyen etkilere yol açmaktadır (84).

Lityumdan sonra en çok kullanılan duygudurum dengeleyicileri Karbamazepin, Valproat ve Lamotrijin'dir. Özellikle karbamazepin lityumun antimanik olarak etkili olmadığı durumlarda kullanılabilecek iyi bir seçenektir (84).

### **2.7.2. Antipsikotik İlaçlar**

**Eski Kuşak Antipsikotikler:** Eski kuşak antipsikotik ilaçlar 1950'li yıllardan beri antipsikotik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde de pek çok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadırlar. Manik dönem tedavisinde lityum, karbamazepin gibi antimanik ajanlardan daha hızlı etki ettiği için tercih edilirler. Fakat bunun yanında akut ve kronik ekstrapiramidal sendromlar, nöroleptik malign sendromu, konvülsiyonlar ve sedasyon gibi yan etkilere sahiptirler. Ayrıca çeşitli bilişsel fonksiyonlar üzerinde bozucu etkileri olduğu da çeşitli araştırmalarca gösterilmiştir. İlaç etkisini D<sub>2</sub> reseptör blokajı yapıcı özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Mezolimbik dopaminerjik yolaktaki D<sub>2</sub> reseptör blokajı pozitif belirtileri azaltır. Diğer bir etkiyi de muskarinik kolinerjik reseptörleri bloke ederek oluştururlar. Bunun sonucu bazı yan etkiler ortaya çıkar (85).

**Yeni Kuşak Antipsikotikler:** Eski kuşak antipsikotik ilaçlar birçok yan etkiye sahip olduğundan yeni kuşak antipsikotiklerin gelişimi bipolar bozukluğun tedavisine potansiyel bir grup yeni ilaç sunmuştur. Yeni kuşak antipsikotiklerin güçlü farmakodinamik özellikleri, daha az yan etki oluşturmakta ve duygu durum semptomları ve psikotik belirtileri olumlu yönde etkilemektedir. Atipik antipsikotikler dopamin ve serotonin antagonistleri gibi hareket ederler, karmaşık ve çok odaklı etkiye sahiptirler (83). En sık kullanılan yeni kuşak antipsikotikler risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, sülpirid, amisülpirid, aripiprazol, sertindol ve klozapindir.

### **2.7.3. Antidepresan İlaçlar**

Antidepresanlar, bipolar bozukluğun depresif dönem belirtilerini yatıştırmak için kullanılır. Antidepresanlarla tedavi edilen bipolar hastalarda manik kayma riski vardır. Bu sebeple trisiklik antidepresanlar tercih edilmeyip; hastalara manik kayma riski az olan başta özgül serotonin geri alım baskılayıcıları (spesifik serotonin reuptake inhibitörleri = SSRI) olmak üzere diğer antidepresan ilaçlar daha ağırlıklı olarak önerilir.. Antidepresan ilaçlar nörotransmitter aracılığı ile monoamin transmisyonunu değiştirir. Depresyonda başta serotonin, norepinefrin ve daha sonra dopamin etkileri önem taşır. Adrenerjik sistemde temel etkinin beta-adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu ve dolaylı olarak oto-alfa reseptörlerinin up-regülasyonu ile olduğu bilinmektedir. 5HT1A ve 5HT1D serotonin reseptörleri antidepresan etkiden sorumludur (86).

## **2.8. BİPOLAR BOZUKLUKTA PSİKOTROP İLAÇLARIN BİLİŞSEL İŞLEVLER İLE İLİŞKİSİ**

### **2.8.1. Duygudurum dengeliyiciler**

Duygudurum dengeliyicilerinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini inceleyen araştırma sonuçları çelişkilidir. Bu konudaki çoğu araştırmacının klinik deneyimlerine dayanarak lityumun bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu hipotezi ile hareket etmelerinden dolayı araştırma sonuçlarının yanlış olabileceği düşünülmektedir. Daha eski birkaç araştırmada, lityumun motor hızın yavaşlaması ve olası bellek hasarları ile ilgili olduğu belirtilmiştir (87). Lityum veya valproat monoterapi uygulanan bipolar grupta, ayrı ayrı hem lityum hem de valproat kullanan hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında diğer bilişsel alanlarda anlamlı farklılık elde edilmemiş olmasına karşın; zayıflamış yakın sözel bellek ölçümlerine rastlanması bu iki ilacın yakın sözel bellek ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (10). Valproat etkilerini inceleyen başka bir çalışmada valproatın dikkat ve bellek bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Bununla birlikte lityumla uzun süreli tedavi gören bir grupta, hipocampüste zamanla iki taraflı hacim artışı ve sözel bellek performansında iyileşme görülmüştür (89). Güncel çalışmaların çoğu lityumun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki zararlı etkileri olduğu görüşünü desteklememektedir (88, 89).

Lamotrijin ile tedavi edilen bipolar I ve II hasta grubunun bilişsel fonksiyon ölçümlerinde, lamotrijin kullananların sözel akıcılık testinde diğer antikonvülsanları

kullananlara göre daha iyi performans gösterdikleri; sözel bellek alanında ise daha iyi performans gösterme eğiliminde oldukları görülmüştür (9). Lamotrijinin ayrıca çocuklarda bilişsel fonksiyonlar üzerinde iyileşme gösterdiği gösterilmiştir (1). Güncel çalışmalarda lamotrijinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki pozitif etkileri gösterilse de (1,9) bazı çalışmalarda tam tersi sonuçlara rastlandığı bildirilmiştir (87).

Karbamazepin ile ilgili yapılan daha eski çalışmalarda karbamazepinin dikkat ve bellek eksiklikleri ile ilişkili olduğu bildirilirken; güncel çalışmalar karbamazepin ve okskarbamazepinin daha iyi bir bilişsel fonksiyon profiliyle ilgili olduğu bildirilmektedir (88).

### **2.8.2. Eski ve yeni kuşak antipsikotikler**

Antipsikotiklerle ilgili yapılan araştırmalar genellikle şizofreni hastaları üzerinde yapılmıştır. Bipolar bozukluğun bilişsel fonksiyonlarıyla ilişkili olarak yapılan araştırmalar çoğunlukla tipik ve atipik antipsikotikleri karşılaştırma üzerine odaklanmıştır. Risperidon veya tipik antipsikotiklerle tedavi edilen ötimik bipolar hastalar- her testte anlamlı sonuç olmasa da risperidon kullanan hastalarda daha iyi performans görülmüştür (90). Diğer bir çalışmada risperidonun iyileşen yürütücü işlev fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Olanzapine kullanan hastalarda, divalproex kullananlarla karşılaştırıldığında özellikle problem çözme ve bellek ölçümlerinde de diğer bilişsel ölçümler kadar iyi sonuç alınmıştır (90). Olanzapin ile 3-4 hafta tedavi edilen akut manide olan hastalarda pozitif ve negatif semptom ölçeği (PANNS) üzerindeki bilişsel komponentlerde ilerleme görüldüğü bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada divalproexle karşılaştırıldığında olanzapin kullanan hastalarda problem çözme, bellek, dikkat ve konsantrasyon ölçümlerinde daha iyi puanlar elde ettikleri belirtilmiştir (87).

Sonuç olarak, eski çalışmalar bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların bilişsel fonksiyonlar üzerindeki bozucu etkilerini gösterirken; güncel çalışmaların çoğu düzeltici etkilerini vurgular. Bu durum eski tarihli çalışmaların daha çok tipik antipsikotiklere yer vermesinden, klinisyenlerin lityumun olumsuz etkileri hipotezi ile hareket etmelerinden veya yöntemle ilgili eksiklerden kaynaklanmış olabilir.

### **2.8.3. Antidepresanlar**

Antidepresan tedavisi bipolar bozukluğun depresif fazında duygudurum düzenleyicileri ile birlikte kullanılır. Antidepresanların bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri çok fazla çalışılmamıştır. Çünkü bilişsel fonksiyonlarla birebir ilişkili olmadığı düşünülmektedir ve bilişsel fonksiyonları belirgin düzeyde bozduğuna rastlanmamıştır. Birkaç çalışmada antidepresan kullanan hastalarda kontrollere göre sözel akıcılık, bellek ölçümlerinde iyileşme olduğu ya da farklılık olmadığı belirtilmiştir (92, 93). Antidepresanlarla yürütülen uzun süreli tedavilerde, bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesinde önemli bir yere sahip olan BDNF düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (94).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. KATILIMCILAR**

Araştırma Aralık 2007-Nisan 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bipolar Bozukluklar Ayaktan Hizmet Birimi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Raşit Tahsin Duygudurum Birimi'nde yürütülmüştür. Bu birimlere başvuran veya birimlerde izlenmekte olan hastalar bir klinisyen tarafından değerlendirilmiş, DSM-IV Tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk I veya II tanısı almış, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve gönüllü olarak katılmayı kabul edenler araştırmaya dahil edilmiştir. Hasta grubu için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri şunlardır:

#### **3.1.1. Hasta grubu için çalışmaya alınma ölçütleri**

1. Yazılı bilgilendirilmiş olur vermiş olmak,
2. DSM-IV'e göre bipolar bozukluk I ya da II tanısı almış ve 4 haftadır ötimide bulunuyor olmak,
3. 18-65 yaş aralığında olmak,
4. Herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalığı, mental retardasyonu, epilepsisi, serebral tümör ya da serebro- vasküler hastalığı olmamak, bilinç yitimine yol açmış kafa travması geçirmemiş olmak,
5. Eş zamanlı başka bir psikiyatrik eksen I tanısı olmamak,

6. Son 1 yıl içinde alkol-madde kullanım bozukluğu ya da kötüye kullanımı tanı ölçütlerini karşılamıyor olması.

### **3.1.2. Hasta grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri**

1. Son 24 saattir benzodiazepin almış olmak,
2. Son 6 ay içinde elektrokonvulsif tedavi (EKT) almış olması,
3. Çalışmaya alınma koşullarına aykırı bir durumun olması.

Kontrol grubu, Dokuz Eylül Üniversitesi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde çalışmayı yürütmekte olan araştırmacılar tarafından uygun olduğu düşünülen ve hastalarla yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş, DSM-IV ölçütlerine göre sağlıklı oldukları saptanan ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden kişilere teklif götürülerek oluşturuldu ve olur formu imzalatılarak araştırmaya alındı. Bu yöntemle 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya katıldı.

### **3.2. SÜREÇ**

Hastalara öncelikle araştırma ve uygulanacak testler hakkında bilgiler verildi ve hastaların imzalı onayları alındı. Daha sonra DSM-IV tanı ölçütlerine göre Bipolar I ve II tanısı almış hastalara klinisyen tarafından Young-Mani Ölçeği ve 21 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulandı Hastaların ikisi dışında tümü Young-Mani ve Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinden 7 ve altında puan aldı. İki hasta Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinden 11 puan alırken, bu hastalarda depresyon çekirdek belirtilerine rastlanmadı. Bu yöntemle 21 tekli ve 27 çoklu psikotrop ilaç kullanmakta olan hasta çalışmaya alındı.

Araştırmacıya yönlendirilen hastalardan demografik bilgiler alındı ve bilişsel yetilerini değerlendirmek amacıyla yaklaşık 1,5 saat süren Rey işitsel sözel öğrenme ve bellek testi (RVLT), kontrollü kelime çağrışım testi (COWAT), sayı dizisi testi (DST), Stroop testi, Wisconsin kart eşleme testi (WCST), işitsel üçlü sessiz harf sıralama testi (ACTT), iz sürme testi (TMT), sayı sembolleri testi (DST), kategori akıcılık testi (WLG) ve görsel kopyalama testi uygulandı. Ek olarak takip edilen hastaların dosyaları incelenerek; yeni gelenlerden ise görüşme esnasında klinik veriler elde edildi.

Yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden aynı demografik bilgiler alındı ve aynı bilişsel testler uygulandı.

### **3.2.1. Kullanılan ölçek ve testler**

#### ***3.2.1.1. Depresyon ve Mani Değerlendirme Ölçekleri:***

***Young-Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ):*** Young-Mani Derecelendirme Ölçeği, 11 maddeden oluşan ve her biri 5 şiddet derecesi içeren bir ölçektir. Beşinci, altıncı, sekizinci ve dokuzuncu maddelere, iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için iki katı ağırlık verilmiştir. Deneyimli bir klinisyen tarafından 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanmaktadır. Şiddetini derecelendirme ise son 48 saat içerisinde hastanın öznel kanaati ile bildirdiklerine ve klinisyenin görüşme sırasında hastanın davranışları ile ilgili gözlemlerine dayanmaktadır. Ölçek 3 kişilik bir ekip tarafından Türkçe'ye ve ardından İngilizce'yi iyi bilen bir psikiyatrist tarafından tekrar İngilizce'ye çevrilmiş ve Türkçe'den İngilizce'ye çevrilen biçimi ile ölçeğin aslı karşılaştırılarak Türkçe çevirisi yeterli bulunmuştur (110).

***Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği:*** Depresyon değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçektir. Hamilton tarafından hazırlanan ölçeğin Türkçe'de geçerliği ve güvenilirliği Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Orijinal HDÖ'deki 17 maddenin üzerinde yer alan maddeler depresyonun şiddetini belirlemekten çok, depresyonun tipini ayırt etmeye yöneliktir (111). Burada 21 maddelik olan Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu kullanılmıştır. Dörtlü likert tipi değerlendirme yapılmaktadır.

#### ***3.2.1.2. Bilişsel İşlev Testleri:***

Bilişsel işlevleri ölçmede kullanılan testler ve hangi alanları ölçtükleri tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1. Araştırmada kullanılan testler ve ölçtükleri bilişsel alanlar**

| Testler                                       | Ölçtüğü Bilişsel Alanlar           |
|---|------------------------------------|
| Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)            | Yürütücü işlevler                  |
| İz Sürme Testi (TMT)                          | Yürütücü işlevler, dikkat          |
| Sayı Dizisi Testi (DST)                       | İşleyen bellek, dikkat             |
| İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (ACT) | İşleyen bellek, kısa süreli bellek |
| Stroop Testi                                  | Dikkat, enterferans                |
| Sayı Sembolleri Testi (DST)                   | Dikkat, kısa süreli bellek         |
| Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi     | Uzun-kısa süreli bellek            |
| Görsel Kopyalama Testi (VRT)                  | Görsel bellek, dikkat              |
| Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT)       | Konsantrasyon, dil becerileri      |
| Kategori Akıcılık Testi                       | Dil becerileri                     |

**Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test):** Bu testin amacı soyutlamayı ölçmek ve alınan geri bildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapmayı test etmektir. Yürütücü işlevleri ölçmektedir. WKETnin frontal lob işleyişine duyarlı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (114). Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılacaktır. Ekranda dört adet anahtar kart bulunur. Yanıt kartlarında anahtar kartlara benzeyen ama renk, geometrik form ve sayı olarak farklı şekiller bulunur. Katılan kişiden yanıt kartlarını birer birer anahtar kartlardan biriyle eşleştirmesi istenir. Her eşleştirmeden sonra “doğru” ya da “yanlış” şeklinde geribildirim verilir. Kişiden önce renge göre eşleştirme yapması beklenir. Arka arkaya 10 doğru yanıt sonrasında uyarı olmadan istenen eşleştirme ilkesi renkten geometrik şekle daha sonra da sayıya değiştirilir. Ardından tekrar renk, geometrik şekil ve sayıya göre eşleme yapılması beklenir. Testte zaman sınırlaması yoktur. Altı kategori ya da 128 deneme tamamlanana dek sürdürülür.

**İz Sürme Testi (Trail Making Test):** Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir. İlk bölümünde denek sayfa üzerinde gelişigüzel dağılmış rakamları 1’den başlayıp rakam sırası ile birleştirecektir; ikinci bölümünde ise kağıdın üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır, burada 1’den A’ya,

2'den B'ye doğru bir rakam bir harf çizerek ilerlenir. Bunu düzgün yapabilmek için cevap eğilimini başarıyla bastırabilmek, yani bir rakamdan bir sonraki rakama, ya da bir harften bir sonraki harfe geçmemek için kendini tutabilmek gerekir. Değerlendirmeye hata puanları da dahil edilir. Dolayısıyla hata puanının düşük olması kişilerin daha iyi performans sergilediklerini gösterir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir (114).

**Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test):** WAIS-R'nin (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı Dizisi Testi ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır. Bellek fonksiyonlarını özellikle de işleyen belleği değerlendirmeye yarar (114).

**İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams):** Bu testin amacı kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir. İşleyen belleği değerlendiren bir testtir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması tamamlanmıştır (116).

**Stroop Testi (Stroop Test):** Stroop testi enterferansa (uygun olmayan cevap eğilimi) karşı koyabilmeye çok duyarlı bir testtir. Farklı renklerle yazılmış sözcüklerin renklerinin tanımlanması, renkleri ifade eden sözcüklerin farklı renklerle basıldığında hangi renkle basıldığının ayırt edilmesi ilkesine dayanır. Özellikle bu son aşamadaki yavaşlamanın bir yanıtın engellenmesinde başarısızlık ya da seçici dikkatte bozulma anlamı taşıdığı bildirilmektedir. Bu son aşama enterferans ile ilgili aşamadır. Bu aşamada her bir renk ismi başka bir renkte yazılmıştır: Örneğin kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi sarı renkte yazılmış olabilir; denekten bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adını söylemesi istenir. İlk aşamada hastanın teste uyumunu arttırmak ve renk adlandırma eğilimini oluşturmak için bir dizi şeklin renklerinin okunması istenir. İkinci aşamada renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması istenir. Son aşamada ise deneklerden renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunmasını engelleyip, hangi renkle basıldıklarının okunması istenir. Testteki performans değerlendirilirken kelime-renk ve enterferans hata puanları da alınmaktadır. Bu puanlar ne kadar düşükse kişilerin bu testlerde o derece başarı sağladıkları anlaşılır. Bu testin Türkiye'de geçerlik-güvenirliliği tamamlanmış ve yayınlanmıştır (115).



**Sayı Sembolleri (Digit Symbol):** WAIS-R'ın (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı sembolleri Testi üzerinde 1 ile 9 arası rastgele rakamlar bulunan boş karelerden oluşur. Üst sırada her rakamın eşleştirildiği bir anahtar sembol bulunmaktadır. Teste katılan kişiden boş kutuları üzerindeki rakama karşılık gelen sembol ile olabildiğince doğru olarak doldurması istenir. Doksan saniye içinde doğru olarak eşleştirilen sembol sayısı değerlendirilir (114).

**Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test):** Testin orijinal formu Rey tarafından geliştirilmiştir. Bu testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Beş kez tekrarlanan sözcük listesinden deneğin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve ikinci verilen bir listenin ardından 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Değerlendirmeye hata puanları da dahil edilir. Dolayısıyla hata puanının düşük olması kişilerin daha iyi performans sergilediklerini gösterir. Türkçe'de standardizasyon çalışması yapılmıştır (112).

**Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test):** Test birbirinden bağımsız farklı geometrik şekilleri içeren 4 karttan oluşur. Deneklere her bir kart 10 saniye süreyle gösterildikten sonra kapatılır ve boş bir kağıda aynısını çizmeleri istenir. Her bir şekil için aynı işlem gerçekleştirilir. Yaklaşık 25 dakika sonra deneklere bu sefer hiçbir kart gösterilmeksizin hatırladıklarını boş bir kağıda çizmeleri istenir. Test görsel bellek işlevlerini ölçer (114).

**Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test):** Kişilerin düşüncelerini organize edip, davranışı sürdürebilmeyi ölçen bir testtir. Aynı zamanda konsantrasyon becerisinin bir ölçüsüdür ve sözel işlevler ve dil becerilerinin değerlendirilmesini de sağlar. Testin uygulanması sırasında deneklerden bir dakika içinde belirli harflerle başlayan, özel isim olmamak kaydıyla olabildiğince fazla sayıda sözcüğü sıralaması istenir. Bu test üç farklı harfle tekrarlanır. Her defasında sıralanan sözcük sayılarının toplamı değerlendirmeye alınır. Testin İngilizce şeklinde FAS harfleri kullanılmaktadır. Bu harfler İngilizce'de kullanılan harflerin kullanım sıklığına göre belirlenmiştir. İlk aşamada daha sık frekansta kullanılan bir harf, ikinci aşamada görece daha

az sıklıkta kullanılan bir harf ve en son aşamada daha az sıklıkta kullanılan bir harf kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (113).

**Kategori Akıcılık Testi (Word List Generation):** Testin birinci bölümünde deneklerden bir dakika içerisinde hatırlarına gelen hayvan isimlerini saymaları, ikinci bölümünde ise bir meyve, bir hayvan ismi söylemeleri istenir. Bu çalışmada testin sadece birinci kısmı kullanıldı. Test dil becerisini, sözel işlevleri ve davranışı devam ettirebilmeyi ölçer (117).

**3.2.2. İstatistiksel değerlendirme:** Araştırmanın istatistiksel işlemleri SPSS 11.00 programı ile gerçekleştirildi. Bilişsel test puanlarının tek ve çok ilaç kullanan gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğini ölçmek için Mann-Whitney U testi; hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Hastalığa ilişkin kategorik özelliklerin bilişsel işlev verileri üzerine etkisi ki-kare ( $X^2$ ) testi ile ve kategorik olmayan değişkenlerin etkisi tüm grupta Pearson ile; alt gruplarda ise Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Anlamlı çıkan değişkenler çoklu regresyon analizine alındı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ**

#### **4.1.1. Sosyo-demografik özellikler**

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve eğitim özellikleri Tablo 2’de görülmektedir. Araştırmaya tek ilaç kullanan 21, çok ilaç kullanan 27 olmak üzere toplam 48 hasta ve 40 tane sağlıklı gönüllü katıldı.

##### **4.1.1.1. Yaş ve cinsiyet ile ilgili karşılaştırmalı veriler:**

Tek ilaç ve çok ilaç kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre 3 grubun yaş ortalamaları benzer olup, yaş değişkeni için anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.183$ ). Tek ilaç kullanan, çok ilaç kullanan hasta ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımları benzerdi. Üç grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p=0.560$ ) (Tablo 2).

#### 4.1.1.2. Eğitim süresi ile ilgili karşılaştırmalı veriler:

Eğitim süresi açısından üç grup arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (Kruskal-Wallis,  $F=10.797$ ,  $p=0.0001$ ). İkili grup karşılaştırmalarında bu anlamlılığın her bir hasta grubu ile sağlıklı grup arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı görüldü. Tek ( $p=0.0001$ ) ve çok ilaç kullanan hastalar ( $p=0.007$ ) kontrollerden anlamlı ölçüde daha kısa süre eğitim görmüşlerdi. Tek ve çok ilaç kullanan hastalar aldıkları eğitim süresi açısından anlamlılık göstermedi ( $p=0.055$ ). Üç grup bir arada ele alındığında en kısa süre eğitim almış olan grubun, tek ilaç kullanan hastalardan ( $s = 21$ ;  $8.52\pm3.57$  yıl) oluştuğu belirlendi. Bu hastaları çok ilaç kullanan hasta grubu ( $s = 27$ ;  $10.64\pm3.49$  yıl) ve sağlıklı kontrol grubu ( $s = 40$ ;  $13.02\pm3.83$  yıl) izliyordu (Tablo 2).

**Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri**

|   | <b>Tek ilaç<br/>s=21</b> | <b>Çok ilaç<br/>s=27</b> | <b>Kontrol<br/>s=40</b> | <b>P</b>  |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| <b>Yaş (ortalama <math>\pm</math> SS)</b> | 41.24 $\pm$ 11.28        | 39.26 $\pm$ 13.26        | 35.77 $\pm$ 12.21       | 0.183 <sup>a</sup>  |
| <b>Cinsiyet (K/E)</b>                     |                          |                          |                         | 0.560 <sup>b</sup>  |
| <b>Eğitim süresi (yıl)</b>                | 8.52 $\pm$ 3.57          | 10.64 $\pm$ 3.49         | 13.02 $\pm$ 3.83        | <b>0.0001<sup>a*</sup></b><br><b>0.0001<sup>c</sup></b><br><b>0.007<sup>d</sup></b><br><b>0.055<sup>e</sup></b> |

Ort:Ortalama değer, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, S: kişi sayısı.

a: Kruskal Wallis testi (Tek ilaç, çok ilaç ve kontrol grupları arasında)

b. Ki-kare testi (Tek ilaç, çok ilaç ve kontrol grupları arasında)

c: Mann-Whitney U testi (Tek ilaç, kontrol grubu arasında)

d: Mann-Whitney U testi (Çok ilaç, kontrol grubu arasında)

e: Mann-Whitney U testi (Tek ilaç, çok ilaç grupları arasında)

\* Birbirinden anlamlı derecede farklılık gösteren verilere ait P değerleri koyu renkte işaretlenmiştir.

#### 4.1.2. Klinik Özellikler

Hasta grubu 21 adet tek ilaç, 27 adet çok ilaç kullanmakta olan toplam 48 kişiden oluştu. Tek ilaç kullanan ve çok ilaç kullanan hastalar bipolar I ve II tanı grupları açısından benzer sayılarda idiler (Tablo 3). Her iki hasta grubu da uzun süredir hasta idi. Tek ilaç kullananlar ortalama ( $\pm$  SS) 17.81 $\pm$ 9.41 yıldır, çok ilaç kullananlar ortalama ( $\pm$  SS) 12.70 $\pm$ 10.64 yıldır hasta idiler. Hastalık süresi açısından iki grup arasındaki fark anlamlı idi ( $p = 0.046$ ). İki tedavi grubu da ilk hastalanma yaşı açısından birbirine benzer özellikte idi. Hastalık yirmili yaşlarda başlamış idi. Çok ilaç kullanan hastaların geçirdikleri episod sayısı tek ilaç kullananlarınkine göre daha fazla olmakla birlikte yüksek standart sapma nedeniyle aralarında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 3). Her iki hasta grubu geçmişteki psikotik belirtilerin varlığı açısından benzer özellikte idi. Hastaların yaklaşık yarısı geçmişte psikotik özellikler sergilemişti (Tablo 3).

**Tablo 3. Hasta grubunun klinik özellikleri:**

|                                       | <b>Tek ilaç</b><br><b>s = 21</b> | <b>Çok ilaç</b><br><b>s = 27</b> | <b>P</b>                  |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| <b>Hastalık süresi (yıl)</b>          | 17.81 $\pm$ 9.41                 | 12.70 $\pm$ 10.64                | <b>0.046<sup>a*</sup></b> |
| <b>Tanı (s, %)</b>                    |                                  |                                  |                           |
| <b>Bipolar I</b>                      | 18 .00 (% 42.9)                  | 24.00 (%57.1)                    | 0.748 <sup>b</sup>        |
| <b>Bipolar II</b>                     | 3.00 (%50)                       | 3.00 (%50)                       |                           |
| <b>İlk hastalanma yaşı</b>            | 23.43 $\pm$ 7.00                 | 26.59 $\pm$ 8.67                 | 0.178 <sup>a</sup>        |
| <b>Toplam episod sayısı</b>           | 9.04 $\pm$ 20.75                 | 21.93 $\pm$ 37.52                | 0.808 <sup>a</sup>        |
| <b>Geçmişte psikoz varlığı (s, %)</b> | 11.00 (%55.00)                   | 12.00 (%46.20)                   | 0.814 <sup>b</sup>        |

a: Mann-Whitney U testi

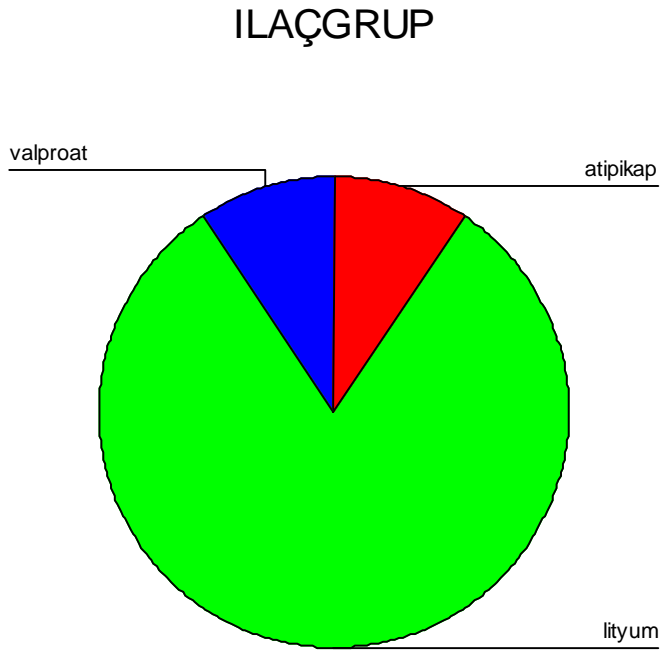
b: Ki-kare testi

\* Anlamlı olan P değerleri koyu olarak belirtilmiştir.

#### 4.1.3. İlaç Bilgileri

Tek ilaç kullanan grubun %81'i Lityum, %9.5'i Atipik antipsikotik ve %9.5'i de Valproat kullanmaktadır (Şekil 1).

Şekil 1. Tek ilaç kullanan hasta grubuna ilişkin ilaç dağılımları

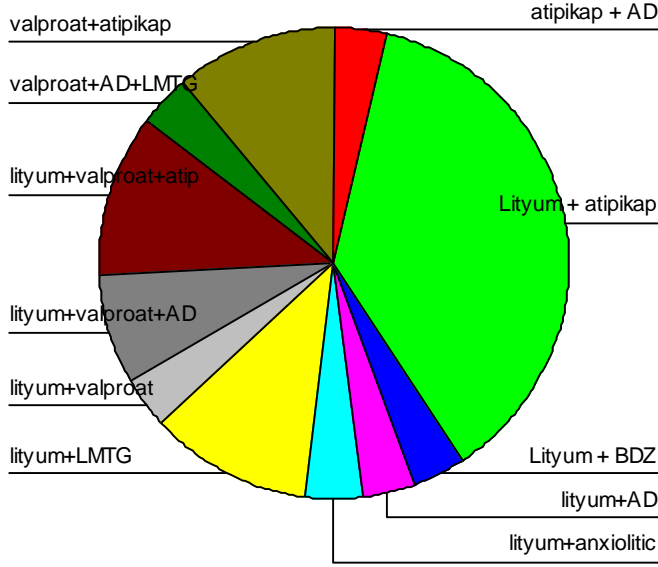


**atipikap:** atipik antipsikotik

Çok ilaç kullanan hasta grubunda %81.4 ile en fazla kullanılan ilaç lityum karbonattır. Bunu %62.9 ile atipik antipsikotik ilaçlar ve % 37 ile valproat izlemektedir (Şekil 2) (Tablo 4).

## Şekil 2. Çok ilaç kullanan hasta grubuna ilişkin ilaç dağılımları

### İLAÇ GRUPLARININ DAĞILIMI



**AD:** Antidepresan, **LMTG:** Lamotrijin, **BDZ:** Benzodiazepin, **atipikap:** atipik antipsikotik

**Tablo 4. Çok ilaç kullanan hasta grupta ana ilaç gruplarının kullanılma sıklığı**

| İlaç türü           | s (%)          |
|---------------------|----------------|
| Lityum              | 23.00 (% 81.4) |
| Lamotrijin          | 3.00 (% 11.1)  |
| Valproat            | 10.00 (% 37.0) |
| Atipik Antipsikotik | 17.00 (% 62.9) |
| Antidepresan        | 5.00 (% 14.8)  |

İkili duygudurum kombinasyonu %22.2 oranında olup, ek başka ilaçların eklendiği olgular da vardır. Genelde ikili ilaç birlikteliği ağırlıklı iken (% 77.8), en fazla birlikte kullanılan ilaç sayısı üçtür. Hastaların % 22.2'sinde üçlü ilaç kullanımı vardır (Tablo 5). İkili kombinasyonlardan %48 ile en fazla lityum ile atipik antipsikotik kullanılırken, ikinci olarak %6 ile lityum ve valproat birlikteliği gelmektedir (Tablo 5).

**Tablo 5. Çok ilaç kullanan hasta grupta ikili ve üçlü ilaç kombinasyonları**

| <b>İlaç türü</b>                    | <b>s (%)</b> |
|-------------------------------------|--------------|
| Lityum+Valproat                     | 6.00 (%22.2) |
| Lityum+Atipik antipsikotik          | 13 (%48)     |
| Lityum+Lamotrijin                   | 3 (%11.1)    |
| Lityum+Antidepresan                 | 3 (%11.1)    |
| Lityum+Benzodiazepin                | 1 (%3.7)     |
| Lityum+Anksiyolitik                 | 1 (%3.7)     |
| Valproat+Atipik antipsikotik        | 3 (%11.1)    |
| Atipik antipsikotik+Antidepresan    | 1 (%3.7)     |
| Lityum+Valproat+Atipik antipsikotik | 3 (%11.1)    |
| Lityum+Valproat+Antidepresan        | 2 (%7.4)     |
| Valproat+Antidepresan+Lamotrijin    | 1 (%3.7)     |

## **4.2. NÖRO-BİLİŞSEL TEST SONUÇLARI**

### **4.2.1. Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar**

Çalışmada her bir test için hasta (s = 48) ve kontrol (s = 40) grubu Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 5, geciktirilmiş ve diskriminasyon puanı, Wisconsin kart eşleme testi kategori, toplam hata, perseveratif hata, verbal akıcılık testi perseverasyon, işitsel üçlü sessiz harf sıralama testi, görsel kopyalama testi anlık ve geciktirilmiş, Stroop testi renk saniye, renk hata, kelime saniye, interferans, interferans hata, iz sürme testi a saniye, a hata, b saniye, kategori akıcılık testi toplam ve sayı sembolleri testi toplam değerlerinde kontrol grubu lehine anlamlı farklılık saptandı.

#### **4.2.2. Tek ve çok ilaç kullanan hasta grubu ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar**

Tek ve çok ilaç kullanan hastalar ve kontroller arasında yapılan Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre; Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 1 ve sayı dizisi testi ileriye doğru bileşenleri dışında diğer bütün bilişsel testlerde üç grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Üç grup arasında en iyi performansı kontrol grubu gösterirken, bunu çok ilaç kullanan hasta grubu ve onu da tek ilaç kullanan hasta grubu izledi (Tablo 6).

#### **4.2.3. İkili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar**

*Tek ilaç kullanan hastalar ve kontroller* arasında yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre; Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 1’de, sayı dizisi testi ileriye doğru, iz sürme testi b hata ve kategori akıcılık testi perseverasyon dışında diğer tüm testlerde tek ilaç kullanan hasta grubunun sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük performans gösterdiği saptandı (Tablo 6).

*Çok ilaç kullanan hastalar ve kontroller* arasında yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre; Wisconsin kart eşleme testi, verbal akıcılık testi, görsel kopyalama testinin bütün ölçümlerinde, Stroop testi renk saniye, iz sürme testi a saniye, a hata ve b saniye, kategori akıcılık testi toplam ve sayı sembolleri testi toplam değerlerinde kontrol grubu lehine anlamlı farklılık saptandı. Diğer testlerde anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir (Tablo 6).

*Tek ve çok ilaç kullanan hastalar* arasında yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre; iki grup arasında Rey işitsel sözel öğrenme testinin bütün ölçümlerinde, Wisconsin kart eşleme testi kategori, toplam doğru ve toplam hata, Sayı dizisi testi geriye doğru ve toplam, Verbal akıcılık testi toplam, Stroop testi interferans, İz sürme testi b saniye, Kategori akıcılık testi toplam ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmış olup diğer testlerde anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Bu farklılık çok ilaç kullanan hasta grubu lehine idi (Tablo 6).



**Tablo 6. Tek ve çok ilaç kullanan hastalar ve sağlıklı kontrollerde nörokognitif test sonuçları.**

|   | <b>Tek ilaç</b><br>(Ort. ±SS) | <b>Çok ilaç</b><br>(Ort. ±SS) | <b>Kontrol</b><br>(Ort. ±SS) | <b>P</b>  |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---|
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1</b>             | 5.90±1.97                     | 6.74±2.03                     | 6.92±1.94                    | 0.116 <sup>a</sup>  |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 5</b>             | 9.66±2.76                     | 11.48±2.29                    | 13.47±8.78                   | <b>0.001</b> <sup>a*</sup><br><b>0.0001</b> <sup>b</sup><br>0.149 <sup>c</sup><br><b>0.025</b> <sup>d</sup> |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam</b>     | 41.85±11.43                   | 48.70±8.65                    | 49.50±10.59                  | <b>0.026</b><br><b>0.011</b><br>0.668<br><b>0.028</b>   |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş</b>        | 8.33±3.39                     | 9.55±3.12                     | 10.60±2.85                   | <b>0.038</b><br><b>0.012</b><br>0.199<br>0.206  |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Diskriminasyon puanı</b> | 0.89±6.70                     | 0.94±5.73                     | 0.95±5.03                    | <b>0.002</b><br><b>0.001</b><br>0.438<br><b>0.013</b>   |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi Kategori sayısı</b>          | 1.90±1.94                     | 3.62±2.35                     | 4.70±2.28                    | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.024</b><br><b>0.011</b>  |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi Toplam doğru</b>             | 60.52±19.38                   | 75.88±18.47                   | 67.18±14.46                  | <b>0.022</b><br>0.187<br><b>0.052</b><br><b>0.012</b>   |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi Toplam hata</b>              | 67.47±19.38                   | 52.11±18.47                   | 32.83±29.06                  | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.001</b><br><b>0.012</b>  |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi Perseveratif hata</b>        | 21.80±6.72                    | 19.25±7.56                    | 14.83±11.84                  | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.002</b><br>0.215   |
| <b>Sayı dizisi testi İleriye doğru</b>                      | 6.00±1.81                     | 6.70±2.28                     | 6.40±2.56                    | 0.607   |
| <b>Sayı dizisi testi Geriye doğru</b>                       | 4.47±1.93                     | 6.51±2.43                     | 6.37±2.09                    | <b>0.004</b><br><b>0.002</b><br>0.801<br><b>0.005</b>   |

|   |                    |                    |                    |   |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|---|
| <b>Sayı dizisi testi toplam</b>             | 10.47±3.07         | 13.22±4.24         | 12.80±4.32         | <b>0.048</b><br><b>0.042</b><br>0.658<br><b>0.018</b>           |
| <b>Verbal akıcılık testi Toplam</b>         | 26.14±9.15         | 32.51±9.49         | 28.50±11.39        | <b>0.050</b><br>0.616<br><b>0.047</b><br><b>0.024</b>           |
| <b>İşitsel sessiz harf sıralama Toplam</b>  | 43.61±7.24         | 45.70±8.80         | 49.82±7.30         | <b>0.009</b><br><b>0.002</b><br>0.067<br>0.333                  |
| <b>Görsel kopyalama testi Anlık</b>         | 25.57±11.02        | 30.62±7.90         | 36.70±5.59         | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br>0.102        |
| <b>Görsel kopyalama testi Geciktirilmiş</b> | 21.80±13.03        | 25.59±10.82        | 34.30±7.57         | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br>0.344        |
| <b>Stroop testi Renk saniye</b>             | 51.09±14.33        | 43.92±8.47         | 36.77±6.33         | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.001</b><br>0.137         |
| <b>Stroop testi Kelime saniye</b>           | 36.80±11.74        | 31.07±7.95         | 28.45±7.03         | <b>0.006</b><br><b>0.002</b><br>0.216<br>0.062                  |
| <b>Stroop testi İnterferans</b>             | 100.71±30.47       | 87.11±33.38        | 75.60±35.11        | <b>0.001</b><br><b>0.000</b><br>0.057<br><b>0.053</b>           |
| <b>İz sürme testi a saniye</b>              | 69.90±33.22        | 58.07±35.22        | 34.75±17.10        | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.002</b><br>0.081         |
| <b>İz sürme testi b saniye</b>              | 153.76±59.52       | 125.92±83.85       | 93.41±61.79        | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.050</b><br><b>0.021</b>  |
| <b>Kategori akıcılık testi Toplam</b>       | 16.52±4.63         | 20.55±5.24         | 36.92±17.39        | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.018</b> |
| <b>Sayı sembolleri testi Toplam</b>         | <b>34.04±11.49</b> | <b>39.74±16.83</b> | <b>52.70±14.87</b> | <b>0.0001</b><br><b>0.0001</b><br><b>0.002</b><br>0.400         |

Ort:Ortalama değer, SS:Standart sapma

a: Kruskal-Wallis (Tek ilaç, çok ilaç ve kontrol grupları arasında)

b: Mann-Whitney U testi (Tek ilaç ve kontrol grupları arasında)

c: Mann-Whitney U testi (ok ilaç ve kontrol grupları arasında)

d: Mann-Whitney U testi (Tek ilaç ve çok ilaç grupları arasında)

\* Birbirinden anlamlı derecede farklılık gösteren verilere ait P değerleri koyu renkte işaretlenmiştir.

#### **4.2.4. Eğitim süresi ve hastalık özellikleri ile nörobilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması**

Gruplar arasındaki performans farkının nedenlerine yönelik olarak ilaç kullanımı dışındaki olası kafa karıştırıcı faktörlerin de anlaşılması için hastaların sosyo-demografik (eğitim) ve hastalık özellikleri ile nörokognitif test puanları arasındaki ilişkiler irdelendi.

##### ***4.2.4.1.Eğitim süresine ilişkin değerlendirmeler***

Tek ilaç, çok ilaç ve kontrol grupları arasında eğitim yılı ile Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 5, 1'den 5'e toplam, geciktirilmiş diskriminasyon puanı, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, toplam hata, perseveratif hata, sayı dizisi testi geriye doğru, verbal akıcılık testi perseverasyon, işitsel sessiz harf sıralama toplam, görsel kopyalama testinin anlık ve geciktirilmiş uygulamalarında, Stroop testinin bütün ölçümlerinde, iz sürme test a saniye, b saniye ve b hata ölçümlerinde, kategori akıcılık testi toplam ve sayı sembolleri testi toplam değerlerinde anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 7). Eğitim yılı kontrollerde ve çok ilaç kullanan hasta grubunda tek ilaç kullanan hastalara göre daha yüksek idi (Tablo 2). Buna göre testlerde en iyi performansı kontrol grubu gösterirken onu sırasıyla çok ilaç alan ve tek ilaç alan hasta grubu takip etti.

##### ***4.2.4.2. Hastalık süresine ilişkin değerlendirmeler***

Hasta grupta, Rey diskriminasyon puanları, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, toplam doğru, toplam hata, işitsel sessiz harf sıralama testi toplam, görsel kopyalama testi anlık ve geciktirilmiş puanları, Stroop testi renk saniye, kelime saniye, interferans, interferans hata, iz sürme testi b saniye, Sayı sembolleri testi toplam puanları hastalık süresi ile negatif yönde anlamlı olarak ilişkili olup, hastalık süresi arttıkça test performansları bozulmaktadır (Tablo 7). Tek ilaç alan hasta grubunda hastalık süresi çok ilaç alan gruba göre daha uzundur (Tablo 2).

#### 4.2.4.3. İlk epizod yaşı ve toplam epizod sayısına ilişkin değerlendirmeler

Hasta grupta ilk epizod yaşı ve toplam epizod sayısı ile hiçbir nörokognitif test arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 7).

**Tablo 7. Eğitim süresi ve hastalık özellikleri ile nörobilişsel test sonuçları arasındaki ilişki.**

|   | <b>Eğitim Süresi*</b> | <b>Hastalık Süresi</b> | <b>İlk epizod yaşı</b> | <b>Toplam epizod sayısı</b> |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 1</b>             |                       |                        |                        |                             |
| Pearson korelasyon  | 0.487                 | -0.263                 | 0.140                  | -0.082                      |
| P   | <b>0.0001**</b>       | 0.071                  | 0.344                  | 0.582                       |
| S   | 86                    | 48                     | 48                     | 48                          |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 5</b>             |                       |                        |                        |                             |
| Pearson korelasyon  | 0.252                 | -0.190                 | 0.225                  | 0.090                       |
| P   | <b>0.019</b>          | 0.196                  | 0.124                  | 0.542                       |
| S   | 86                    | 48                     | 48                     | 48                          |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam</b>     |                       |                        |                        |                             |
| Pearson korelasyon  | 0.520                 | -0.161                 | 0.151                  | -0.015                      |
| P   | <b>0.0001</b>         | 0.273                  | 0.305                  | 0.921                       |
| S   | 86                    | 48                     | 48                     | 48                          |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş</b>        |                       |                        |                        |                             |
| Pearson korelasyon  | 0.599                 | -0.230                 | 0.147                  | -0.045                      |
| P   | <b>0.0001</b>         | 0.115                  | 0.320                  | 0.761                       |
| S   | 86                    | 48                     | 48                     | 48                          |
| <b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Diskriminasyon puanı</b> |                       |                        |                        |                             |
| Pearson korelasyon  | 0.617                 | -0.321                 | 0.035                  | -0.100                      |
| P   | <b>0.0001</b>         | <b>0.026</b>           | 0.814                  | 0.500                       |
| S   | 86                    | 48                     | 48                     | 48                          |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi Kategori sayısı</b>          |                       |                        |                        |                             |
| Pearson korelasyon  | 0.633                 | -0.416                 | 0.063                  | 0.101                       |
| P   | <b>0.0001</b>         | <b>0.003</b>           | 0.673                  | 0.496                       |
| S   | 86                    | 48                     | 48                     | 48                          |

|  |               |               |        |        |
|--|---------------|---------------|--------|--------|
| <b>Wisconsin kart eşleme testi</b><br><b>Toplam doğru</b>      |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | 0.435         | -0.374        | 0.077  | 0.180  |
| P  | <b>0.0001</b> | <b>0.009</b>  | 0.605  | 0.221  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi</b><br><b>Toplam hata</b>       |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | -0.656        | 0.374         | -0.077 | -0.180 |
| P  | <b>0.0001</b> | <b>0.009</b>  | 0.605  | 0.221  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi</b><br><b>Perseveratif hata</b> |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | -0.358        | 0.122         | 0.074  | -0.204 |
| P  | <b>0.001</b>  | 0.408         | 0.617  | 0.165  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>Sayı dizisi testi</b><br><b>İleriye doğru</b>               |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | 0.485         | -0.213        | -0.044 | 0.052  |
| P  | <b>0.0001</b> | 0.145         | 0.767  | 0.726  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>Sayı dizisi testi</b><br><b>Geriye doğru</b>                |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | 0.629         | -0.269        | 0.225  | 0.202  |
| P  | <b>0.0001</b> | 0.065         | 0.124  | 0.169  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>Sayı dizisi testi toplam</b>                                |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | 0.619         | -0.277        | 0.114  | 0.151  |
| P  | <b>0.0001</b> | 0.057         | 0.439  | 0.307  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>Verbal akıcılık testi</b><br><b>Toplam</b>                  |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | 0.187         | -0.088        | 0.145  | 0.40   |
| P  | 0.085         | 0.553         | 0.327  | 0.789  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>İşitsel sessiz harf sıralama</b><br><b>Toplam</b>           |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | 0.599         | -0.493        | 0.090  | -0.146 |
| P  | <b>0.0001</b> | <b>0.0001</b> | 0.544  | 0.322  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |
| <b>Görsel kopyalama testi</b><br><b>Anlık</b>                  |               |               |        |        |
| Pearson korelasyon   | 0.689         | -0.385        | 0.114  | -0.061 |
| P  | <b>0.0001</b> | <b>0.007</b>  | 0.440  | 0.681  |
| S  | 86            | 48            | 48     | 48     |

|   |               |               |              |        |
|---|---------------|---------------|--------------|--------|
| <b>Görsel kopyalama testi</b><br><b>Geciktirilmiş</b> |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | 0.700         | -0.386        | 0.009        | -0.185 |
| P   | <b>0.0001</b> | <b>0.007</b>  | 0.953        | 0.208  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |
| <b>Stroop testi</b><br><b>Renk saniye</b>             |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | -0.548***     | 0.320         | -0.137       | -0.044 |
| P   | <b>0.0001</b> | <b>0.027</b>  | 0.352        | 0.768  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |
| <b>Stroop testi</b><br><b>Kelime saniye</b>           |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | -0.678        | 0.354         | -0.067       | 0.168  |
| P   | <b>0.0001</b> | <b>0.014</b>  | 0.650        | 0.253  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |
| <b>Stroop testi</b><br><b>İnterferans</b>             |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | -0.442        | 0.302         | 0.181        | -0.168 |
| P   | <b>0.0001</b> | <b>0.037</b>  | 0.218        | 0.252  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |
| <b>İz sürme testi</b><br><b>a saniye</b>              |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | -0.583        | 0.265         | -0.144       | 0.056  |
| P   | <b>0.0001</b> | 0.068         | 0.329        | 0.707  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |
| <b>İz sürme testi</b><br><b>b saniye</b>              |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | -0.639        | 0.417         | 0.079        | -0.067 |
| P   | <b>0.0001</b> | <b>0.003</b>  | 0.591        | 0.651  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |
| <b>Kategori akıcılık testi</b><br><b>Toplam</b>       |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | 0.597         | -0.214        | 0.233        | 0.208  |
| P   | <b>0.0001</b> | 0.143         | 0.111        | 0.155  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |
| <b>Sayı sembolleri testi</b><br><b>Toplam</b>         |               |               |              |        |
| Pearson korelasyon                                    | 0.734         | -0.501        | <b>0.044</b> | -0.131 |
| P   | <b>0.0001</b> | <b>0.0001</b> | 0.768        | 0.377  |
| S   | 86            | 48            | 48           | 48     |

\* Eğitim süresi yıl üzerinden hesaplanmıştır. Eğitim süresi değişkenine tek ilaç, çok ilaç ve kontrol gruplarında bakılmıştır. İki hastanın eğitim süresine ait bilgiye ulaşamadığından korelasyon analizi toplam 86 kişi üzerinden yapılmıştır.

\*\* Birbirinden anlamlı derecede farklılık gösteren verilere ait P değerleri koyu renkte işaretlenmiştir.

\*\*\* Tablodaki eksi (-) değerler, değişkenler arasında negatif ilişki olduğunu gösterir. Bazı alt testlerde hastalık süresi azalmasına rağmen daha düşük performansın olduğu görülmektedir. Bu durum bazı alt testlerin hata yapma oranını lmesinden kaynaklanıyor olup; o testlerde düşük puan daha iyi performansı göstermektedir.

Yapılan analizlerde bütün gruplarda eğitim süresi ve hastalık süresi değişkenleri birçok nörokognitif test ölçümleriyle ilişkili bulundu (Tablo 7).

#### **4.2.5. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim değişkeni kontrol altına alınarak yapılan değerlendirmeler**

Testler üzerinde görülen bu anlamlılığın eğitim değişkeninden mi yoksa ilacın etkilerinden mi kaynaklandığını saptamak için çoklu regresyon analizi yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarında eğitim değişkeni kontrol altına alınarak yapılan regresyon analizinde; kontrol grubunun Wisconsin kart eşleme testi toplam doğru ve toplam hata, sayı dizisi testi ileriye doğru ve toplam, verbal akıcılık testi perseverasyon, görsel kopyalama testi anlık ve geciktirilmiş, Stroop testi renk saniye, iz sürme testi a saniye ve a hata, kategori akıcılık testi ve sayı sembolleri testi ölçümlerinde hala istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek puan aldığı görüldü (Tablo 8).

**Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim değişkeni kontrol altına alınarak yapılan regresyon analizi sonuçları**

| <b>Nörobilişsel Test</b>                        | <b>Eğitim Süresi*</b> |
|---|-----------------------|
| <b>Wisconsin kart eşleme testi toplam doğru</b> |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | -0.265                |
| P   | 0.015                 |
| S   | 86                    |
| <b>Wisconsin kart eşleme testi toplam hata</b>  |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | -0.249                |
| P   | 0.006                 |
| S   | 86                    |
| <b>Sayı dizisi testi ileriye doğru</b>          |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | -0.244                |
| P   | 0.019                 |
| S   | 86                    |
| <b>Sayı dizisi testi toplam</b>                 |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | -0.189                |
| P   | 0.044                 |
| S   | 86                    |
| <b>Verbal akıcılık testi perseverasyon</b>      |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | -0.360                |
| P   | 0.002                 |
| S   | 86                    |
| <b>Görsel kopyalama testi anlık</b>             |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | 0.238                 |
| P   | 0.006                 |
| S   | 86                    |
| <b>Görsel kopyalama testi geciktirilmiş</b>     |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | 0.229                 |
| P   | 0.007                 |
| S   | 86                    |
| <b>Stroop testi renk saniye</b>                 |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | -0.311                |
| P   | 0.002                 |
| S   | 86                    |
| <b>İz sürme testi a saniye</b>                  |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | -0.276                |
| P   | 0.004                 |
| S   | 86                    |
| <b>Kategori akıcılık testi toplam</b>           |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | 0.422                 |
| P   | 0.0001                |
| S   | 86                    |
| <b>Sayı sembolleri testi toplam</b>             |                       |
| Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (Beta)  | 0.210                 |
| P   | 0.009                 |
| S   | 86                    |



\* Eğitim süresi yıl üzerinden hesaplanmıştır. İki hastanın eğitim süresine ait bilgiye ulaşamadığından regresyon analizi toplam 86 kişi üzerinden yapılmıştır.

\*\* Birbirinden anlamlı derecede farklılık gösteren verilere ait P değerleri koyu renkte işaretlenmiştir.

#### **4.2.6. Tek ve çok ilaç alan hasta grubu arasında eğitim ve hastalık süresi değişkeni kontrol altına alınarak yapılan değerlendirmeler**

Tek ve çok ilaç alan hasta grubu arasında eğitim yılı değişkeni kontrol altında tutulmasına rağmen sayı dizisi testi geriye doğru ölçümlerinin çok ilaç kullanan hasta grubu lehine olmak üzere anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.043$ ). Eğitim yılı ile birlikte hastalık süresi değişkeni de kontrol altına alındığında, sayı dizisi testinin geriye doğru ölçümlerinin çok ilaç kullanan hasta grupta tek ilaç kullanan hasta grubuna göre daha yine yüksek olduğu görüldü ( $p=0.050$ ) ( $B=0.241$ ).

### **5. TARTIŞMA**

Bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerdeki bozulmaların hastalığın ötimik döneminde de görüldüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir (100,101,102). Bilişsel işlevlerde görülen zayıflıklar hakkında bazı görüşler olsa da henüz fikir birliğine varılamamıştır. Bilişsel bozulmalar hastalığın doğası gereği olabileceği gibi, ilaçların da özellikle uzun süre kullanımlarında bu etkiyi yaratabileceği düşünülmektedir. Araştırmada tekli ve çoklu ilaç kullanımına göre bilişsel işlevlerin sağlıklı deneklerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı. Hipotez tek ilaç kullanan hastaların bilişsel fonksiyonlarının çok ilaç kullananlara göre daha iyi olacağı yönünde idi.

Araştırmada tek ilaç, çok ilaç kullanan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yapılan analizlere göre, üç grupta testler açısından anlamlı farklılık bulundu. Tek ve çok ilaç kullanan iki hasta grubu da kontrollerden daha kötü performans gösterdi. Kontrollerden sonra ikinci sırada hipotezin tersine çok ilaç kullanan ve son olarak da tek ilaç kullanan hasta grubu geliyordu. Çalışmada bu farklılığın hangi faktörlerden kaynaklandığı incelendi.

Yapılan analizlerde eğitim ve hastalık süresinin testler üzerinde anlamlı etkileri olduğu saptandı. Eğitim yılı değişkeni her grupta homojen dağılım göstermiyordu. Sağlıklı kontrollerde ve çok ilaç kullanan grupta tek ilaç kullanan hastalara göre daha yüksekti. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim süresi regresyon analizi ile kontrol edildiğinde dahi Wisconsin kart eşleme testi toplam hata, verbal akıcılık testi perseverasyon, görsel kopyalama testi anlık ve geciktirilmiş, Stroop testi renk saniye, iz sürme testi a saniye, iz sürme testi a hata, kategori akıcılık testi toplam ve sayı sembolleri testi toplam değerleri kontrol grubunun lehine istatistiksel açıdan anlam taşıyordu. Yani ötimik bipolar hasta grubu, literatüre paralel olarak yürütücü işlevler, sözel akıcılık, bellek fonksiyonlarında sağlıklı kontrollerden daha kötü idi (3, 4, 5).

Tek ilaç ile çok ilaç kullanan hastalar arasındaki eğitim süresi farklılığı ise sınırdaki idi. Bu iki grupta yapılan regresyon analizine göre eğitim süresi etkisi olmaksızın sayı dizisi testi geriye doğru ölçümlerinin 2 grup arasında tek ilaç kullanan hasta grubunun aleyhine olmak üzere hala anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Testler üzerindeki performansı etkileyen diğer bir faktör olan hastalık süresi de 2 grup arasında incelendi. Tek ilaç kullanan hastalarda hastalık süresi daha fazla idi.

Eğitim süresine ek olarak hastalık süresinin de kontrol edildiği regresyon analizinde sayı dizisi testi geriye doğru ölçümlerinin iki grup arasında yine de anlamlı farklılık gösterdiği görüldü. Sayı dizisi testinin geriye doğru kısmı, işleyen belleği ölçmektedir (99,100). Ötimik bipolar hastalarda işleyen belleğin bozulma gösterdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (3, 4, 6). Tiia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, işleyen belleğin şizofreni ve bipolar hastaları için belirleyici bir bilişsel işlev alanı olarak görülebileceğini belirtmiştir (119). Bu çalışmada tek ilaç kullanan hastalarda işleyen bellek işlevlerinin daha kötü olduğu saptandı. Tek ilaç kullanan hastaların %81'i lityum kullanıyordu. Literatürde lityumla ilgili araştırma sonuçları çelişkilidir. Bir çalışma lityum kullanan bipolar hastalarda zayıflamış yakın sözel bellek ölçümlerine rastlandığını bildirirken (10), diğer bir çalışma lityumun bilişsel işlevler üzerindeki onarıcı etkilerini göstermiştir (89). Çalışmada tek ilaç kullanan hastalarda bilişsel testlerde anlamlı olarak daha kötü performans görülmesi, lityumun bozucu etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer bir yandan literatürdeki bir çok araştırma atipik antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki iyileştirici etkilerini gösterir (87, 90, 91). Araştırmada çok

ilaç kullanan grubun %62.9'u atipik antipsikotik ilaç kullanmaktadır. Nörobilişsel testlerde çok ilaç kullanan grubun daha iyi performans göstermesinin bir nedeni de atipik antipsikotik ilaçların yapıcı etkileri olabilir.

Literatürde yer alan daha eski çalışmalarda ilaçların bozucu etkilerinden söz edilirken (87); güncel çalışmaların çoğu ilaçların düzeltici etkilerinin olduğunu göstermektedir (9, 90). Bununla birlikte literatürde bipolar bozuklukta tek ve çok ilaç kullanımına göre bilişsel fonksiyonları karşılaştıran araştırma mevcut değildir. Çalışma bu konuda ilk olması açısından önem taşımaktadır. Araştırmada eğitim ve hastalık süresi değişkeninden bağımsız olarak tek ilaç kullanan hastalarda tek testte daha kötü performans görülmesi, ilaçların iyileşici etkilerini göstermek için yeterli olmasa bile bozucu etki yapmadığını düşündürebilir. Çalışmada ilaç etkisini araştırmak için, çok ilaç kullanan hasta grubu (s = 27) atipik antipsikotik kullanan ve kullanmayan olmak üzere ikiye ayrılmıştır. İki grup arasında anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Her iki kolda az sayıda hasta olması, yine sonuçları etkileyen önemli bir faktördür. Bundan sonra yapılacak benzer çalışmalarda hasta sayısının artırılması bizlere daha güvenilir bulgular sunacaktır.

Psikoz öyküsü olan bipolar hastaların psikoz öyküsü olmayan hastalara göre bilişsel işlevlerde daha kötü performans gösterdikleri araştırmalarda belirtilmiştir (100,109). Çalışmada hastaların geçmişlerinde psikoz olup olmamasının, ilk hastalanma yaşının, toplam epizod sayısının anlamlı bir farklılık yaratmadığı görüldü. Yani bu hasta grubu özelinde psikozun bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkisi açısından karşılaştırılabilecek özellik gösteren bir durum yoktu.

Araştırmanın hastaların klinik özellikleri hakkında veri toplama açısından geriye dönük olması, üzerinde durulması gereken diğer bir etkidir. Özellikle yıllardır hasta olan veya nakli gerçekleşmiş hastalar için doğru ve eksiksiz bilgi toplamanın güçlüğü çalışmanın zayıf tarafını oluşturmaktadır.

## **6. SONUC VE ÖNERİLER**

Bu araştırmada, tek ve çok ilaç kullanan ötimik bipolar hastalardaki bilişsel işlevleri sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırarak incelemek amaçlandı. Çalışmada her iki hasta grubu da yürütücü işlevler, sözel akıcılık, bellek işlevlerini ölçen testlerde daha kötü performans gösterdiler. Bu bulgu, ötimik bipolar hastalarda da bilişsel işlevlerin sağlıklı gönüllülerden daha kötü olduğu görüşünü destekledi.

Tek ve çok ilaç kullanan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarıda, çok ilaç kullanan grupta bilişsel işlevlerin anlamlı düzeyde daha iyi olduğu doğrultusunda sonuçlar elde edildi. Fakat ileri analizlerde bu anlamlılıkta eğitim süresi ile hastalık süresi değişkenlerinin önemli rolü olduğu saptandı. Eğitim süresi ortalaması, çok ilaç kullanan gruptaki hastalarda; hastalık süresi ortalaması ise tek ilaç kullanan gruptaki hastalarda daha yüksek idi. Bu etkenlerin tek ilaç kullanan gruptaki daha kötü performansa yol açıp amadıklarını anlamak için eğitim ve hastalık süresi kontrol altına alınarak tek ve çok ilaç kullanan gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Sayı dizisi testi-geriye doğru ölçümlerinde her koşulda tek ilaç kullanan hasta grubunun çok ilaç kullanan hasta grubundan daha kötü performans gösterdiği saptandı. Her bir gruptaki hasta sayısının artırılması, değişkenlerin nörobilişsel testler üzerindeki etkilerini dışlamak açısından büyük önem taşımaktadır. Araştırmada tek ilaç kullanan grupta 21, çok ilaç kullanan grupta 27 hasta olmasına karşın anlamlı sonuçlar ele edildiği düşünülürse; sayı artırıldığında belki diğer testelerde de anlamlı farklılıkların bulunabileceği bundan sonraki çalışmalar için göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca tek başına lityum alan hasta sayısının arttırılarak yeni kuşak antipsikotik eklenmiş tedavilerle bu grubun karşılaştırılması her iki ilaç grubunun bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini anlama açısından değerli olacaktır.

## **KAYNAKLAR**

1. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226.
2. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F: Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 2-18.
3. Doruk A, Özgen F: Cognitive Functions In Bipolar Disorder. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(29):23-29.
4. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH: Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry* 2005; 186: 32-40.
5. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M: Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-270.
6. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Morena J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224-232.
7. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA: Neurocognitive Effects of Clozapine, Olanzapine, Risperidone and Haloperidol in Patients with Chronic Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1018-1028.

8. Harvey PD, Hassman H, Mao L, Gharabawi GM, Mahmoud RA, Engelhart LM: Cognitive Functioning and Acute Sedative Effects of Risperidone and Quetiapine in Patients With Stable Bipolar I Disorder: A Randomized, Double-Blind Crossover Study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68; 1186-1194.
9. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Manuel Goikolea J , Benabarre A, Comes M, Colom F, Vieta E: Cognitive Functioning in Bipolar Patients. Receiving Lamotrigine Preliminary Results: *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26;178–181.
10. Şenturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, Atbasoglu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord* 2007; 9; 136–144.
11. Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington, DC 2000'den, Çeviri Editörü; Prof.Dr.Ertuğrul Köroğlu. Hekimler Yayın Birliği. Ankara 2001. sayfa:151-174.
12. Jerrell JM, Prewette ED. Outcomes for youths with early-and very-early-onset bipolar I disorder. *The Journal of Behavioral Health Services&Research* 2008; 35:1: 52-59.
13. Yıldız A, Sacs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord* 2003; 74: 197-201.
14. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot M-L, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005; 7: 111–118.
15. Staton D, Volness LJ, Beatty WW. Diagnosis and classification of pediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2008; 105: 205-212.
16. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W ve ark. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and bipolar II: a clinical spectrum or distinct disorders? *Journal of Affective Disorders* 2003; 73: 19-32.

17. Moorhead S, Scott J. Clinical characteristics of familial and non-familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 136–139.
18. Cruz N, Vieta E, Comes M, Haro JM ve ark. Rapid-cycling bipolar I disorder: Course and treatment outcome of a large sample across Europe. *Journal of Psychiatric Research* 2008 (sayfa sayısı belirtilmemiştir).
19. Mackin P, Young AH. Rapid cycling bipolar disorder: historical overview and focus on emerging treatments. *Bipolar Disord* 2004; 6: 523–529.
20. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Minnai GP ve ark. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *Journal of Affective Disorders* 2003; 73: 75-85.
21. Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC ve ark. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *Journal of Affective Disorders* 1998; 50: 109-116.
22. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC ve ark. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:110-119.
23. Goes FS, Sadler B, Toolan J, Zamoiski RD ve ark. Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord* 2007; 9:901-906.
24. Saka MC, Özer S, Uluşahin A. Bipolar bozukluk bir yıllık izlem çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12(4): 283-292.
25. Morgan VA, Mitchell PB, Lablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalance (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7:326-337.
26. Berk M, Dodd S. Bipolar II Disorder:a review. *Bipolar Disord* 2005; 7: 11-21.
27. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorder. *Epilepsia* 2005; 46(4): 8-13.

28. Karamustafalıoğlu N, Tomruk NB, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi (Anatolian Journal of Psychiatry)* 2004; 5: 28-36.
29. Bland RC. Epidemiology of affective disorders: A Review. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 367-377.
30. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, Sagduyu K, Truman CJ, Wisniewski SR, Sachs GS, Cohen LS. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord* 2005; 7: 465–470.
31. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 421–425.
32. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ ve ark. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation *Bipolar Disorders* 2005; 7 (2) : 119–125.
33. Simon GE, Hunkeler E, Fireman B, Lee JY ve ark. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 526–530.
34. Yazıcı O. Bipolar-1 ve Bipolar-2 Bozuklukları. Ed: Köroğlu E, Güleç C, ed. *Psikiyatri Temel Kitabı. 2'nci Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 273.*
35. Ünal A, Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö ve ark. Bipolar bozukluğa eşlik eden eksen I ve eksen II tanıları. *Türkiye'de Psikiyatri (Psychiatry in Türkiye)* 2007; 9: 1.
36. Goldstein BI, Levitt AJ. The specific burden of comorbid anxiety disorders and of substance use disorders in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 67–78.
37. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, Simoneau TL ve ark. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord* 2003; 5: 115–122.



38. Singh JB, Zarate Jr CA. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2006; 8: 696–709.
39. Jerrell JM, Prewette ED. Outcomes for youths with early-and very-early-onset bipolar I disorder. *The Journal of Behavioral Health Services&Research* 2008; 35:1: 52-59.
40. Duffy A, Grof P, Kutcher S, Robertson C ve ark. Measures of attention and hyperactivity symptoms in a high-risk sample of children of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders* 2001; 67: 159-165.
41. 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.
42. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E ve ark. 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. *Journal of Affective Disorders* 2004; 82S: S45-S58.
43. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry. Eighth Edition. LIPPINCOTT WILLIAMS&WILKINS*, 1998; 538-539.
44. Mantere O, Suominen K, Leppamaki S, Valtonen H ve ark. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord* 2004; 6: 395–405.
45. Patel NC, DelBello MP, Strakowski SM. Ethnic differences in symptom presentation of youths with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 95–99.
- 46 . Aboud Z, Sharkey A, Webb M, Kelly A ve ark. Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group. *Bipolar Disord* 2002; 4: 243–248.

47. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül AS. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı? Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15 (3): 183-190.
48. Sayın A, Aslan S. Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi 2005; 16(4):276-283.
49. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 9. Basım. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 296-304.
50. Savaşır I, Batur S, Depresyonun bilişsel davranışçı tedavisi, In: Savaşır I, Soygüt G, Kabakçı E, ed. Bilişsel-Davranışçı Terapiler, 3. basım. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 2003; 22-23.
51. 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.
52. 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.
53. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, Denicoff KD ve ark. 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.
54. Monkul ES, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D ve ark. MRI study of the cerebellum in young bipolar patients. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2008; 32: 613-619.
55. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN ve ark. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. Bipolar Disord 2007; 9: 799-809.

56. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK, Song IC ve ark. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 58: 516–521.
57. Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A ve ark. Voxel - based study of structural changes in first – episode patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61:776 – 781.
58. Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES ve ark. 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.
59. 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.
60. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WDS ve ark. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 237–248.
61. 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.
62. Agarwal N, Bellani M, Perlini C, Rambaldelli G ve ark. Increased fronto-temporal perfusion in bipolar disorder. *Journal Of Affective Disorders* 2008; 18291534.
63. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD ve ark. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 65–74.
64. Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 393–403.

65. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J ve ark. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Society of biological psychiatry* 2000; 48: 147 – 162.
66. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH ve ark. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 570–576.
67. Özerdem A. İki uçlu bozukluğun etiyopatogenezinde çağdaş anlayışımız: klinikten moleküler düzeye sistematik bir yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J* 2006 (henüz yayınlanmamış).
68. Anastasi G, Cutroneo G, Tomasello F, Lucerna S ve ark. In vivo basal ganglia volumetry through application of NURBS models to MR images. *Neuroradiology* 2006; 48: 338-345.
69. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti MA, Mallinger AG ve ark. Anatomical MRI study of basal ganglia in bipolar disorder patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2001; 106: 65-80.
70. Sax KW, Strakowski SM, De Zimmerman MEI, Bello MP ve ark. Frontosubcortical neuroanatomy and the Continuous Performance Test in mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 139-141.
71. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT ve ark. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 602-609.
72. Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ ve ark. basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 687-693.

73. Strakowski SM, Del Bello MP, Sax KW, Zimmerman ME ve ark. brain magnetic resonance imaging of structional abnormalities in bipolar disorder. Archives of General Psychiatry 1999; 56: 254-260.
74. Monkul S, Özerdem A. Bipolar bozuklukta yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları. Türk Psikiyatri Dergisi 2003; 14 (3): 225 – 232.
75. Mills NP, Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2005; 162(8):1530–1532.
76. DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM ve ark. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. Neuropsychopharmacology 1999; 21:63–68.
77. Caetano SC, Silveria CM, Kaur S, Nicoletti M ve ark. Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. Journal of Affective Disorders 2007 sayfa numarası belirtilmemiştir) .
78. Yaşar AS, Monkul ES, Sassi RB, Axelson D ve ark. MRI study of corpus callosum in children and adoleants with bipolar disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging 2006; 146: 83-85.
79. Siedman SN. Duygudurum bozukluklarının psikonöroendokrinolojisi. Ed: Oral T. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. İlk Baskı. İstanbul: Sigma Publishing, 2007; 118-122.
80. Doksat K, Savrun M. Duygudurum bozukluklarının pato-fizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-1. Yeni Symposium 2002; 40(3): 90-99.
81. Bilici M. Depresif bozukluklarda hipotalamik-pitiüter-tiroid eksen. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8(2): 54-58.

82. Watson S, Mackin P. HPA axis function in mood disorders. *Pathophysiological basis of mood disorders* 2006; 5:166-170.
83. McCabe S. Advances in the pharmacological treatment of bipolar affective disorders. *Perspectives in Psychiatric Care* 2003; 39:3:95-103.
84. Vahip S. Duygudurum Dengeliyiciler: Lityum, Karbamazepin, Valproat ve Lamotrijin. In: Köroğlu E, Güleç C, ed. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2'nci Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 676, 677, 679.
85. Danacı AE. Antipsikotik İlaçlar. In: Köroğlu E, Güleç C, ed. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2'nci Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 649-652.
86. Tunca Z, Monkul S. Antidepresan İlaçlar. In: Köroğlu E, Güleç C, ed. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2'nci Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 658.
87. Osuji IJ, Cullum CM. Cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2005; 28:427- 441.
88. Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, Goodwin FK ve ark. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1483-90.
89. Yücel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K ve ark. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology* 2007; 195: 357-367.
90. MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5: 53-61.

91. Reinares M, Martinez-Aran A, Colom F, Benabarre A ve ark. Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients. *Actas Esp. Psiquiatr* 2000; 28: 231-238.
92. Harmer C, Bhagwagar Z, Cowen P, Goodwin G. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2002; 163: 106–110.
93. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H ve ark. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321–327.
94. Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen G, Wang J ve ark. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 260–265.
95. Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Ed:Gürvit İH. İkinci Baskı. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2004; 39,54,181,265.
96. Ünal S. Bipolar-1 ve Bipolar-2 Bozuklukları. In: Köroğlu E, Güleç C, ed. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2'nci Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 9-11.
- 97 .Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus. *T Klin J Med Sci* 2001; 21:427-430.
98. Ertuğrul A, Rezaki M. Prefrontal korteks ve şizofreni. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:118-127.
99. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U ve ark. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2006; 93: 105-115.

100. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry* 2006; 30: 1097-1102.
101. Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM ve ark. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorderbut not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57:183-187.
102. Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1586-1590.
103. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE ve ark. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 58–62.
104. Glahn DC, Bearden CE, Caetano S, Fonseca M ve ark. Declarative memory impairment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 546–554.
105. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 1999; 175: 246-251.
106. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorders: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150.
107. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disorder* 2004: 6; 540-549.
108. Lebowitz BK, Shear PK, Steed MA, Strakowski SM. Stability of estimated IQ across mood state in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 81-84.



109. Torrent C, Martinez-Aran A, Aman B, Daban C ve ark. Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic and healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116:453-460.
110. Karadağ F, Oral T, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13(2):107-114.
111. Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu’nun Güvenirlik ve Geçerliliği. *Psychiatry in Türkiye* 2006; 8:1: 19-21.
112. Açıkgöz DG (1995) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
113. Umaç A (1997) Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
114. Spreen O, Strauss E (1998) A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 2. baskı University Press, New York.
115. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L ve ark: Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlilik. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999; 2: 75-88.
116. Anıl EA, Kıvırcık BB, Batur S ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol* 2003; 17: 159-169.

117. Mesulam MM. Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. *Principles of Behavioral Neurology (CNS)*, Philadelphia 1985; 71-123.
118. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1635-1640.
119. Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D ve ark. Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 930-936.