

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOFRENİ HASTALARINDA YÜRÜTÜCÜ
İŞLEVLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İsmet KAYGISIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nuray ATASOY**

**ZONGULDAK
2014**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : "Bipolar bozukluk ve Şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerin karşılaştırılması"

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. İsmet KAYGISIZ

Tez Savunma Tarihi : 17/09/2014

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Nuray ATASOY

Prof.Dr. Nuray ATASOY

Jüri Başkanı
Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi Psikiyatri Hastanesi
Prof. Dr. Nuray ATASOY
Psikiyatri A.B.D.
Dip. Tes. No.: 68923

Prof.Dr. Numan KONUK

CTR, Psikiyatri ABD.
Prof.Dr. Numan KONUK
Dip. Tes. No: 54266-77962
Psikiyatri Uzmanı

Doç. Dr. Levent ATİK

UYGUNDUR
17/09/2014
Prof. Dr. Selçuk KESER
Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana verdikleri emekleri için, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nuray ATASOY'a, Sayın Doç. Dr. Levent ATİK'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Özge SARAÇLI'ya ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer ŞENORMANCI'ya,

Tezimin düzeltmelerindeki desteğinden dolayı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nuray ATASOY'a,

Asistanlık günlerime başladığım ilk günden son güne kadar bana her konuda bir çok şey öğreten ablam, hocam Yrd. Doç. Dr. Özge SARAÇLI'ya

Psikiyatri asistanlığımı seçmemde büyük katkısı ve tanıdığım en iyi psikiyatri uzmanı olan sayın Mehmet GÜDÜK'e

Bülent Ecevit Üniversitesi Psikiyatri Servisinde çalışan asistan arkadaşlarıma ve personeliimize,

Hiç anlamadığım istatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Fürüzan KÖKTÜRK ve sayın Öğretim Görevlisi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Tezimin araştırma, planlama, istatistik ve değerlendirme dahil her aşamasında özverili yardımlarından dolayı canım eşim Nuriye ÖZER KAYGISIZ'a,

Uzun ve zor yolumda sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen, baskılarıyla tezimin daha da uzamasına engel olan, maddi ve manevi her alanda hiç bir zaman beni yalnız bırakmayan, her zaman yanımda olan sevgili annem, ablam, babam, kardeşlerim İsmail ve Mikail ÇALIŞKAN'a tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İsmet KAYGISIZ
Zonguldak, 2014

ÖZET

İsmet Kaygısız. Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerin karşılaştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Tezi. Zonguldak, 2014.

Bipolar bozukluğun ötimik dönemi ve stabil dönemdeki şizofreni hastalarının yürütücü işlev bozukluğunun kalıcı olduğunu bildiren kanıtlar daha önce yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda manik dönem sayısı ve psikotik bulgulu dönem öyküsünün olması bipolar bozuklukta; erken başlangıç ve negatif belirtilerin fazla olması da şizofreni hastalarında yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın birincil amacı ötimik bipolar bozukluk ve stabil dönem şizofreni hastalarının yürütücü işlevler açısından karşılaştırıldığında aralarında fark olup olmadığı, hastalarda görülebilecek yürütücü işlev bozukluklarının hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ile ilişkisi olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Hasta grubu DSM V kriterlerine göre tanı almış 54 ötimik bipolar ve 54 stabil şizofreni hastasından oluştu, bipolar bozukluk hastalarının 47'si bipolar I, 7'si bipolar II tanılyken, şizofreni hastalarının 45'i rezidüel, 9'u paranoid alt tipteydi. Yürütücü işlevleri değerlendirmede kullanılan Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi her iki hasta grubuna uygulandı. Her iki hasta grubu yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından birbirine benzer bulundu. Bipolar bozukluk ve şizofreni hastaları yürütücü işlevler bakımından birbirine benzer bulundu. Her iki hasta grubu arasında klinik değişkenler ile yürütücü işlev bozukluğu açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bulgularımız bipolar bozukluk (manik dönem) ve akut psikotik dönemdeki şizofreni hastalarının değerlendirildiği çalışmalarla uyumlu bulunurken, ötimik dönemdeki bipolar bozukluk ve stabil dönemdeki şizofreni hastaların yürütücü işlevlerinin karşılaştırıldığı çalışmaların pek azıyla uyumlu bulundu. Çalışmamızda her iki hasta grubunda yürütücü işlevlerin benzer bulunması, eğitim düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmamasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Daha geniş hasta ve kontrol gruplarıyla oluşturulacak uzun süreli izlem çalışmaları bu konuya açıklık getirilmesinde faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Şizofreni, Yürütücü İşlevler

ABSTRACT

İsmet Kaygısız. Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerin karşılaştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Tezi. Zonguldak, 2014.

Executive dysfunction in patients with euthymic bipolar disorder and schizophrenia in stable period stating that the evidence has been shown in many studies done before. In these studies, the number of manic episodes and a history of episodes with psychotic features were found to be associated with executive dysfunction in bipolar disorder; whereas negative symptoms and early onset were more associated in patients with schizophrenia has been reported.

The primary objective of our study was to determine whether difference between euthymic bipolar disorder and schizophrenia in stable period in terms of executive functions and assess whether the relationship between executive dysfunction seen in patients with the age of onset, duration of illness, number of hospitalizations.

Patient groups consisted of 54 euthymic bipolar and 54 schizophrenia patients with stable period, were diagnosed according to the criteria of DSM V. Forty seven of the bipolar patients were bipolar I, 7 were bipolar II whereas 45 of the patients with schizophrenia were residual and 9 were paranoid subtype. Wisconsin Card Sorting Test and Stroop Test were administered to both patient groups to assess the executive function. Both patient groups were similar in terms of age, sex and years of education. Bipolar disorder and schizophrenia patients were similar in terms of executive functions. There was no significant relationship between the two patient groups in terms of clinical variables and executive dysfunction. Our findings were consistent with the studies that evaluated of bipolar disorder (manic episode) and schizophrenia in acute psychotic episodes whereas few of the studies were found to be compatible with our findings including euthymic bipolar disorder and schizophrenia in stable period. In our study, we found both groups had similar executive functions. It may due to the lack of significant differences between the level of education. The long-term follow-up studies are needed to assess with larger patient and control groups in bringing clarity to this issue.

Key Words: Bipolar Disorder, Schizophrenia, Executive Functions

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizofreni.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Şizofreni hastalarında klinik özellikler.....	10
2.1.5. Tanı.....	11
2.1.6. Gidiş ve sonlanım.....	12
2.2. Bipolar Bozukluk.....	13
2.2.1. Tanım.....	13
2.2.2. Tarihçe.....	13
2.2.3. Epidemiyoloji.....	15
2.2.4. Etiyoloji.....	15
2.2.5. Tanı.....	19
2.2.6. Gidiş ve sonlanım.....	22
2.3. Yürütücü İşlevler.....	24
2.3.1. Şizofrenide yürütücü işlevler.....	28
2.3.2. Bipolar bozuklukta yürütücü işlevler.....	28
2.3.3. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan psikometrik testler.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Örneklem ve Kontrol Grubu.....	31
3.2. Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Tanılı Bireylerde Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Ölçütleri.....	31

3.2.1. Bipolar bozukluk ve Şizofreni grubu çalışmaya dahil edilme ölçütleri...	31
3.2.2. Bipolar bozukluk ve şizofreni grubu çalışmadan dışlama ölçütleri.....	31
3.3. Değerlendirme Araçları.....	32
3.3.1. Hasta veri formu.....	32
3.3.2. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, HDDÖ (hamilton depression rating scale, HDRS)	32
3.3.3. Young mani derecelendirme ölçeği, YMDÖ (young mani rating scale, YMRS).....	32
3.3.4. Wisconsin kart eşleme testi, WKET (wisconsin card sorting test, WCST)	33
3.3.5. Stroop testi (stroop color word test, SCWT).....	34
3.4. Uygulamalar	35
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	37
4.2. Klinik Değişkenler	38
4.3. Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Hastalarının İlaç Kullanımlarına Göre Dağılımı	38
4.4. Yürütücü İşlevler Açısından Bipolar Hastaların Şizofreni Grubu ile Karşılaştırılması	39
4.5. Ölçek Puanları İle Yürütücü Puanlarının Karşılaştırılması.....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
6. KAYNAKLAR	46
7. EKLER.....	57
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	57
Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	58
Ek 3. Sosyodemografik Bilgi Formu	59
Ek 4. Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	61
Ek 5. Stroop Testi Tbag Formu Kayıt Formu	62
Ek 6. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği	63
Ek 7. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	64
Ek 8. SAPS/PBDÖ Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği	66
Ek 9. SANS/NBDÖ Negaif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-OH-IAA	: 5-hidroksi-indol-asetik asid
ACC	: Anterior cingulate cortex
Bcl 2	: B-cell lymphoma 2
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPB	: Bipolar bozukluk
COMT	: Catechol-O-methyltransferase
DAT1	: Dopamin taşıyıcı geni
DISC1	: Disrupted-In-Schizophrenia 1
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERK-MAP	: Mitogen activated protein-kinaz
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GAT1	: GABA membran taşıyıcısı 1
GRM 3	: Metabotropic Glutamate Receptor 3
GSK 3b	: Glycogen synthase kinase 3b
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamopituitar Aks
LSD	: D-lysergic acid diethylamide
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol
mRNA	: Messenger ribonucleic asid
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NE	: Norepinefrin
NRXN1	: Neuroxin 1
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
OFK	: Orbito frontal korteks
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFK	: Prefrontal korteks
REM	: Rapid eye movements
RGS4	: Regulator of G-protein signaling 4
RNA	: Ribonucleic asid

SANS	: Negatif semptomları değerlendirme ölçeği
SAPS	: Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği
SCWT	: Stroop Color Word Test
SDA	: Serotonin dopamin antagonisti
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
TBAG	: Temel Bilimler Araştırma Grubu
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
WCST	: Wisconsin Card Sorting Test
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Stroop testi görevleri	34
Tablo 2. Şizofreni ve bipolar hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 3. Şizofreni ve bipolar hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının WKET puanlarının karşılaştırılması	39
Tablo 5. Bipolar bozukluk ve şizofreni gruplarının Stroop testi puanlarının karşılaştırılması	39
Tablo 6. Şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerin saps ve sans ölçek puanları ile ilişkisi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni sıklıkla adolesan ya da erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan, genellikle yaşam boyu süren, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan kronik bir hastalıktır. Hastalığın temel semptomları: halüsinasyonlar, hezeyanlar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulmadır. [1] Bipolar bozukluk ise belli bir düzene bağlı olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) dönemlerle ve dönem aralarında kişinin, bazen eşik altı belirtiler sergilediği, bazen de hiçbir belirtinin bulunmadığı “sağlıklı” dönemlerle giden kronik seyirli bir hastalıktır [2]. Kraepelin şizofreniyi (dementia precox) işlevsellik kaybının sürekli olduğu ve yıkımla seyreden ilerleyici bir bozukluk, bipolar bozukluğu (manik depresif hastalık) sadece hastalık dönemlerinde işlevsellik kaybına yol açan döngüsel bir hastalık olarak tanımlamıştır.

1950’lerde şizofrenik hastaların soyut tutum sergileyebilme yetilerini yitirdikleri ve somut düşündükleri fark edilmiştir [3]. Bu hastalarda entelektüel ve bilişsel işlevlerdeki yıkıma ek olarak yürütücü işlevlerde de belirgin bozulma olduğu gösterilmiştir [4]. Yürütücü işlevlerdeki yetersizlik baskın negatif semptomatoloji ile ilişkili bulunmuştur [5,6]. Bilişsel yeteneklerle işlevsel durum arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar temel kişisel bakım, sosyal yetenekler, toplumsal ve mesleki yeterlilik ile ilişkili eksikliklerin en önemli belirleyicisinin yürütücü işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir [7]. Hem şizofreni, hem de bipolar hastaların yürütücü işlevlerinde sorunlar olmasına karşın, bipolar hastaların yürütücü işlevlerdeki performansları daha iyi bulunmuştur [8]; ancak, son veriler, yürütücü işlevlerdeki bozukluğun tanıdan çok belirti yapısından kaynaklandığını göstermektedir [9]. Kravariti ve ark. yürütücü işlevler açısından şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları arasında farklılık olmadığını, desorganize şizofrenilerin negatif belirtili şizofrenilere göre ve manik hastaların depresif hastalara göre daha kötü performans gösterdiklerini ileri sürmüştür. [10] Manik, deprese ve ötimik bipolar hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yürütücü işlevler açısından kötü performans göstermektedirler. Bu kötü performans, stabil döneminde dahi, hastaların günlük işlevlerini olumsuz etkilemektedir [10, 11].

Bu çalışmanın birincil amacı; ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastaların stabil dönemdeki şizofreni hasta grubuna göre yürütücü işlev bozukluklarının olup olmadığı, hastalarda görülebilecek yürütücü işlev bozukluklarının klinik değişkenler olan hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, toplam dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Şizofreni sıklıkla adolesan ya da erişkinliğin erken döneminde ortaya çıkan, genellikle yaşam boyu süren, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan kronik bir hastalıktır. Hastalığın temel semptomları: halusinasyonlar, hezeyanlar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulmadır.

Şizofreni kelimesi, Yunanca ayırık veya bölünmüş anlamına gelen “şizo” ve akıl anlamına gelen “frenos” sözcüklerinin birleşiminden gelir. Anlatılmak istenen, kişinin iki kişilikli olması değil, aynı anda iki farklı gerçekliğe inanmasıdır. “Gerçek gerçeklik” normal, sıradan bir insanın algılamasına denk düşerken, “ikinci gerçeklik” sağlıklı bir insanın anlayamayacağı, çoğu kez belli bir sisteme dayalı bir gerçekliktir. [1]

2.1.1. Tarihçe

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinler M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. M.S. birinci ve ikinci yüzyıllarda, Eski Yunanda, büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevler ve kişilikte yıkımla giden ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır. 17. yüzyılda Willis’in, 18. yüzyılda Pinel’in bu hastalığı az çok tanıdıklarına ilişkin yazıları vardır [2].

“Dementia Praecox” (erken bunama) deyimini ilk olarak Morel, 1860’da kullanmıştır. Hecker 1871’de “hebefreni”yi ve Kahlbaum 1874’de “katatoni”yi tanımladıktan sonra, Kraepelin 1896’da bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek tümünü “dementia praecox” tanısı altında toplamıştır [2]. Kraepelin’in bir başka önemli katkısı, pozitif-negatif belirti ayrımının kavramsal çerçevesini hazırlamış olmasıdır.

1911 yılında ise Eugen Bleuler şizofreni kavramını ilk olarak ortaya atmıştır. Bleuler, Kraepelin’in sandığı gibi hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını göstermiştir. Bu hastalıkta kişinin ruhsal

hayatındaki yarılmaya (schisme) önem vererek “schizofrenia” yani zihin bölünmesi, yarılmayı adını önermiştir [3]. Bleuler, şizofrenide dört belirtinin temel semptom olduğunu belirtmiştir. Bunlar 4A belirtisi olarak bilinen; otizm, ambivalans, çağrışımlarda bozukluk ve afektif bozulmadır [4].

Freud ise şizofreniyi, “birincil özseverlik (narsisizm)” dönemine gerileme sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablo olarak ele almıştır. Psikanalistler, şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, bir ego zayıflığının ve birincil narsisistik duruma kolayca gerileyebilme eğiliminin olduğunu kabul etmektedir. Böyle bir zeminde çevre ilişkilerinde küçük büyük incinmelerin bu gerileme eğilimini kamçıladığı düşünülmektedir [5].

1930'lara gelindiğinde Kurt Schneider şizofreni için patognomonik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlanmıştır. Bunlar: tartışan, yorum yapan, emir veren işitsel halüsinasyonlar, somatik halüsinasyonlar, düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu yaşantısıdır [6]. Schneider, ikincil sıra belirtilerle de tanı konulabileceğini öne sürmüştür [7].

1970'lerde Strauss, şizofreni semptomlarının pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve ilişkilendirme bozuklukları olarak üç spesifik semptom kümesinde toplandığını bildirmiştir. Carpenter bu üç semptom alanını psikotik semptomlar, bilişsel semptomlar ve negatif semptomlar olarak sınıflamıştır [8].

1980'li yıllara gelindiğinde iki önemli gelişme olmuştur. Bunlardan ilki, DSM-III'ün yayımlanması ve Amerikan psikiyatrisinde rakipsiz bir egemenliğe sahip olan Bleulerci yaklaşımın yerini Kraepelinci yaklaşıma bırakması olurken, ikinci önemli gelişme, İngiliz psikiyatrist Timothy Crow'un pozitif ve negatif belirtilerden oluşan iki farklı şizofreni alt tipi olduğunu ileri sürmesidir. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV, tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni dünya popülasyonun %1'ini etikeleyen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur [9]. Yapılan metaanaliz çalışmalarında şizofreninin nokta yaygınlığı % 0.06-1.7 arasında bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre ise şizofreninin bir yıllık sıklığı binde 0.07 ile 0.14 arasında değişmektedir.

Şizofreninin, tüm toplum ve coğrafi alanlarda görüldüğü, insidans ve prevalans oranlarının dünyanın her yerinde yaklaşık olarak birbirine eşit olduğu bildirilmiştir [10]. Şizofreni insidansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek olup erkek kadın oranı 1.4 olarak bildirilmektedir [9]. En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25 iken, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Erkek şizofreni hastalarının yarısından çoğu, kadın şizofreni hastalarının ise üçte biri ilk kez 25 yaşından önce bir psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır [3].

Sosyoekonomik durum yönünden prevalanslar karşılaştırıldığında; şizofreninin sosyoekonomik durumu düşük olanlarda beş kat fazla görüldüğü belirtilmektedir [11]. Şizofreni hastalarında hiç evlenmemiş olmak, sık boşanmak ve ayrı yaşama oranları artmış olarak gözlenmektedir. Yapılan izlem çalışmaları bekar olmanın şizofreni gelişimiyle erkeklerde 12-50 kat, kadınlarda ise 3-15 kat daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Şizofreni hastalarında mortalite normal popülasyona göre yüksek olup, 2007 yılında yapılan sistematik bir gözden geçirmede şizofreni hastalarında genel popülasyona göre mortalite oranı 2,58 olarak bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenleri intihar, kazalar ve kardiovasküler hastalıklardır [12].

2.1.3. Etiyoloji

Şizofreni araştırmalarında büyük ilerlemelere rağmen hastalık için spesifik etiyolojik faktörler veya patogenik süreçler kesin olarak tanımlanamamıştır [13]. Geçmişten bu yana gelen süreçte genel eğilim, etyolojiyi 'organik' ve 'psikososyal' olmak üzere iki ana kümede toplamaktır. Fakat; son 20-30 yıl içinde bakış açısı hastalığın, beynin gelişimsel bir bozukluğu olduğu yönünde değişmiştir. Bu bozukluğun en önemli nedeni kalıtsal yatkınlıkla açıklansa da, bunun tek başına yeterli olmadığı, hastalığın

ortaya çıkışında çevresel ve psikolojik faktörlerin eşlik etmesi gerektiği düşünülmektedir [14].

2.1.3.1. Genetik etkenler

Genetik çalışmalar, şizofreninin geçişinde genetik bir komponent olduğunu şiddetle öne sürmektedir. Genel olarak kabul gören model ise 'poligenik yatkınlık'tır [15]. Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen veriler, 1q 21-22, 6p 22-24, 6p 21-22, 8p 21-22, 10p 11-15, 13q 14-32, 15q 13-15, ve 22q 11-13 bağlanma bölgelerinin şizofreniyle yakın ilişkili olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bu kromozomal bölgelerin ileri analizleri sonucu alfa -7- nikotinik reseptör, DISC-1, GRM-3, dysbindin, COMT, NRXN1, RGS4 gibi özgül aday genlerin tanımlanmasına yol açmıştır; ancak bu kromozom bölgelerindeki genlerin, ürettikleri proteinlerin şizofreni patofizyolojisini nasıl oluşturdukları halen gizemini korumaktadır [14].

Genetik yatkınlığın oluşturduğu riske dair çalışmalarda monozigot ikizlerde hastalık konkordansı % 33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde % 8-28 arasında tespit edilmiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında şizofreni gelişme riski, normal kişilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinin de şizofreni hastalığına sahip olması durumunda, çocuklarda şizofreni gelişme riski % 40 daha yüksektir [11].

2.1.3.2. Çevresel etkenler

Risk etkenleri çalışmaları, şizofreni gelişmesinden sorumlu olabilecek çevresel etkenleri de tanımlamıştır. Bu çevresel etkenler; hamilelik ve doğumsal komplikasyonlar, hamilelik sırasında influenza epidemisine veya açlığa maruz kalma, Rhesus (Rh) faktör uyumsuzluğu ve kış doğumlarının fazlalığıdır. Influenza epidemisi için ikinci trimesterde maruziyetin, maternal enfeksiyon sonrasında anne, plasenta ve fetüs tarafından üretilen ve sinaps gelişimi ile programlı hücre ölümünde rol oynayan sitokinlerin nörotoksitesinin zararlı etkilerinden bahsedilmektedir [9]. Bunlardan başka anneyle ilgili etkenler arasında multiparite, gebelikte alkol ve madde kullanımı, preeklampsi ve Toksoplazma Gondi enfeksiyonu gibi faktörler, risk faktörleri arasında sayılmaktadır [14, 16]. Anne karnındaki bebeğin hipoksi,

asfiksi, toksemi gibi olağan dışı perinatal komplikasyonlara maruziyeti de hastalık riskini artırıyor gibi görünmektedir [14].

2.1.3.3. Nörogelişimsel teoriler

Nörogelişimsel varsayıma göre, şizofreni beynin gelişimi sırasında oluşmaya başlayan bir hastalıktır. Bu konuda özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara sebep olan “anormal beyin gelişimi” ne vurgu yapılmaktadır [17]. Gerek doğum öncesi gerekse doğum sonrası beynin nörogelişimsel sürecindeki anormallik ve defektlerin, belli bir sessiz dönem geçtikten sonra, ergenlik ya da genç erişkinlik yaşlarında dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi ya da prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu arttırması gibi patolojik nöronal olayları harekete geçirerek şizofrenik bir sendromun ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir [14, 17].

Gebelikte nörogenezis sırasında genç nöron adacıkları, korteksi oluşturmak üzere içten dışa doğru göç ederler. Bu göç esnasında nöron tabakaları yeni katmanlar oluştururlar. Katmanlardaki nöronlar birbirleriyle sinaptik bağlantılar kurarak “nöronal devreler” meydana getirirler. Şizofreni hastalarında, özellikle prefrontal korteksin oluşumunda göç sırasında bir yetersizlik olduğu ve bu nedenle kortikal bölgeye ulaşamayan nöronların, daha derin katmanlarda birikip yoğunlaştığı ya da asıl yerlerinin çok yakınlarında komşu nöronlarla gerekli ilişkiyi gerçekleştiremeyen yetersiz bağlantılar kurdukları öne sürülmektedir. Bu nedenle ektopik gri cevher dokusu şizofreni hastalarında daha fazla tespit edilmektedir [11].

Doğum öncesi ya da doğum sonrası beynin nörogelişimsel sürecindeki defektlerin, belli bir sessiz dönemden sonra, prefrontal kortekste zarar görmüş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu arttırması gibi ya da ergenlik ve genç erişkinlik yaşlarında dopamine aşırı duyarlılık gelişmesinin, patolojik nöronal olayları harekete geçirerek şizofrenik bir sendromun ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir. Şizofrenide nörogelişimsel anormalliğin ne zaman başladığı sorusu halen araştırılmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak bazı nörogelişimsel modeller ileri sürülmüştür. Erken nörogelişimsel modellerde, erken yaşlarda varolan lezyonların yaşamın daha ileri dönemlerinde ortaya çıkan normal nörogelişimsel

olaylarla etkileşime girdiği ileri sürülür. Geç nörogelişimsel model olarak isimlendirilen alternatif bir modelde ise şizofreninin, postnatal gelişim boyunca ortaya çıkan serebral kortekste normal matürasyon sürecindeki bir sapmadan kaynaklandığı varsayılır. Yaşamın ilk yıllarında aşırı sinaptik üretimi, bilişsel gelişim için gerekli beyin bölgelerindeki nöronların sinaptik eliminasyonu (budanma) takip eder. Bu süreçte anormal olarak çok fazla, çok az bulunan ya da yanlış sinapslar elimine edilmektedir. Sonuç olarak sinaptik budanmadaki anormallik sonucu şizofreni ortaya çıktığı düşünülmektedir [17].

2.1.3.4. Nörodejeneratif teori

Nörodejeneratif kuram, gelişimsel evrelerde herhangi bir sorun olmaksızın, sonradan nöronal dejenerasyona bağlı hastalığın ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Kuram, hastalığın seyri sırasında nöron fonksiyonlarında progresif kayba yol açan, bir nörodejeneratif sürecin devam ettiğini iddia eder. Hastalığın genellikle ileri (yetişkin) yaşlarda ortaya çıkması ise yaşlı nöronların bu bozuklukların dejenerasyonuna daha duyarlı olduğuna bağlanmaktadır. Yapılan görüntüleme çalışmalarında şizofreninin başlangıcı ile 4 sene sonraki bulgular karşılaştırılmış ve frontotemporal kortikal gri cevher azalma ya da lateral ventriküllerde genişleme gibi bazı anormalliklerin zamanla arttığı bildirilmiş ve bu bulgular şizofreninin progresif ilerleyen bir süreç olduğu şeklinde yorumlanmıştır [18].

Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde; arasında bağlantıların olduğu gösterilen nörobiyolojik modellerin bulunması, nörodejeneratif hipotezden ziyade nörogelişimsel modelin şizofreni kliniğine daha uygun olduğu görüşünün ağırlık kazanmasına neden olmuştur. Nörodejeneratif sürecin aleyhine olan en önemli bulgu ise dejenerasyonun önemli bir ifadesi olan gliozisin şizofreni hastalarının beyinlerinde saptanmamasıdır [19].

2.1.3.5. Nörotransmitterlerle ilgili teoriler

I. Dopamin

Dopamin hipotezinin en basit anlatımına göre şizofreni; aşırı dopaminerjik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu teori üç gözleme dayanmaktadır: I).

Birçok antipsikotik ilacın etkisi ve gücü, dopamin (D2) reseptörlerine antagonist etki edebilme yetenekleriyle paralellik gösterir. II). Dopaminerjik bir madde olan amfetamin paranoid özellikleri ön planda olan bir psikotik tabloya yol açabilir. III) Şizofreni hastalarının ölüm ardı (*post-mortem*) ve PET incelemelerinde beyinde DA₂ benzeri reseptörlerin yoğunluğunda artma olduğu gösterilmiştir [13].

II. Serotonin

Kuvvetli serotonin ilişkili aktiviteye sahip serotonin dopamin antagonisti (SDA) ilaçlarla (klozapin, risperidon, sertindol) ilgili gözlemlerden sonra serotonin, şizofreni araştırmalarında dikkatleri üzerinde toplamıştır. Özellikle 5-HT₂ reseptöründeki antagonizmanın psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve D2 antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır [20, 21]. Bunlara ek olarak halüsinogen bir madde olan LSD'nin (D-lysergic acid diethylamide) serotonin ile benzerliği bu nörotransmitterin de şizofreni patofizyolojisinde önemli olduğunu desteklemektedir. Serotoninin, şizofreni ve tedavisindeki rolünün dopamin sisteminin etkinliğini düzenlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [22].

III. Noradrenalin

Dopaminerjik ve noradrenerjik aktivite arasındaki ilişkinin açık olmamasına karşın, noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin hastayı sıklıkla relaps için yatkın hale getirdiği, bu nedenle noradrenerjik sistemin dopaminerjik aktiviteyi düzenlediği öne sürülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda paranoid şizofrenide noradrenalin sinyal iletiminin arttığı bulunmuş olup etyolojide önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Şizofreni hastalarının bir kısmının beyin ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminin çoğaldığı bildirilmiştir [3, 23].

IV. Gama Amino Butirik Asit

Şizofreni hastalarında, normal kontrollere göre GABA membran taşıyıcısı-1 (GAT1)'na ve bir GABA sentezleyici enzim olan glutamat dekarboksilaz-67 (GAD 67)'ye ait mRNA'nın, parvalbumin içeren pek çok GABA hücresinde belirgin düzeyde azalmış olduğu saptanmıştır. Parvalbumin içeren hızlı etkili GABA

nöronlarının çalışma belleği fonksiyonu için önemli olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle saptanan bu farklılıklar şizofrenide rastlanılan çalışma belleği zaafıyla uyumlu olarak dorsolateral prefrontal korteks yolağındaki değişikliklerin bir yansıması olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, inhibitör GABA' erjik nöron kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açmaktadır [24, 25].

V. Glutamat

Bilindiği gibi amino asit yapısında olan bu molekül, beyindeki uyarıcı sinapsların % 90 kadarında bulunur. Son zamanlarda NMDA reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri gibi glutamata özgül reseptörlerinin şizofreni fizyopatolojisinde önemli bir role sahip oldukları ve farmakoterapide önemli hedefler olabilecekleri yolunda yayınlar yapılmaktadır. Şizofrenide özellikle negatif belirtilerin glutamat hipofonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim dopaminerjik etkisi belirgin olan ilaçların negatif belirtiler üzerine etkileri sınırlıdır [26, 27].

2.1.4. Şizofreni hastalarında klinik özellikler

Şizofrenide hastalık çok farklı şekillerde başlayabilir, hastalık bazen sinsi biçimde başlar ve hasta eve kapanmaya, çeşitli bahanelerle okula ya da işe gitmemeye başlar, bazılarında kendi kendine konuşma, gülme, odasına kapanıp saatlerce mastürbasyon yapma, yıkanmama vb. acayip davranışlar izlenebilir. Bazı hastalarda somatik ve hipokondriak uğraşlar, bazı hastalarda ise şüpheler, etkilenme ve izlenme hezeyanları görülebilir [11].

Şizofreni hastalarının öyküsü incelendiğinde şizoid ya da şizotipal kişilik özellikleri gösterdikleri, sessiz, içe dönük ve edilgen oldukları öğrenilir. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ya çok az arkadaşları vardır ya da hiç arkadaşları yoktur. Faktör analizine dayanan geniş kapsamlı çalışmalar şizofrenide üç ayrı semptom kümesi tanımlamışlardır [11]:

-Pozitif belirtiler; hezeyanlar, hallüsinasyonlar ve yapısal düşünce bozukluğu ile karakterizedir. Hezeyanlar çoğunlukla paranoid veya bizar doğada olmakla

birlikte diğer hezeyan tipleri görülebilir. Hallüsinasyonlar çoğunlukla işitsel olmakla birlikte diğer duyu alanlarına uyan hallüsinasyonlar da görülür.

-Dezorganizasyon; çağrışımlarda çözülme, enkoherans, uygunsuz duygulanım ve düşüncede fakirleşmeyi kapsar.

-Negatif belirtiler; duygulanımda sığlaşma, spontanlığın kaybı, irade azlığı, enerji düzeyinde düşme ve zevk alamamayı içerir.

2.1.5. Tanı

DSM V'e göre şizofreni tanı kriterleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), [28] ya da [28] olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Darmadağın konuşma
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
5. Silik (negatif) belirtiler

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır.

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidü) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri

sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütlerinde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle kendini gösterebilir [29].

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

2.1.6. Gidiş ve sonlanım

Hastalığın gidişi genelde alevlenmeler ve kısmi remisyonlar şeklindedir. Birden fazla atağı olan hastalarda ilaç kesilmesinden sonra 1-2 yıl içinde % 76 oranında nüks olduğu bildirilmiştir. Sürekli ilaç alanlarda aralıklı ilaç alanlara göre relaps hızı yarı yarıya azalmaktadır. Antipsikotik ilaçların kesilmesi ilk beş yıldaki relaps hızını beş kat artırmaktadır.

Şizofreni prognozu büyük ölçüde çeşitlilik gösterir. Bir hastanın ilk psikotik döneminden sonra nasıl bir seyir izleyeceğini kestirmek bugünkü bilgilerimizle olanaklı değildir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda hastalığın gidiş ve sonlanış belirteçleri daha net belirlenmiştir:

- Başlangıç akut bir biçimde gelişir, hastalık geç ortaya çıkarsa ve çevresel stres etkenlerinin yeri fazla ise gidiş daha iyidir.
- Hastalık öncesinde toplum, iş ve cinsel yaşama göreceli olarak iyi uyum sağlamış olanlarda gidiş ve sonlanış daha iyidir.

- Ailenin hastalığı ve hastayı kabullenışı, tedavi ekibiyle işbirliği ve düşük duygu dışavurumu gidişe olumlu katkıda bulunur.
- Gelişmekte olan ülkelerde ve kırsal bölgelerde şizofreni prognozu, gelişmiş ülkelere ve kentsel alanlara göre daha iyi bulunmuştur.
- Hastanın evli oluşu iyi prognoz göstergesidir.
- Hastalık belirtileri arasında konfüzyon, pozitif bulgular ve duygusal öğelerin varlığı; hastanın düşünce ve algı bozukluğu gibi belirtilerden rahatsız olması ve tedavide işbirliği ve uyumu iyi gidiş belirteçleridir.
- Kadın şizofreni hastalarına göre erkek şizofreni hastalarında hastalığın kısa ve orta dönem seyri daha kötüdür.
- Hastalık öncesi kişiliğin şizoid veya şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkışı daha kötü bir prognoz düşündürür.
- Hastaneye yatış sayısının çok ve sürelerinin uzun olduğu, remisyon halinin kısa sürdüğü oranda kötü prognozdan bahsedilir.
- Ailede kalıtsal yüklülük yüksek ise süregenleşme olasılığı yüksektir.
- Negatif klinik belirtilerin baskın olduğu hastalar sağaltımdan daha az yararlanmakta ve prognoz daha kötü olmaktadır [3].

2.2. Bipolar Bozukluk

2.2.1. Tanım

Bipolar bozukluk (iki uçlu bozukluk) (BPB), belli bir düzene bağlı olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) dönemlerle ve dönem aralarında kişinin, bazen eşik altı belirtiler sergilediği, bazen de hiçbir belirtinin bulunmadığı “sağlıklı” dönemlerle giden kronik seyirli bir hastalıktır [30].

2.2.2. Tarihçe

Duygudurum bozuklukları çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin eserlerinde ağır çökkünlük ve taşkınlık dönemleri geçiren kişiler tanımlanmıştır. “Niobe” belki de tarih öncesi dönemlerdeki ilk stuporlu depresyon olgusudur. Homeros, İlyada destanının giriş bölümünde “mani” (Yunanca öfke ve gazap anlamında) sözcüğünü ilk kez kullanmıştır. Bugün, ağır

çökkünlük olarak bildiğimiz melankoli terimini ilk olarak M.Ö 450’ lerde Hipokrat kullanmıştır ve bunu “kara safra”ya bağlamıştır [31]. Kapadokyalı Aretaeus da ilk kez öforiyi ve taşkınlığı tanımlamıştır. Melankolinin, maninin başlangıcı ve bir parçası olduğunu yazmıştır [32].

Klinik tarihçiler bipolar hastalık kavramının 19. yüzyılda geliştiğini ileri sürerler. Jules Falret 1854’te bazı psikotik hastaların kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bu hastalıkları “Folie Circulaire” (döngüsel ruh hastalığı) olarak isimlendirmiştir. Aynı yıllarda başka bir Fransız Jules Baillarger ise “folie á la double forme” (çifte biçimli ruh hastalığı) kavramlarını tanımlamıştır [31]. Alman psikiyatrist K. Kahlbaum 1882’de siklotimi terimini kullanarak depresyon ve maniyi aynı hastalığın aşamaları olarak tanımlamıştır [31]. Emil Kraepelin 1889’da manik depresif hastalığı ilk tanımlayan kişidir [33]. Bleuler 1930, depresif ve manik dönemlerle giden bu hastalığı “Affektif bozukluklar” olarak adlandırmıştır [34].

1970’lerde “duygulanım bozukluğu” tanımı, 1980’de DSM-III sınıflandırmasının kullanıma girmesiyle birlikte, “afektif bozukluklar” olarak kabul edilmiş ve afektif bozukluklar içinde temel ayırım, bipolar bozukluk ile major depresyon arasında yapılmıştır. DSM-III-R sınıflandırmasında “duygudurum bozuklukları” tanımının, sadece şimdiki durum ile sınırlı kalmaması, sürekli bir emosyonel durumu tanımlaması nedeniyle tercih edilmiştir. DSM-IV sınıflandırmasında bipolar bozukluk; bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk şeklinde dörde ayrılmıştır. DSM-IV antidepresan tedavinin yol açtığı manik nöbetleri “maddenin neden olduğu manik dönem” tanımı altında ayrıca ele alarak, bunları bipolar I bozukluğunun içine dahil etmemiştir. Öte yandan karma ve hipomanik dönemler için de ayrı ölçütler getirilmiştir [35]. 2013 yılında yayımlanan DSM-V sınıflandırmasında yedi tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi , maddenin/ilacın yol açtığı iki uçlu ve ilişkili bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı iki uçlu ve ilişkili bozukluk, tanımlanmış diğer bir iki uçlu ve ilişkili bozukluk, tanımlanmamış iki uçlu ve ilişkili bozukluk yer almıştır [29].

2.2.3. Epidemiyoloji

Son dönemde yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar bipolar bozukluğun toplumdaki yaygınlığı ve klinik önemi itibariyle önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nden (DSÖ) alınan verilere göre bipolar bozukluk yetiyitimi yapan tüm tıbbi hastalıklar arasında 6. sırada yer almaktadır [31]. Weissmann ve arkadaşları tarafından 1996 yılında 10 ülkede 38 bin kişiyi kapsayan bir çalışmada yaşam boyu bipolar bozukluk görülme oranı %0,3 ile %1,5 olarak saptanmıştır .

Atipik bipolar bozukluk, siklotimi ve hipomani gibi klinik tabloların yer aldığı bipolar spektrum bozukluklarının ise görülme sıklığı %3,7 olarak belirtilmiştir [36]. Bazı uzmanlar bipolar bozukluğun görülme sıklığının özellikle hipomanik dönemlerin gözden kaçması nedeni ile yanlış hesaplandığını ileri sürmektedir [37].

Bipolar bozukluk herhangi bir yaşta başlayabilir, hastalık başlangıcının zirve yaptığı dönem 15-19 yaş arasında olduğu bildirilmiştir [38]. 16 ile 25 yaş aralığı arasında erkeklerde daha sık görülmektedir, bunun aksine kadınlarda erişkin yaşlarda bipolar bozukluk sıklığı daha yüksektir [39]. Tüm toplumda kadın ve erkekte benzer olan bipolar bozukluk tip I yaygınlığı, bipolar bozukluk tip II söz konusu olduğunda, kadın lehine değişmektedir [40].

2.2.4. Etiyoloji

Genetik, biyolojik ve psikososyal etkenler birbirleriyle etkileşerek duygudurum bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Hastalar dikkatle incelendiğinde, özellikle hastalığın başlangıcında hem çökkünlük hem de mani dönemlerinin ortaya çıkmasında psikososyal etkenlerin payı olduğu görülür, ancak zamanla ve hastalık ilerledikçe duygudurum dönemleri açık psikososyal etken olmaksızın, kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir. Manide ve yineleyici çökkünlüklerde biyolojik etkenlerin daha büyük rol oynadığı kabul edilir. Şunu da unutmamak gerekir ki erken çocukluk çağında karşılaşılan acı yaşam olayları salt ruhsal süreçler olarak kalmamakta, bunlar beyinde kalıcı izler bırakabilmektedir [41].

Genetik nedenler

Bipolar bozukluğun ortaya çıkmasında genetik etkenlerin rolü tek uçlu duygudurum bozukluğundan daha fazladır. Son 40 yılda yapılan aile görüşmelerine dayanan bütün çalışmaların yeniden değerlendirildiği bir çalışmada iki uçlu bozukluğu olanların ailelerinde aynı hastalığın görülme riski % 8.7 olarak bulunmuştur [42]. Bu oran genel toplumda görülme oranından 8-10 kat daha fazladır.

Bipolar bozuklukta yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerindeki eş hastalanma oranını çift yumurta ikizlerindeki göre yüksek bulmuştur (ort. %80'e %25) [43]. Evlat edinme çalışmalarında ise biyolojik anne-babada hastalık oranı evlat edinen anne-babadan yüksek bulunmuştur. Ebeveynlerden birinde (bipolar bozukluk) BPB-1 varsa çocuklarında duygudurum bozukluğu gelişme oranı % 50-75'tir [44]. Bipolar bozuklukta ailesel aktarım kadın probandlarda (ailedeki ilk hasta) erkeklere göre iki kat fazla iken, hastalığın aktarıldığı çocuklar arasında cinsiyet farkı bulunmamaktadır [45]. Bipolar bozukluk tanılı olguların kadın cinsiyetteki birinci derece yakınları arasında duygudurum bozuklukları, erkek cinsiyetteki birinci derece yakınları arasında alkol bağımlılığı daha sık bulunmuştur [46, 47]. Kadın probantların çocuklarında duygudurum bozukluğu, probandın yüksek agresyon puanları, erkek probantların çocuklarında duygudurum bozukluğu, probantta erken başlangıç, hastalık süresi ve çocukluk çağı kötüye kullanımı ile birlikte dir [48].

Unipolar depresyon olguları serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılıp, mani ve hipomani yönünden sorgulandığında, ss genotipi, ağır şiddette depresyonu olan kadınlarda mani ve hipomani ile ilişkili bulunurken, erkeklerde böyle bir ilişki gösterilmemiştir [49].

Bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları dopamin taşıyıcı genin (DAT1) bipolar bozukluk etiyopatofizyolojisinde rol oynadığını göstermiştir. DAT1, 67T allelindeki homozigosite sadece erkek bipolar olgularda hastalığa yatkınlık yaratan bir etken olarak gösterilmiştir [50].

Biyokimyasal Nedenler

BPB hastalarında nörotransmitterlerden öncelikle noradrenalin ve serotoninin etkinlik düzeyinde bozukluk olduğu ileri sürülmüştür. Korku, bunaltı, öfke gibi duyguların oluşunda adrenalin ve noradrenalinin önemi eskiden beri bilinmekteydi. Kimi araştırmalarda aşırı çökkünlük dönemleri geçiren hastalarda, sinir dizgesi noradrenerjik işlevinin temel yıkım ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinin idrarda ve BOS'ta ya çok azaldığı ya da çok arttığı görülerek noradrenerjik etkinlikte artma ya da azalma varsayımı ortaya atılmıştır. Noradrenalin düzeyini azaltan metildopa, propranolol ve reserpin gibi ilaçların çökkünlüğe neden olabilmesi; noradrenalinin sinaptik kavşakta artmasına neden olan amfetamininin kamçılanmaya yol açması bu varsayımı desteklemiştir. Mani durumlarında noradrenalinin arttığı, sağaltım için kullanılan lityumun bu hastalarda noradrenalin salınımını düşürdüğü ve geri alımını artırdığı ileri sürülmüştür. Beyin sapında lokus seruleustaki noradrenerjik nöronlar uzantılarını beyin korteksi, limbik dizge, bazal ganglionlar, hipotalamus ve talamusa gönderirler. Hipokampusa uzanan noradrenerjik nöronların zorlanmalara karşı duyarlılığın düzenlenmesinde ve lokus seruleusun süregelen uyarılması ile öğrenilmiş çaresizlik duygusunun oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir [51].

Başka araştırmacılar da kimi hastalarda, serotoninin beyindeki ana yıkım ürünü olan 5-hidroksi-indol-asetik asid (5-OH-IAA) düzeylerinin BOS'ta düşük bulunması nedeniyle, çökkünlüklerde serotonerjik etkinlikte bir azalma olabileceği varsayımını öne sürmüşlerdir. Artık sağaltımda yaygın biçimde kullanılmakta olan serotonin geri alım önleyicileri ile başarılı sonuçlar alınması dikkati daha çok serotonin üzerinde tutmaktadır [51].

Beyindeki serotonerjik nöronlar uzantılarını beyin sapındaki arka rafe çekirdeklerinden korteks, hipotalamus, talamus, bazal ganglionlar, septum pellisidum ve hipokampusa gönderirler. Serotonin uyku-uyanıklık, yeme isteği, adrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı devinim işlevlerinde, saldırgan davranışların kısıtlanmasında etkin rol alır.

Son yıllarda özellikle BPB ile ilgili olarak nörotransmitterler ve hücre içi ileti süreçler incelenmektedir. Duygudurum bozukluklarında hücresel dayanıklılıktaki değişikliklerin rolüne ilişkin farklı çalışmalardan gelen güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu kanıtları şu şekilde özetlemek mümkündür:

- Zorlanma (stress) hipokampal hücrelerde atrofiye yol açmaktadır, bu durum uzun sürerse hücre ölümü görülmektedir.
- Zorlanma hipokampal nörojenesisini önlemektedir.
- Çökkünlüklerde glial hücre sayısında azalma ve beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilen bölgelerde hücre sayısında ve büyüklüğünde azalma meydana gelmektedir.
- Çökkünlüğü olan hastaların yapısal beyin görüntüleme incelemelerinde beyin hacminde azalma gösterilmiştir.
- Antidepresanlar hipokampal nörojenesisini arttırmaktadır. □ Antidepresanlar zorlanmaya bağlı oluşan hipokampal atrofiyi engelleyebilir. Lityum ve valproat hücre koruyucu protein Bcl-2'nin salınımını arttırmaktadır. Lityum ve valproat BPB'de birçok nörotransmitter ve ileti sürecinin merkezinde rol alan GSK-3b'yi (glycogen synthase kinase) önlemekte ve B-19 katenin düzeyini arttırmaktadırlar. □
- Lityumun farklı etkilere karşı hücre koruyucu (nöroprotektif) etkisi bulunmaktadır. □
- Valproat, ERK-MAP (mitogen activated protein)-kinaz yolağını etkinleştirmekte ve nöron büyümesini desteklemektedir.
- Lityum, beyinde bir sinir hücresi yaşam belirtisi olan N-asetilaspartat düzeyini arttırmaktadır.
- Lityum beyinde gri cevher miktarını arttırmaktadır [52]

Psikososyal Faktörler

Yapılan çalışmalar, kişide psikiyatrik bir bozukluğun ortaya çıkması için sadece genetik yatkınlığın yeterli olmadığını, çevresel uyaranların da hastalığın oluşmasında katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Psikososyal etkenlerin bipolar bozukluk etiyojisinde genetik etkenlerle birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Çocukluk çağı travmaları, erken başlangıç ve daha yüksek sayıda eştanı ile ilişkili bulunmuştur.

Unipolar depresyonun başlangıcı ve yinelemesinde önemli etken olan yüklü yaşam olayları bipolar bozukluk için daha az belirleyicidir. Kraepelin'e göre bu belirleyicilik hastalığın ilk dönemlerinde görece daha fazla rol oynarken, stres duyarlılığının giderek azalması ile daha sonraki dönemlerde silinme eğilimindedir [53].

2.2.5. Tanı

DSM V'e GÖRE

Mani Dönemi

A-) Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B-) Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir.

- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
- Uyku gereksiniminde azalma
- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
- Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardısına geldiğine ilişkin öznel yaşantı
- Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
- Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kıskırma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)

C-) Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D-) Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Hipomani Dönemi

A-) Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B-) Mani dönemi B maddesiyle aynı

C-) Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

D-) Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E-) Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak mani dönemidir.

F-) Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvulsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonar ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da kışkıрма belirtileri) bir hipomani dönemi

tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de iki uçlu bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Depresyon Dönemi:

A) Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya 1. çökkün duygudurum ya da 2. ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülü, boşlukta ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür.) (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur. (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir.)
3. Kilo vermeye çalışırken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının % 5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil.)
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kıskırma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil.)
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrisal olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendi kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B) Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C) Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

İki uçlu I bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi tanısı konması gerekmektedir, mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da major depresyon dönemleri bulunabilir.

İki uçlu II bozukluğu tanısı koyabilmek için, o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan major depresyon dönemi için yukarıdaki kriterler karşılanmalıdır [29].

2.2.6. Gidiş ve sonlanım

Bipolar bozukluk büyük oranda depresyonla başlar (kadınların %75'i, erkeklerin %67'si) ve yineleyen bir bozukluktur. Birçok hasta hem manik hem depresif dönem yaşar, hastaların %10-20'si sadece manik dönem yaşar. Manik dönemler tipik olarak hızlı başlar (saatlerden günlere) fakat bazen 1-2 hafta içinde yavaş yavaş da gelişebilir. Tedavi edilmemiş manik dönem yaklaşık 3 ay sürer ve dolayısıyla klinisyen bu süreden önce ilaçları kesmemelidir. Hastalık ilerledikçe dönemler arasındaki süre sıklıkla kısalır. Ancak nedeni bilinmemekle birlikte yaklaşık 5 dönem sonra dönemler arasındaki süre 6 ile 9 ay arasında sabitleşir. Bazı bipolar-I bozukluğu olan hastalar hızlı döngülüdür. Tedavi edilmemiş bir depresif dönem 6-13 ay sürer. Tedavi edilmiş olanlar aşağı yukarı 3 ay sürer. Üç aydan önce antidepresan tedavinin kesilmesi sıklıkla belirtilerin geri dönmesiyle sonuçlanır. Major depresif bozukluğun gidişi ilerledikçe daha uzun süren, sık dönemler geçirme eğilimi başlar [54].

Hastalığın kalıtsal yüklülüğü sonucunda başlama yaşı daha erken olmakta, prognozu daha kötü seyretmektedir. 18 yaşından önce başlayan olgularda psikotik dönem, mikst dönem ve panik bozukluk daha fazla görülmektedir. Bunların hastalığı daha ağır seyretmekte ve tedaviye daha az yanıt vermektedirler [35]. Bipolar hastalardaki intihar oranı genel toplumdaki 30 kat daha fazla olup, hastaların %15-25'i intihar girişiminde bulunmakta, bunların %15'i hayatlarını kaybetmektedirler. Bipolar depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise bipolar manidekinden 35 kat daha fazladır [35, 55].

Bipolar-I bozukluk, boşanmış ve yalnız yaşayan insanlarda evli insanlara kıyasla daha sık görülmektedir; ancak bu fark, erken başlangıcı ve hastalığın evlilikte uyumsuzluk özellikleriyle sonuçlanmasını yansıtır olabilir [54]. Hastalar yaşam boyu ortalama 8-10 dönem geçirirler. Ancak hızlı döngülü bipolar hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok fazla sayıda dönem geçirmektedirler [35, 56]. Hastaların %28'inde dönemler mevsimsel özellik göstermektedir [35].

Majör depresif bozukluğa göre bipolar-I bozukluğu olan hastaların prognozu daha kötüdür. Sadece manik semptomları olan hastalar depresif ya da mikst semptomları olan hastalara göre daha büyük bir iyilik hali gösterirler. Hastaların yaklaşık %40-50'si ilk dönemden sonraki 2 yıl içinde ikinci manik dönemi geçirirler.

Çoğu olguda (%50-60) manik dönemin hemen öncesinde ya da hemen sonrasında, arada ötimi dönemi olmaksızın bir majör depresif dönem bulunur. Kişi yaşlandıkça dönemler arasında geçen süre kısalma eğilimi taşır [57].

Manik dönemlerin %26'sı ve depresif dönemlerin %7'sinde hastanede tedavinin gerektiği belirtilmiştir [58]. Kişinin psikotik özellikleri olan manik dönemleri varsa, daha sonraki manik dönemlerde de büyük bir olasılıkla psikotik özellikler olacaktır. O sıradaki hastalık dönemine duyguduruma uygun olmayan psikotik özellikler eşlik ediyorsa dönemler arasında tam bir düzelme olmama olasılığı daha yüksektir [57]. Manik dönemlerin süresinin kısa olması, başlangıç yaşının ileri olması, intihar düşüncelerinin az olması, eşlik eden psikiyatrik ya da tıbbi sorunların az olması iyi prognozu gösterir [59].

Bipolar-I bozukluğu olan hastaların; %7'si tam iyileşir, %45'i birden fazla dönem geçirir ve %40'ı süreğenleşir. Uzun dönem izlemde; bipolar-I bozukluğu olan hastaların %15'i iyidir, %45'i de iyidir ama birçok depresme yaşamışlardır, %30'u kısmi düzelir ve %10'u süreğenleşir. Bipolar-I bozukluğu olan hastaların üçte birinde süreğen belirtiler görülür ve belirgin sosyal ve mesleki düşüş yaşarlar [54].

2.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler terimi son yıllarda oldukça popüler olmuştur. Buna rağmen birçok profesyonel için bu terimin anlamı henüz belirsizdir. Psikiyatristler bu terime olan aşinalıklarına rağmen klinik uygulamada hastalarının yaşamları ile bu işlevler arasında ilişki kurmaya çalıştıklarında zorluklar yaşayabilmektedirler. Yürütücü işlevlerin yapısını, hangi faktörleri içerdiğini ve bu bilginin bir erişkin insanın hayatını sürdürmesine nasıl katkılarda bulunduğu değinecek olursak;

Yürütücü işlevler insanın yapmayı dilediği şeyleri başarabilmesi için amaçlarına yönelik davranışları düzenleyebilme becerisidir. Yürütücü işlevler şemsiyesi altında düşünebileceğimiz birçok yeti bu terimin kurulumundan önce araştırmaların konusu olmuştur. Örneğin dikkat, dürtü kontrolü, işlem belleği yürütücü işlevlerin birer parçası olmakla birlikte beyin davranış literatüründe yer almaları bu terimden öncedir. Yürütücü işlevlerin çok değişken olan yapısı anlaşılma ile birlikte sinirbilim çevrelerinde hangi yetilerin nasıl bu terimin altında sınıflandırıldığı, hangi özelliklerde ortaklaştıkları, başka davranışların (amaca erişmekte yardımcı olan) neden bu çatı altında sınıflandırılmadığı üzerine olan tartışmalar sürmektedir. Bu sorunlara yanıtlar oluşturabilmek için yürütücü işlevlerin şimdiki anlamını kazanmasını sağlayan tarihi olayları, nörolojik korelatları ve içerdiği özellikli davranışları anlamak gerekmektedir [60].

Yürütücü işlevler yapısında yer alan bölümler daha önceden araştırılmaya başlanmış olsa da bu konudaki araştırma zenginliğinin genişlemesi kazalar sonucunda bu yetilerini kaybetmiş insanların profesyoneller tarafından derinlemesine çalışılmasıyla başlamıştır. Klinisyenler, hastalarının (sıklıkla ağır kafa travması yaşamış olan) birçok basit işi kendi kendilerine kolayca gerçekleştirebildiklerini fark

ederken, yüksek düzeyli amaçlar için davranışlarını düzenlemek ve ayarlamak konusunda ağır zorluklar yaşadıklarını gözlemişlerdir [60].

Bu vakalardan en ünlüsü ve önemlisi Phineas Gage'in öyküsüdür. 1842 yılında bir demiryolu çalışmasında meydana gelen bir patlama sonucunda büyük bir çubuk kafasını delmiş ve frontal lobunu yaralamıştır. O anda konvülsiyon geçirerek sırt üstü düşmüş, kısa bir süre sonra sessiz, sersemlemiş fakat uyanık bir duruma gelmiştir. Birkaç dakika içerisinde konuşabilmiş, dik durabilmiş ve kasabadaki otele kadar bir öküz arabasını kullanabilmiştir. Yaralanmadan bir saat sonra Gage yürüyebilmiş ve konuşabilmiş, hekimine ve arkadaşlarına nasıl yaralandığını anlatabilecek duruma gelmiştir. Gelişen yara enfeksiyonunu da atlatarak iki ay içinde birçok işlevi yerine getirebilecek düzeyde iyileşme göstermiştir. Kısa bir süre sonra duymasında problem olmaması, sağ gözünün görebilmesi ve konuşabilmesine rağmen birçok açıdan Gage'in değiştiği gözlenmiştir. Yaralanmadan önceki sağlam düşünce yapısı ve sorumluluk sahibi kişiliğinin tersine aceleci, küfürlü konuşan, başkalarına saygı duymayan bir insan haline gelmiş, daha da önemlisi büyük zorluklar ile gerçekleştirmekte olduğu bir çok projeden vazgeçmiştir. Sonuç olarak Gage yeni edinmiş olduğu liderlik görevini artık sürdürememiş ve farklı, garip işlerde çalışmıştır. 1861'de hayatını kaybettiğinde bir sirkte çalışmaktaydı [61], [62].

Bu olay ve sonrasındaki klinik gözlemler ve araştırmalar, yürütücü işlevlerin özelliklerinin anlaşılması ve geliştirilmesinde önemli yere sahiptir. Yürütücü işlevlerin üç ana özelliği; prefrontal korteks ile olan ilişkileri, geç dönemlerde gelişmelerinin tamamlanmasına olan yatkınlıkları ve zihinsel planlamaya katkıda bulunmalarıdır [62].

Phineas Gage ve diğer vakaların ortak özelliği prefrontal korteksin hasarlanmış olmasıdır. Prefrontal korteks tek başına değil talamus, bazal gangliya ve birçok başka devre ile ilişkiler kurarak bu üst düzey yetilerin düzenlenmesini sağlar. Bu devreler frontostriyatal, frontopariyetal, frontoserebellar yolları kapsar. Bu nöral bağlantıların tam olarak anlaşılamadığı zamanlarda prefrontal korteks tek başına yürütücü işlevlerin tümünden sorumlu tutulmuştu. Bu yaklaşım neden bazı davranışların amaca ulaşmaya hizmet etmesine rağmen yürütücü işlevler yapısında sınıflandırılmadığını anlamamıza yardımcı olabilir. Örneğin neden bilişsel esneklik

ve set değiştirme yürütücü işlevlerden sayılırken okumak birçok amaca ulaşmakta ana bir yol olmasına rağmen yürütücü işlevlerden sayılmamaktadır? Bu noktada durmalı ve şu ilk kuralı düşünmeliyiz; bir davranış prefrontal korteks kaynaklı değilse yürütücü işlevler yapısında sınıflandırılmaz [63].

Prefrontal korteks en geç gelişen kortikal yapılardan biridir. Tam maturasyonu ergenlikte pik yapar ve geç yetişkinliğe kadar sürer. Bu beyin sisteminin geç gelişmesi dolayısı ile yürütücü işlevlerin geç yetişkinliğe kadar tam olarak ifade bulamayacağı düşünülebilir. İşte bu geç gelişen bilişsel işlevler ergenlikte kazanılmaları hızlanan ve erişkinlikte tam olgunlaşan yürütücü işlev yapısının parçalarıdır. Bu noktayı daha iyi anlayabilmemiz için 10 yaşında bir ocuk ile 25 yaşında bir yetişkini karşılaştırabiliriz. Odada yürümeleri istendiğinde ikisinin duruşu ve yürüyüşü ile ilgili herhangi bir farklılık genellikle gözlenmeyecektir fakat olgunlaşmış bir yürütücü işlevi gereksinen bir görev verildiğinde fark ortaya çıkacaktır. Örneğin bu iki bireyden bir saatlik ders boyunca yerlerinde sabit oturmaları, mortgage almaları, küçük bir iş yeri kurmaları, aile bağlarını düzenlemeleri istendiğinde 25 yaşındaki erişkin bireyin bu hedeflere ulaşmasının çok da zor olmayacağı fakat 10 yaşındaki bireyin yürütücü işlevlerin kullanılmasını gerektiren bu durumları yönetmekte büyük zorluklar yaşayacağı görülecektir [64].

Yukarıdaki örneklere yürütücü işlevler açısından değerlendirelim. Bir saat boyunca oturup bir ders dinlemek uzun süreli dikkat, dikkat dağıtıcıların (elici) engellenmesini gereksinir. Bu iki davranış a bir mide veya gece oynanacak kupa maçına rağmen bizim odağımızda ders dinlemenin olmasını sağlar. Diğer örneklere sadece dikkatten öte amaçlara ulaşmak için çeşitli basamakları planlamayı, ortaya çıkabilecek engelleri öngörmeyi, işe başlayabilmeyi gereksinmektedir. Bir projeye başlandığında birey sözel ve görsel hatırlatıcıları izleyerek doğru yolda olup olmadığını fark edebilmeli, öngörülememiş engellerle karşılaştığında bunları aşmak için gerekli müdahaleleri yapabilmeli, yeni planlara geçiş yapabilmeli, önceki işlevsel olmayan planlarla çok fazla uğraşmamalıdır [64].

Yukarıda 25 yaşındaki bireyden yapması istenen görevlerin tümü öncelikle düşünme sonra da harekete geçmeyi içerir. Yürütücü işlevlerin üçüncü özelliği harekete geçilmeden evvel zihinde enine boyuna düşünülmesi, aksaklıkların

öngörülmesi, çıkabilecek aksaklıklara karşı çözümler bulunması, bunların değerlendirilmesi ve nasıl ilerleneceğinin saptanmasıdır. Olgunlaşmış yürütücü işlevler için zihinde bir fikrin ve hareketin işlenebilmesi yetisi büyük önem taşır. Bu zihinsel aktivite, sürecin daha hızlı ve etkili ilerlemesini sağlamaktadır. Elbette bir amacın gerçekleşebilmesi için zihinde planlanan süreçlerin hayata sokulması gerekmektedir. Plana başladıktan sonra da zihinsel planlamanın sürmesi ve zihinde süreçlerin izlenmesi amacın gerçekleşmesi için büyük önem taşımaktadır [65].

Sonuç olarak prefrontal korteks bütün kaynaklardan (duyusal sistemler, limbik sistem, subkortikal yapılar) gelen bilgileri toplar, bütünleştirir, formüleştirir, uygular, denetler, değişiklikler yapar ve yargılar. Ortaya çıkarılacak davranışa karar verir. Farkındalık, bilinçlilik, dikkat, zeka, biliş ve kişilik, yargılama, akılcı neden bulma ve sebat etme işlevleri için gerekli olan işlem belleği, işlevleri arasında sayılabilir [66].

Dorsolateral prefrontal korteks yürütücü işlevler; motor planlama, dikkati yönlendirme, bilişsel setleri değiştirme, dikkat ve işlem belleği aracılığı ile davranışı monitorize etme ve uyumlandırma işlevleri ile ilişkilidir. İşlem belleği bilginin algısal, bilişsel ve duygusal yönleriyle zihinde tutulabilmesini ve bu şekilde davranışın yönlendirilebilmesini sağlamaktadır. Hasarında yürütücü işlev bozuklukları olur; duygulanım, sosyal karar verme, yürütücü bellek, soyut düşünme ve amaçlılık bozulur, azalmış cinsel istek olabilir. REM uykusunda deaktive olan birkaç alandan biridir, canlı rüyalarla ilişkili olduğu da düşünülmektedir [67], [64].

Orbitofrontal korteks; sosyal katılım davranışları, sosyal, duygusal bilgileri değerlendirme, inhibe etme veya etkinlikte bulunma, karar vermeyi ve ödül sistemlerini sağlar. Ödül sistemleri ile davranış kalıcılık kazanır. Lezyonlarında emosyonel labilite, disinhibisyon, distraktibilite, hareketlilik, anormal cinsel davranışlar görülür [67].

Ventromediyal frontal korteks komplike sosyal durumlarda duygusal yaşantılar ile karar verme süreci arasında bağlantı kurulmasını sağlar. “theory of mind (zihin kuramı) -diğer bireyin isteklerini, inançlarını anlayabilme yetisi”, kendini yönetme gibi işlevleri gerçekleştirir Lezyonlarında yaratıcılık ve orjinallik kaybı, dikkatin

bozulması ve uygunsuz duygu ve davranış sergilemeye yatkınlık görülebilir [68] .[69].

Anterior singulat korteks motivasyon, güdülenme, eyleme yönelme, dikkat, bellek ile ilişkilidir. Hasarında apati, abuli, akinetik mutizm görülür; spontan konuşma yokluğu, aynı heceyi tekrarlama, duygusal konuşma yokluğu [70].

2.3.1. Şizofrenide yürütücü işlevler

1950’lerde şizofrenik hastaların soyut tutum sergileyebilme yetilerini yitirdikleri ve somut düşündükleri fark edilmiştir [71]. Bu hastalarda entelektüel ve bilişsel işlevlerdeki yıkıma ek olarak yürütücü işlevlerde de belirgin bozulma olduğu gösterilmiştir [72]. Yürütücü işlevlerdeki yetersizlik baskın negatif semptomatoloji ile ilişkili bulunmuştur [73, 74]. Ancak; yürütücü işlevlerdeki bozulma tüm şizofreni hastalarında gösterilememiştir. Bulgular, hastaların %94’ünün bir veya daha fazla testte yürütücü işlev yetersizliği gösterdiğine işaret etmektedir. Hoff ve ark., ilk psikotik dönem şizofreni hastalarının kronik şizofreni hastalarına benzer oranda yürütücü işlev bozukluğu gösterdiğini öne sürmüştür. Bazı araştırmacılar tedavisiz geçen psikoz süresiyle ilişkilendirmiş ancak atipik ve klasik antipsikotiklerle tedavi arasında fark bulunamamıştır [74-76]. Bilişsel yeteneklerle işlevsel durum arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar temel kişisel bakım, sosyal yetenekler, toplumsal ve mesleki yeterlilik ile ilişkili eksikliklerin en önemli belirleyicisinin yürütücü işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir [77].

2.3.2. Bipolar bozuklukta yürütücü işlevler

Hem şizofren, hem de bipolar hastaların yürütücü işlevlerinde sorunlar olmasına karşın, bipolar hastaların yürütücü işlevlerdeki performansları daha iyi bulunmuştur [78]; ancak, son veriler, yürütücü işlevlerdeki bozukluğun tanıdan çok belirti yapısından kaynaklandığını göstermektedir [79]. Kravariti ve ark. yürütücü işlevler açısından şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları arasında farklılık olmadığını, desorganize şizofrenilerin negatif belirtili şizofrenilere göre ve manik hastaların depresif hastalara göre daha kötü performans gösterdiklerini ileri sürmüştür. Deprese bipolar hastalar, unipolar ve kontrol grubuna göre problem çözme testinde

daha düşük puanlar almıştır [80]. Manik, deprese ve ötimik bipolar hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yürütücü işlevler açısından kötü performans göstermektedirler. Bu kötü performans, stabil döneminde dahi, hastaların günlük işlevlerini olumsuz etkilemektedir [80, 81].

Bipolar ve şizofreni hastalarında yürütücü işlevleri karşılaştırılmalı olarak değerlendiren çalışmalarda;

Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarını WCST kullanarak sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmış, her iki gruptaki benzer oranda bozulma görülmüş ve bozulma sağlıklı kontrollerden belirgin olarak daha fazla bulunmuştur [82], [83]. Nöropsikolojik testler uygulanarak yapılan bir çalışmada her iki hastalık grubu karşılaştırılmış, çalışmada hasta gruplarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi ile o sırada kullandıkları ilaçları da göz önüne alınmış ve aralarında belirgin bir farklılık bulunmamıştır [84]. Pradhan ve ark., şizofreni, bipolar bozukluk ve kontrol gruplarını yürütücü işlevler, bellek, IQ, algı-motor işlevleri bakımından karşılaştırmış; şizofreni grubunda, bipolar bozukluk grubuna göre daha kötü sonuçlar alınmıştır [85].

Bipolar hastalar ve şizofreni hastalarında SCWT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise şizofrenik hastalarda hem uyumlu hemde uyumsuz şartlarda bozulma gözlenirken, bipolar hastalarda sadece uyumsuz şartlarda bozulma izlenmiştir [86].

2.3.3. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan psikometrik testler

Yürütücü işlevler, temel olarak Stroop ve Wisconsin Kart Eşleme testleri (WKET) ile değerlendirilmektedir.

Stroop testleri, algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymaktadır [87, 88]. Pozitron emisyon tomografisi [89] kullanılarak yapılan çalışmalarda çalışmalarında sağlıklı kontrollerde bu test uygulandığında aktivasyon gösteren nöroanatomik bölgenin sağ ön singulat korteks olduğu gösterilmiştir [90].

Wisconsin Kart Eşleme Testinin ilk şekli Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, teste son şeklini Heaton (1981) vermiştir [88]. WKET doğrudan bireyin problem çözme becerilerini ve değişen şartlara uygun olarak problem çözme stratejisini değiştirebilmesini değerlendirmektedir. Bir frontal lob testi olarak kullanılan WKET, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir. PET çalışmaları bu test sırasında DLPFK, inferior frontal lob ve inferior temporal kortekste aktivasyon olduğunu gösterilmiştir [90].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem ve Kontrol Grubu

Çalışmaya 01.02.2011-01.10.2011 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-V tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk ve şizofreni tanısı alan, çalışmaya dahil edilme koşullarını karşılayan, Bilgilendirilmiş onay ile çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışma dışı tutulma koşulları bulunmayan tüm hastalar alındı. Bipolar bozukluk hasta grubu 54, şizofreni hasta grubu 54 hastadan oluştu. Nöropsikolojik testlerden elde edilen veriler bu iki hasta grubunda karşılaştırıldı. Hastalar 18-72 yaş aralığından ve en az ilkokul mezunu kişiler arasından seçildi.

3.2. Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Tanılı Bireylerde Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Ölçütleri

3.2.1. Bipolar bozukluk ve Şizofreni grubu çalışmaya dahil edilme ölçütleri

- 18- 62 yaşları arasında olmak
- DSM-V kriterlerine göre bipolar bozukluk ve şizofreni tanısı alıyor olmak
- En az 4 aydır ötimik olmak, HDDÖ< 7 YMDÖ< 6 (bipolar bozukluk için)
- En az 4 aydır alevlenme olmaması (şizofreni için)
- En az ilkokul mezunu olmak

3.2.2. Bipolar bozukluk ve şizofreni grubu çalışmadan dışlama ölçütleri

- Görme, işitme, motor becerileri etkileyen fiziksel hastalık,
- Epilepsi öyküsü, kafa travmasına bağlı bilinç kaybı öyküsü ve diğer nörolojik bozuklukların varlığı,
- Mental retardasyon, öğrenme bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar
- Endokrin hastalık varlığı,
- Diğer bir eksen I tanısı varlığı ya da öyküsü,

3.3. Değerlendirme Araçları

3.3.1. Hasta veri formu

Araştırmada, hastaların sosyodemografik özelliklerini ve hastalığın klinik özelliklerini saptamak amacıyla hazırlanmış olan yarı yapılandırılmış bir izelge kullanıldı. Bu izelgede cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim yılı, çalışma durumu, en son dönemden beri geçen süre, bipolar bozukluk tipi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, geirilmif dönem sayıları ve tipi, psikotik bulgulu dönem öyküsü, manik, depresif ve karma dönemde hastaneye yatış sayısı, hastanın kullandığı ilaçlar ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü maddelerine yer verildi. Klinik değişkenler ile ilgili bilgiler çalışmaya katılan kişiler ve hasta dosyalarından elde edildi.

3.3.2. Hamilton depresyon derecelendirme leği, HDDÖ (hamilton depression rating scale, HDRS)

Klinisyen tarafından uygulanan, depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçen bir testtir. M. Hamilton ve BW. Willians tarafından geliştirilmiştir. Toplam 17 soru içeren bu testte ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0- 2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirliliği A.Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kesme noktaları 23>; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-8; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7< normal olarak saptanmıştır [91].

3.3.3. Young mani derecelendirme leği, YMDÖ (young mani rating scale, YMRS)

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Bu lek, 11 maddeden oluşmakta ve her biri 5 aşamalı belirti şiddeti ölçmektedir. Ölçeğin doldurulması hastayla son 48 saatlik süre dilimi içindeki durumu esas alınarak yapılan görüşmeye ve görüşme sırasındaki gözlemlere dayanarak yapılır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmasında iç tutarlılık katsayısı %79 olarak bulunmuş, çalışmacıların ölçek maddeleri arasındaki fikir birliği % 63.3-% 95.5, kappa değerleri 0.114-0.849 arasında bulunmuştur [92].

3.3.4. Wisconsin kart eşleme testi, WKET (wisconsin card sorting test, WCST)

Kategori değiştirme yetisini çok iyi ölçen ve frontal lob işlevlerine oldukça duyarlı bir testtir. Wisconsin kart eşleme testinin özellikle DLPFK bölgesine duyarlı bir frontal lob testi olduğu düşünülmektedir. Test kurulumu sürdürme, kurulumu değiştirme, perseverasyon, bilişsel esneklik, geribildirime dayanarak yanıtları değiştirme becerisi, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme, bozucu etkiye direnç, soyut irdelememe ve kavram oluşturma ile ilişkilendirilmektedir [87]. Ancak ltğ temel özelliğin perseverasyon eğilimi olduğu belirtilmektedir [90].

Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, 1981 ve 1993 yıllarında Heaton ve arkadaşları tarafından değişiklikler yapılarak testin el kitabı hazırlanmıştır. Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Deneğin önüne 4 tane uyarıcı kart konur; birinin üzerinde kırmızı bir üçgen, birinde iki yeşil yıldız, birinin üstünde  sarı artı işareti, birindeyse dört mavi daire vardır. Üzerlerinde birden dörde kadar değişen sayıda yukarıda adı geçen dört renk ve şekilde birbirinden farklı 64 karttan oluşan 2 deste sırayla verilir. Deneğin sırayla açtığı kartları uygulamacıdan alacağı doğru ya da yanlış yanıtlarının ışığında keşfedeceği ilkeye göre doğru uyarıcı kartın altına koymasına istenir. Bu testte renk, şekil ve sayı olmak üzere üç ilke mümkündür ve uygulamaya renk ilkesinden başlanır. Denek arka arkaya 10 doğru yanıt verince kural haber vermeden değiştirilir. Her ilkeyle iki kez olmak üzere toplam 6 kategori tamamlanınca test biter Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir.

Çalışmamızda yürütücü işlevlerden perseverasyon ile ilişkilendirilen tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısı puanları kullanılmıştır. Tamamlanan kategori sayısı, art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır. Perseveratif tepki sayısı, ardışık on doğru tepkiden sonra da, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır. Perseveratif hata sayısı, perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.

3.3.5. Stroop testi (stroop color word test, SCWT)

İlk olarak 1935 yılında Stroop tarafından deneysel bir görev olarak geliştirilmiştir. Stroop testinin çeşitli formları bulunmaktadır. Çalışmamızda Stroop testi TBAG (temel bilimler araştırma grubu) formu kullanılmıştır. Türk toplumu için Stroop Testi TBAG formu standartizasyon çalışmaları yapılmıştır [87]. Stroop TBAG formu 14x21.5 cm boyutlarında 4 adet karttan oluşur. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin “uyarıcı” maddeleridir. Bu uyarıcılar ve bunlara deneğin vermesi gereken tepkiler, yani yerine getirmesi gereken “görevler” Tablo 2’de gösterilmiştir. Denek her bir bölümdeki görevi bitirince tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı kaydedilir.

Tablo 1. Stroop testi görevleri

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

Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyarılara karşı direnebilme, uygunsuz uyarıları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilme değerlendirir. Bozucu etkiyi değerlendiren testlerde birbiriyle yarışan tepki eğilimleri oluşturulduktan sonra, bu eğilimlerden birinin durdurulup ketlenmesi, öteki tepkinin ortaya konulması istenir. Stroop testinde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Kaldı ki, görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha zordur. Stroop bozucu etkisi (interference) olarak da

bilinen bu olay ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Farklı formlarında farklı puanlama sistemleri kullanılmaktadır. Stroop testi TBAG Formunun puanlamasında her bir bölümün tamamlama süresinin kullanılabilceği tespit edilmiştir. Stroop testi TBAG Formunun ölçtüğü en geçerli özelliğin bozucu etki (2. karttaki renklerin söylendiği 5. bölüm) olduğu bulunmuştur. Testin ayrıca dikkati yansıtan okuma hızı (1. kart tamamlama süresi) ve renk söylemeyi (3. ve 4. kart tamamlama süresi) değerlendirdiği bildirilmektedir. Stroop TBAG Formu için hata ve düzeltilen tepki sayısı puanlarına ilişkin güvenilirlik katsayıları düşük bulunmuş ve değerlerin genelde anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bozucu etki altında kurulumu sürdürmede bozulmanın özellikle OFK hasarı ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir [87].

Kartın tamamlama süresinin algısal problemler, psikomotor hız gibi değişkenlerden etkilenebileceği düşüncesiyle bozucu etki (interferans) puanı, bozucu etki kartını tamamlama süresi (5. bölüm) nden renk tanıma süresi (3. bölüm) çıkarılarak hesaplanmıştır.

3.4. Uygulamalar

Klinik durumunu belirlemek ve hastalık bilgilerini elde etmek için hastalara Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulandı, sonrasında hasta veri formu dolduruldu. Daha sonra WKET ve Stroop testi uygulandı. Eğer nöropsikolojik değerlendirme aynı gün uygulanamıyorsa Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulama gününde verildi. WKET'nde zaman sınırlaması olmadığından yürütücü işlev test süreleri test uygulanan bireye göre değişmekle birlikte her iki testin ortalama uygulaması 45 dakika sürdü. Nöropsikolojik test uygulanan gün şizofreni hastalarına SAPS (Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği) ve SANS (Negatif semptomları değerlendirme ölçeği) ölçekleri; bipolar bozukluk hastalarına Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulandı.

Bipolar bozukluk ve şizofreni grubu olarak alınan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildi, ardından sözel ve yazılı

onayları alındı. Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışma, 54 ötimik bipolar hasta ve 54 stabil şizofreni hastasından oluştu. Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının yaşları 18 ile 62 arasında değişmekteydi. Bipolar bozukluk grubunda, yaş ortanca değeri 33 iken, şizofreni grubunda 34.5 olarak bulundu, iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu ($p= 0.680$). Her iki grupta eğitim yılı ortanca değeri 11 olarak bulundu, eğitim yılı açısından bipolar bozukluk hastaları ile şizofreni hasta grubu arasında da anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p= 0.983$). 54 ötimik bipolar hastanın 28 (% 51.9)'i erkek, 26 (% 48.1)'si kadinken; 54 şizofreni hastasının 32 (%59.3)'si erkek, 22 (%40.7)'si kadındı. Cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p= 0.439$). Medeni durum açısından bipolar ve şizofreni hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.149$). Çalışma durumu açısından da bu iki grup birbirine benzer bulundu ($p= 0.432$). Her iki grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir

Tablo 2. Şizofreni ve bipolar hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Bipolar n= 54		Şizofreni n= 54		P
Yaş		33 (18-62)		34.5 (18-62)		0.680
Eğitim yılı		11 (5-15)		11 (5-15)		0.983
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	26	48.1	22	40.7	0.439
	Erkek	28	51.9	32	59.3	
Medeni durum	Evli	28	51.8	18	33.3	0.149
	Bekar	23	41.6	32	59.3	
	Boşanmış	3	5.6	4	7.4	
Çalışma durumu	Çalışıyor	24	44.4	19	57.4	0.432
	Çalışmıyor	30	55.6	35	42.6	

4.2. Klinik Değişkenler

Çalışmaya alınan hastalardan bipolar bozukluk grubunda ortalama başlangıç yaşı 20.89 ± 4.41 olarak bulundu. Hastalık süresi ortalaması 178.4 ± 124.2 ay olarak saptandı, hastalık süresi 11 ay ile 500 ay arasında değişiyordu. Şizofreni hasta grubunda ise ortalama başlangıç yaşı 25.35 ± 6.5 olarak bulundu. Hastalık süresi ortalaması 131.8 ± 102.3 ay olarak saptanırken, hastalık süresi 12 ay ile 412 ay arasında değişiyordu. Başlangıç yaşı şizofreni hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, ($p=0.000$). Hastalık süresi açısından her iki hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.55$). Klinik değişkenlere ait veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Şizofreni ve bipolar hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik Değişkenler	Bipolar		Şizofreni	
	Ortalama+SS	Min-Max	Ortalama+SS	Min-Max
Başlangıç yaşı	20.89 ± 4.41		25.35 ± 6.5	
Hastalık süresi (ay)	178.4 ± 124.2	11-500	131.8 ± 102.3	12-412

4.3. Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Hastalarının İlaç Kullanımlarına Göre Dağılımı

Bipolar bozukluk grubunda 31 (%57.4) hasta antipsikotik ilaç almaktaydı ve antipsikotik kullanan hastaların tümü atipik antipsikotik alıyordu. Duygudurum düzenleyici kullanan bipolar bozukluk hastalarından 13 (%24) tanesi tek başına valproik asit, 7 (%13) tanesi tek başına lityum, 3 (%5.6) tanesi ise lityum ve valproik asiti kombine şekilde kullanmaktaydı. Duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kombinasyonunu ise 29 (%53.8) hasta kullanmaktaydı, bunlardan 7 (%13) tanesi ikili duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kombinasyonu kullanmaktaydı. Şizofreni grubunda 36 (%66.6) hasta tek başına antipsikotik kullanırken, geriye kalan 18 (%33.3) hasta antidepresan ve antipsikotiki birlikte kullanıyordu. Klozapin, olanzapin ve ketiyapin antipsikotikler arasında ilk üç sırayı oluşturuyorlardı.

4.4. Yürütücü İşlevler Açısından Bipolar Hastaların Şizofreni Grubu ile Karşılaştırılması

Bipolar bozukluk ve şizofreni grubu arasında, WKET tamamlanan kategori sayısı ortalama puanı açısından istatistiksel olarak birbirinden anlamlı fark bulunmadı ($p=0.404$), WKET toplam perseveratif hata sayısı ortalama puanı bakımından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.936$). Grupların WKET puanlarının karşılaştırılması Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının WKET puanlarının karşılaştırılması

	Bipolar n= 54 Ortanca	Şizofreni n= 54 Ortanca	p
Tamamlanan kategori sayısı	3.4 (0-6)	3.7 (0-6)	0.404
Toplam perseveratif hata sayısı	33.3 (6-96)	35.0 (3-94)	0.936

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

Bipolar bozukluk hastaları ile şizofreni hasta grubu arasında Stroop testi interferans ortalama puanı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.940$). Grupların, Stroop testi puanlarının karşılaştırılması Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Bipolar bozukluk ve şizofreni gruplarının Stroop testi puanlarının karşılaştırılması

	Bipolar n= 54 Ortanca	Şizofreni n= 54 Ortanca	P
Bölüm 3 tamamlama süresi	15.28 (8.51-36.80)	16.53 (8.40-42.30)	0.686
Bölüm 5 tamamlama süresi	30.05 (13.48-68.28)	30.89 (15.44-56.70)	0.820
İnterferans	14.76 (3.81-53.47)	14.35 (-3.40-37.00)	0.665

4.5. Ölçek Puanları İle Yürütücü Puanlarının Karşılaştırılması

Şizofreni hastalarına yürütücü işlevi ölçen testlerin uygulandığı gün uygulanan ölçeklerden SAPS (Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği) ve SANS (Negatif semptomları değerlendirme ölçeği) ile yürütücü işlev puanları arasında yapılan korelasyon analizinde:

SAPS puanları ile tamamlanan kategori sayısı arasında negatif yönde çok iyi derecede ilişki ($p=0.000$, $r=-0.956$), toplamperseverasyon hata sayısı arasında pozitif yönde çok iyi derecede ilişki ($p=0.000$, $r=0.930$), bölüm 3 ve bölüm 5 süreleri arasında sırasıyla pozitif yönde zayıf-orta derecede ilişki ($p=0.00$, $r=0.490$) ve ($p=0.11$, $r=0.344$) bulunmuştur.

SANS puanları ile tamamlanan kategori sayısı arasında negatif yönde çok iyi derecede ilişki ($p=0.00$, $r=-0.932$), toplamperseverasyon hata sayısı arasında pozitif yönde iyi derecede ilişki ($p=0.000$, $r=0.930$), bölüm 3 süre ile pozitif yönde orta derecede ($p=0.000$, $r=0.509$), bölüm 5 süre ile pozitif yönde zayıf-orta derecede ($p=0.000$, $r=0.499$) ilişki bulunmuştur. Bipolar bozukluk hasta grubu YMRS ölçek puanları tablo-6 da özetlenmiştir.

Tablo 6. Şizofreni hastalarında yürütücü işlevlerin saps ve sans ölçek puanları ile ilişkisi

	Tamamlanan kategori sayısı	Toplamperseveratif hata sayısı	Bölüm 3 süre	Bölüm 5 süre
SAPS	$p=0.000$, $r=-0.956$	$p=0.000$, $r=0.930$	$p=0.000$, $r=0.490$	$p=0.11$, $r=0.344$
SANS	$p=0.000$, $r=-0.932$	$p=0.000$, $r=0.930$	$p=0.000$, $r=0.509$	$p=0.000$, $r=0.499$

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yürütücü işlevler, kavramsallaştırma, kurulumu sürdürme, irdeleme, problem çözme, bilişsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye (interferans) karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (inhibisyon) yapabilme becerilerini içermektedir[93]. Çalışmamızda; ötimik bipolar hastalar ve stabil şizofreni hastaları; WCST ile değerlendirilen perseverasyon eğilimi, SCWT ile değerlendirilen uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilme becerisi açısından karşılaştırılmış olup amacımız; ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının yürütücü işlevlerinin stabil şizofreni hastalarına göre daha iyi olduğunu göstermekti ancak her iki testte de bu beceride farklılık göstermediklerini bulduk.

WCST Performans

WCST; stratejik planlama, organizasyon ve bilişsel setleri değiştirmek için çevreden gelen geri bildirimleri kullanabilme yeteneğini içeren yürütücü işlevleri değerlendirmektedir (204). WCST puanlarından, tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısının, perseverasyon eğilimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [94]. Literatürde; şizofreni tanılı hastaların WCST performansının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir [95], [96]. Greenwood ve ark., tarafından yapılan çalışmada, 203 şizofreni tanılı hastaya ve sağlık kontrol grubuna WCST uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, perseveratif yanıt ve tamamlanan kategori sayısı açısından kontrol grubu lehine anlamlı farklılık bildirilmiştir [95]. Araştırmacılar sağlıklı kontroller ile bipolar bozukluk tanılı hastalarda WCST performanslarını karşılaştırmalar ve iki yıllık izlem çalışmalarının sonucunda, ötimik bipolar bozukluk hastalarının yürütücü işlevler ve işlem hızı gibi nörobilişsel test performanslarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü olduğunu saptanmışlardır [97]. Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarını WCST kullanarak sağlıklı gönüllülerle karşılaştıran diğer bir çalışma da, her iki gruptaki bozulmayı birbirine benzer oranda ve sağlıklı kontrollerden belirgin olarak daha fazla bulmuşlardır [82]. Başka bir çalışmada da, hastanede yatan şizofreni ve bipolar bozukluk (manik tip) hasta grubu nöropsikolojik testler uygulanarak karşılaştırılmış, çalışmada hasta gruplarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi ile o sırada kullandıkları ilaçları da göz önüne alınmış ve aralarında belirgin bir farklılık bulunmamıştır [84]. Pradhan ve

ark., şizofreni, bipolar bozukluk ve kontrol gruplarını yürütücü işlevler, bellek, IQ, algı-motor işlevleri bakımından karşılaştırmış ve her iki hasta grubu kontrol grubuna göre belirgin bozuk bulunmuştur. Her iki hastalık grubu kendi arasında değerlendirildiğinde ise şizofreni grubunda, bipolar bozukluk grubuna göre daha kötü sonuçlar alınmış fakat anlamlı fark tespit edilmemiştir [85]. Kravariti ve ark, yürütücü işlevler açısından şizofreni hasta grubu ile bipolar bozukluk arasında farklılık olmadığını, dezorganize şizofrenilerin negatif belirtili şizofrenilere ve manik hastaların depresif hastalara göre daha kötü performans gösterdiklerini ileri sürmüştür [83]. Sanchez-Morla ve ark ise yaptıkları başka bir çalışmada ise; bipolar bozukluk hastalarını, sözel, görsel bellek, yürütücü işlevler ve uzamış dikkat alanlarında sağlıklı kontrollere göre geride bulmuşlardır. Bipolar bozukluk grubunun, İz sürme testi B, Geri sayı menzili, Kaliforniya sözel öğrenme testlerinde şizofreni grubuna göre daha iyi performans gösterirken diğer testlerde benzer performans gösterdiklerini tespit etmişler ve sonuç olarak; ötimik bipolar bozukluk hastalarının yoğun bilişsel bozukluğa sahip ve şizofreni hastaları ile nitelik olarak benzer olduğunu ileri sürmüşlerdir [98].

Çalışmamızda bipolar bozukluk ve şizofreni hasta grubu, WCST tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısı bakımından birbirine benzer olup literatürle uyumlu bulunmuştur (93, 94, 95) (p:0,404, p:0,936). Diğer bir deyişle ötimik bipolar bozukluk hastaları ve stabil şizofreni hastalarının WCST'lerinde benzer sayıda kategori tamamladığı ve yine benzer sayıda perseveratif hata yaptığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarına uygulanan SAPS ve SANS testlerinin sonuçları sırasıyla ile WCST parametrelerinden tamamlanan kategori sayısı açısından negatif yönde, perseveratif hata sayısı açısından pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. (p=0,000, r=-0,956, p=0,000, r=0,930) (p=0,000, r=-0,932, p=0,000, r=0,930) Akut olarak semptomatik bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda da her iki hasta grubunda performansta kötüleşme rapor edilmiştir. Örneğin; Morice, mani ve şizofreni tanılı yatan hastalar ile sağlıklı kontrollere WCST uygulamış, her iki hasta grubu da kontrollerle tekrarlayan hata sayısı ve tamamlanan kategori sayısı açısından karşılaştırıldığında benzer şekilde bozulmuş sonuçlar elde etmiştir [99]. Bu sonuçlar bize bilişsel testlerdeki performansın, değerlendirme sırasındaki psikopatoloji düzeyi ile bağlantılı olduğunu

düşündürmektedir. Birçok çalışma göstermiştir ki; özellikle tekrarlanan hata sayısı ölçümünde kontrollerle karşılaştırılan şizofreni hastalarında performans düşüktür [100]. WCST'deki performans düşüklüğü çalışma belleği sorunları ve negatif semptomların şiddeti ile ilişkilidir. Bazı veriler daha iyi WCST performansının daha iyi işlevsellik düzeyi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir ve bu ilişki kısmen de olsa yaş, IQ ve öğrenim düzeyi ile bağlantılıdır [101]. Çalışmamızda bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının performansı birbirine benzer olarak bulunmuştur. Şizofreni hastalarının performanslarında belirgin düşüklük olmayışı ortalama IQ düzeylerinin normale yakın olması (eğitim süreleri arasında anlamlı farklılık olmaması nedeniyle) ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı erişkinlerde yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında WCST'de kuralın farkındalığı lateral dorsal PFK (DPFC) (özellikle Brodman alanı 9/46) ile ilgili iken set değişikliği özellikle sağda lateral ventral PFK (VPFK) alanları (özellikle Brodman alanı 47/12) ile ilişkilidir [102]. Çok sayıda nörogörüntüleme çalışması WCST uygulaması sırasında şizofreni hastalarında prefrontal aktivasyonda azalma göstermişken[103],[104] [105] bipolar bozukluk için benzer görüntüleme verileri henüz yoktur. Bu bulgu da daha önceden yapılan ve ötimik bipolar ve stabil şizofreni hastaları arasındaki nöropsikolojik test performanslarını karşılaştıran ve belirgin fark olduğu bulunan çalışmaları kısmen de olsa desteklemektedir.

SCWT Testi Performansı

SCWT algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini; alışagelmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar [81, 82].

Birçok çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan ötimik bipolar bozukluk hastalarının SCWT performansında anormallik bulunmuştur [106], [107], [108]. Şizofreni hastalarında stroop etkisi ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda farklı versiyonlar kullanılmış ve kullanılan versiyon ile kolaylaştırma/zorlaştırma işlemlerinin katılımına göre karışık yapıda sonuçlar elde edilmiştir. Golden tarafından yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının hem nötral hem de uygunsuz koşullarda kontrollere göre daha yavaş, beyin hasarı olan kişilere göre daha hızlı

olduğunu bulmuştur [109]. Bu veriler sağlıklı gruplarla karşılaştırılmış ve şizofreni grubunun her iki koşulda da daha az doğru cevap verdiği görülmüştür.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları SCWT performansında anterior singulat ve diğer prefrontal bölgeleri işaret etmektedir. Peterson ve ark. fonksiyonel görüntüleme verilerine dayanarak SCWT'nin birbirine paralel yedi işlemi kapsadığı düşüncesini oluşturmuştur. Bunlar; (i) uyarının belirgin görsel özelliklerine duyumsal ayarlama, [1] uyanıklık, (iii) duyumsal ve fonolojik kodlama, (iv) görevi izleme ve güncelleme, (v) cevap seçimi, (vi) hareket öncesi planlama ve [1] motor cevaptır.

Rostrakaudal yönde anterior singulatin farklı alanları tüm bu işlemlere katılır [110]. Duyumsal ve fonolojik kodlama en rostral/arkadaki lokalizasyonda yer alırken; görevi izleme, güncelleme ve duyusal ayarlama yanındaki en rostral pozisyonadadır. Hareket öncesi planlama, uyanıklık, cevap seçimi ve takip etme korpus kallosumun genusunun kaudal ve dorsal alanlarındadır. Motor cevap, anterior singulatin motor kolunun ortasına yerleşmiştir.

Çalışmamızda, bipolar bozukluk ve şizofreni hasta grubu SCWT interferans puanları açısından farklılık göstermemiştir (p:0.665).

Çalışmamızdan farklı sonuçlar bulan bir kısım çalışmaların sonuçları ile ilgili açıklamaları; bipolar bozukluk hastaları ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının uygun koşuldaki eksiklikleri duyusal ve fonolojik kodlamadaki daha ciddi bozukluğun kanıtı olabildiğidir; ayrıca bu konuyla ilgili bir kanıtı da Barch ve ark. sağlamıştır [111], şizofreni hastalarında uygun koşulda kelime üretme anormallikleri olduğunu bulmuştur. Bu işleme anterior singulatin en rostral kısmı karışır ve dil işlemleri yolaklarını düzenleyerek uygun uyaranda rengin ismini kolaylaştırma ve uygunsuz koşulda yazılı bilgiyi inhibe etme rolü olduğu düşünülmektedir [112]. Diğer bir kanıtta şizofreni hastalarında rostral ACC'de daha fazla fonksiyonel bozukluk olması ve bunun uygun koşullarda bile dil yolaklarının düzenlenmesini etkilemesidir. Bu hipotez şizofreni hastalarında gözlenen rostral ACC aktivasyonundaki azalma ile doğrulanabilir [113].

ACC'den ayrı olarak PFK'de de SCWT performansında etkilidir ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları özellikle uygunsuz koşulda VPFK'de artmış bilateral aktivasyon olduğunu göstermektedir [114]. VPFK, birçok farklı işleme ilgili inhibitör işlemlerin bağlantılı olduğu alandır. [115]. Bipolar bozukluk hastalarında ACC disfonksiyonuna karşın VPFK'nın daha fazla katılımının bir kanıtı da bipolar bozukluk hastalarındaki SCWT performansı sırasında yapılan fonksiyonel görüntüleme deneylerinde anterior singulatta olmayan fakat ventral prefrontal korteks aktivasyonunda defisit oluşudur [116].

Bizim çalışmamızda görülen yaygın beyin hasarının (spesifik bölgelerdense) SCWT'de işlem hızının azaltıcı etkisinin altta yatan nöral mekanizmalarını anlayabilmek için gelecekte benzer işlem koşulları kullanılarak şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında yapılan nörogörüntüleme verilerine ihtiyaç vardır.

Yürütücü işlevlerin uygun şekilde işlev görebilmesi için prefrontal korteks ve subkortikal çekirdekleri içine alan doğrudan ve dolaylı yolların bir denge içinde çalışıyor olması gerekmektedir. Görüntüleme çalışmalarında, sağlıklı kontrollere göre ötimik bipolar ve stabil şizofreni hastalarında dorsolateral, subgenual ve ön singulat korteksi içeren prefrontal lobda azalmış aktivite bildirilmiştir [117]. Ötimik bipolar ve şizofreni hastalarında görülen yürütücü işlev bozukluğunun frontal işlev bozukluğu veya subkortikal-kortikal devrenin tutarlı düzenlenme bozukluğu kaynaklandığı öne sürülmüştür [118]. Araştırma sonuçları şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarındaki bilişsel bozulmanın nitelik olarak benzediğini, şiddet ve yaygınlık açısından şizofreni hastalarında daha belirgin ve farkın en çok IQ ve sözel öğrenme alanında olduğunu göstermektedir. Ayrıca şizofreni ve bipolar bozukluk hasta grupları içinde bilişsel bozukluktan farklı etkilenen alt grupların varlığı dikkat çekmektedir. Şizofreni için negatif belirtili ya da defisit sendromlu, bipolar bozukluk için psikotik belirtili hastalarda bilişsel bozulma daha belirgindir [119].

Sonuç olarak; WCST ve SCWT'den elde ettiğimiz bulgular yürütücü işlev bozukluğunun prefrontal korteksin ve subkortikal çekirdeklerin yapısal ve fonksiyonel anormalliğine bağlı olduğunu görüşünü desteklemektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Kuhn R. Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *Hist Psychiatry* 15 (3): 361–6. 2004.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu,E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2013
3. Hoff AL, Kremen WS. Neuropsychology in schizophrenia: An update. *Curr Opin Psychiatry* 16:149-56. 2003
4. Ritter LM, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 68:65-73. 2004
5. Bersani G, Clemente R, Gherardelli S, Pancheri P. Deficit of executive functions in schizophrenia: Relationship to neurological soft signs and psychopathology. *Psychopathology* 37:118-23. 2004
6. Chan RCK, Chen EYH, Cheung EFC, Cheung HK. Executive dysfunctions in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:256-62. 2004
7. Remillarda S, Pourcher E, Cohen H. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A one year follow up study. *Schizophr Res* 80:99-106. 2005
8. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin N Am* 28:65-85. 2005
9. Doruk A. Özgen F. Bipolar Bozuklukta Bilişsel işlevler Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2(29):23-9. 2006
10. Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 74:221-31. 2005
11. Martínez-Arán A, Goodwin GM, Vieta E. The Myth of the absence of cognitive dysfunctions in bipolar disorder. In: Vieta E, ed. *Bipolar Disorders: Clinical and Therapeutic Progress*. Editorial Medica Panamericana Coordinator: p.49-81. 2002

12. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. 'Synopsis of Psychiatry. Ninth edition'. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın. 2. baskı. İstanbul: Güneş kitabevi, 134-154. 2005
13. Kaplan & Sadoc Kaplan & Sadock's. Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. Eighth edition. USA, 375-456. 1998
14. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1.cilt, 2.baskı, İstanbul, 14-31,76. 2002
15. Fenichel O. Nevrozların Psikanalitik Teorisi. Çeviri: Tuncer S İzmir, 13-16. 1974
16. Güleç C. ve Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 1. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 321-325. 1997
17. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B, Leckman JF. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. 'Current Diagnosis & Treatment In Psychiatry'. Çeviri editörleri: Birsöz S, Karaman T. 1.baskı. Ankara: Güneş kitabevi, 261-265. 2003
18. Conley RR, Kelly DL. Pharmacologic Treatment of Schizophrenia, 13-20-21, 107-127, 209-217. 2003
19. Kneeland RE, Fatemi SH. Viral infection, inflammation and schizophrenia. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 5;42:35-48. Apr. 2013
20. Hinterhuber H, Liensberger D. Epidemiology of schizophrenic disorders. Wien Med Wochenschr 148,(11-12):253-258. 1998
21. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı,1. Cilt, Ankara. 242-324. 2008
22. Meesters PD, de Haan L, Comijs HC, Stek ML, Smeets-Janssen MM, Weeda MR, et al. Schizophrenia spectrum disorders in later life: prevalence and distribution of age at onset and sex in a dutch catchment area. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 20(1):18-28. Jan 2012
23. Işık E. Güncel Şizofreni, Format Matbaacılık Ankara, 1. baskı. 18-223. 2006
24. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. Journal of psychopharmacology. 24(4 Suppl):17-25. Nov 2010

25. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. Molecular interventions. 3(1):27-39. Feb 2003
26. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Molecular psychiatry. 17(12):1228-38. Dec 2012
27. Giusti-Rodriguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. The Journal of clinical investigation. 1;123(11):4557-63. Nov 2013
28. Arnold SE, Rioux L. Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 27(3):395-416. 2001
29. Demirbek B. Şizofrenide Yüksek Risk Gruplarını Belirleyebilir miyiz? Bir Hipotez. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 4(3):371-80. 2012
30. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. Schizophrenia bulletin. 40(4):721-8. Jul 2014
31. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? Nordic journal of psychiatry. 63(3):196-201. 2009
32. Guise S, Soubrouillard C, Blin O. [Dopamine D2 and serotonin 5HT2 receptors: functions, interactions and clinical consequences in schizophrenia]. L'Encephale. 23 Spec No 2:10-6. Apr 1997
33. Shimizu S, Mizuguchi Y, Ohno Y. Improving the treatment of schizophrenia: role of 5-HT receptors in modulating cognitive and extrapyramidal motor functions. CNS & neurological disorders drug targets. 12(6):861-9. Sep 2013
34. Halberstadt AL, Geyer MA. Serotonergic hallucinogens as translational models relevant to schizophrenia. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. 16(10):2165-80. Nov 2013
35. Fitzgerald PJ. Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of schizophrenia? Psychiatry research. 30;215(3):497-504. Mar 2014

36. Hashimoto K. Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia research*. 156(2-3):281-2. Jul 2014
37. Perdahlı N.P. BM. Development of neurotransmitter systems and their reflections on psychopathology. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 19:312-21. 2009
38. Uzbay T. Şizofreni Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 20(2):175-82. 2009
39. Gruber O, Chadha Santucciono A, Aach H. Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms, and the glutamate system. *Frontiers in psychiatry*. 5:32. 2014
40. Akiskal H. İki Uçlu Bozukluk, (çev.ed: Oral T). İyi İşler Basımevi. 5-40. 2003
41. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. İn: Akiskal HS. Mood Disorders: Historical İntroduction And Conceptual Overview. New York: Lippincott Williams & Wilkins. p.1559-1575. 2007
42. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 67: 3-19. 2001
43. Oral T. İki Uçlu Bozukluk. İstanbul: WPA Serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı. 2002
44. Akdeniz F. Bipolar Bozukluk: Işık E, Taner E, Işık U.(editörler). Güncel Klinik Psikiyatri Ankara. 157-162. 2008
45. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 467-509. 2003
46. Akiskal HS iki uçlu bozuklukların sınıflandırılması, tanısı ve sınırları: gözden geçirme. İn: Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (eds.) iki Uçlu Bozukluk .John Wiley ve Sons Ltd. 1-53. 2002
47. Carta MG, Angst J. Epidemiological and clinical aspects of bipolar disorders: controversies or a common need to redefine the aims and methodological aspects of surveys. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 1(1):4.64. 2005

48. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones P B, van Os J et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry*. 162:257-262. 2005
49. Benazzi F. Gender differences in bipolar-II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 256:67-71. 2006
50. Smoller JM, Finn CT. Family, twin and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet Part C (Semin. Med. Genet.)* 123C:48-58. 2003
51. Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *British Journal of Psychiatry*. 41:6-134. 2001
52. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I,II,III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 22:517-534. 1999
53. Currier D, Mann MJ, Oquendo MA, Galfalvy H, Mann JJ. Sex differences in the familial transmission of mood disorders. *J Affect Disord*. 95:51-60. 2006
54. Taylor MA, Abrams R. Gender differences in bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 3:261-271. 1981
55. Goldstein JM, Faraone SV, Chen WJ, Tsuang MT. The role of gender in understanding the familial transmission of schizoaffective disorder. *Br J Psychiatry*. 163:763-768. 1993
56. Yüncü Z, Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Anticipation in bipolar disorder: a comparison between two generations. *Turk Psikiyatri Derg*. 19:349-357. 2008
57. Rucci P, Nimgaonkar VL, Mansour H, Miniati M, Masala I, Fagiolini A et al. Gender moderates the relationship between mania spectrum and serotonin transporter polymorphisms in depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 150:907-913. 2009
58. Ohadi M, Keikhaee MR, Javanbakht A, Sargozaee MR, Robabeh M, Najmabadi M. Gender dimorphism in the DAT1-67 T-allele homozygosity and predisposition to bipolar disorder. *Brain Res*. 1144:142-145. 2007
59. Andreasen NC, Black DW. *Mood Disorders. Introductory Textbook of Psychiatry*. 3. Baskı. American Psychiatric Publishing Inc Washington DC. 2006

60. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 6(5):421-425. 2004
61. Sadock BJ ve Sadock VA. Mood disorders. Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry, Aydın H, Bozkurt A (ed). Lippincott Williams & Wilkins. s. 173-210. 2005
62. Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, ve ark. Phenomenology of Mania: Evidence for Distinct Depressed, Dysphoric, and Euphoric Presentations. *Am J Psychiatry.* 156(3):426-430. 1999
63. Coryell W, Scheftner W, Keller M ve ark. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry.* 150 (5):720-727. 1993
64. Koroğlu E. Psikozoloji, Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri, Hekimler Yayınlar Birliği Yayıncılık. Ankara. 2004
65. Gitlin MJ, Swendsen J, Hellar TL ve ark. Relapse and impairment in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry.* 152 (11): 1635-40. 1995
66. Akkaya C., Deniz G., Cangür Ş., Kirli S.. Bipolar Bozukluk Hastalarının İlaç Kullanım Sürelerinin Sosyodemografik ve Hastalık Özellikleri ile İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 25(2):94-105. 2014
67. Chan et al. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues *Archives of Clinical Neuropsychology* 23. 201–216. 2008
68. Damasio, Descartes'ın Yanılgısı, üçüncü basım. 2006
69. Anderson, Executive Functions And Frontal Lobes. 2008
70. Mesulam M., Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Second Edition, Bird et al. The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition *Brain*, 127, 914±928. 2001
71. Miller, The Human Frontal Lobes; Functions and Disorders, second edition. 2007
72. Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., et al. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia

- and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain*, 125,752–764.
- Jacopy et al. *Oxford Textbook of Old Age Psychiatry*. 2008
73. Goldberg E. , *Psychiatr Clin North Am.*, Sep;28:567-80,
74. Zald DH, Andreotti C, Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex, *Neuropsychologia*: 48. 3377–3391. 2010
75. Clark, L., Bechara, A., Damasio, H., Aitken, M. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions On risky decision making. *Brain*, 131, 1311–1322. 2008
76. Bird et al. The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition *Brain*. 127, 914±928. Apr 2004
77. Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex, *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215–222. 2000
78. Karakaş S,İRkeç C, Yüksel N. Beyin ve nöropsikoloji temel ve klinik bilimler. Ankara: Çizgi.:123-31. 2003
79. Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic assessment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatr Clin N Am* 28:567-80. 2005
80. Hoff AL, Harris D, Faustman WO, Beal M, DeVilliers D, Mone RD et al:A neuropsychological study of early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 20(1-2):21-8. 1996
81. Velligan DI, Bow-Thomas CC. Executive function in schizophrenia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 4(1):24-33. 1999
82. Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry*. 157:50-4. Jul 1990
83. Krishnadas R, Ramanathan S, Wong E, Nayak A, Moore B, Residual negative symptoms differentiate cognitive performance in clinically stable patients with schizophrenia and bipolar disorder, *Schizophr Res Treatment*, 2014
84. Hoff AL, Shukla S, Aronson T, Cook B, Olo C, Baruch S, Jandorf L, Schwartz J. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res*. (3-4):253-60. Jul-Aug 1990

85. Pradhan BK, Chakrabarti S, Nehra R, Mankotia A. Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison Psychiatry Clin Neurosci. 62(5):515-25. Oct 2008
86. Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V., Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia, Bipolar Disord. Feb;8(1):47-55, 2006
87. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive Impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: A Preliminary Study. Arch Gen Psychiatry 55:41-6. 1998
88. Karakaş S. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. Türk Nöroloji Dergisi 8: 61-69. 2002.
89. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration norms and Commentary. New York: Oxford University Press. 1991
90. Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Nakagomed AJK, Fukuda M, Kato N. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. Neuroscience Research 50: 1-11. 2004
91. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi 4: 251-259. 1996
92. Karadağ F. Oral TE, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği, Türk Psikiyatri Dergisi 1[28]:107-114. 2001
93. Solso R. Cognitive psychology. 4th ed., Needham Heights: Allyn and Bacon. 1995
94. Karakaş S, Eski R, Başer E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış bir nöropsikolojik testler topluluğu. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı, Ufuk Matbaası, İstanbul, s. 43-70. 1996
95. Greenwood TA, Light GA, Swerdlow NR, Radant AD, Braff DL. Association Analysis of 94 Candidate Genes and Schizophrenia-Related Endophenotypes. 7:e29630. 2012
96. Lien YJ, Liu CM, Faraone SV, Tsuang MT, Hwu HG, Hsiao PC ve ark. A genome-wide quantitative trait loci scan of neurocognitive performances in families with schizophrenia Genes. Brain and Behavior 9:695–702. 2010

97. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand* 118:373-381. 2008
98. Sánchez-Morla EM¹, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, Baca-Baldomero E, Gómez JL. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 30;169(3):220-8. Oct 2009
99. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J, Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects, *Biol Psychiatry*,15;56(8):560-9, 2004
100. Koren D, Seidman LJ, Harrison RH, Lyons MJ, Kremen WS, Caplan B, Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia, *Neuropsychology.* 12(2):289-302. Apr 1998
101. Lysaker P1, Bell M, Beam-Goulet J., Wisconsin card sorting test and work performance in schizophrenia, *Psychiatry Res.* 31;56(1):45-51. Jan 1995
102. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A., Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging., *J Neurosci.* 1;21(19):7733-41. Oct 2001
103. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF., Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence., *Arch Gen Psychiatry.* 43(2):114-24. Feb 1986
104. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomeña F, González-Monclús E, Setoain J., Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res.* 55(3):131-9. Sep 1994
105. Steinberg JL, Devous MD Sr, Paulman RG, Wisconsin card sorting activated regional cerebral blood flow in first break and chronic schizophrenic patients and normal controls., *Schizophr Res.* 19(2-3):177-87. May 1996

106. Konstantakopoulos G1, Ioannidi N, Patrikelis P, Soumani A, Oulis P, Sakkas D, Neurocognitive function in clinically stable patients with schizophrenia or bipolar disorder and normal controls, *Psychiatriki*,22(3):195-206, Jul-Sep;2011
107. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, Nolen WA, Jolles J., Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission., *Acta Psychiatr Scand.* 101(4):274-80.Apr:2000
108. Martínez-Arán A1, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome., *Bipolar Disord.* 6(3):224-32. Jun 2004
109. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH., Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania., *Br J Psychiatry.* 180:320-6. Apr 2002
110. Golden CJ, Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test, *J Clin Psychol.* 32(3):654-8. Jul 1976
111. Peterson BS1, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW, Gore JC., An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems., *Biol Psychiatry.* 15;45(10):1237-58 Factors influence Stroop performance in schizophrenia). May 1999
112. Kawashima R, O'Sullivan BT, Roland PE., Positron-emission tomography studies of cross-modality inhibition in selective attentional tasks: closing the "mind's eye"., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20;92(13):5969-72. Jun 1995
113. Yücel M1, Pantelis C, Stuart GW, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, Pipingas A, Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia., *Am J Psychiatry.* 159(2):251-4. Feb 2002
114. Leung HC, Skudlarski P, Gatenby JC, Peterson BS, Gore JC., An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task., *Cereb Cortex.* 10(6):552-60. Jun 2000
115. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y., Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI., *Brain.* 122 (Pt 5):981-91. May 1999

116. Blumberg HP¹, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state and traitrelated dysfunction in ventral prefrontal cortices., Arch Gen Psychiatry. 60(6):601-9. Jun 2003
117. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams S, Simmons A, Giles N, Lloyd AJ, Harrison CL, Sal M, Murray RM, Ferrier IN, young AH, Curtis VA. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder:evidence fort ask-spesific dysfunction. Bipolar Disord 6: 550-564. 2004
118. Kravariti E. Effect of symptoms on excutive functions in bipolar illlness. Psychological Medicine 34: 811-821. 2004
119. Sibel Ç. Alp Ü. Bilişsel bozukluk açısından şizofreni ve bipolar bozukluk; Benzerlikler ve farklar: Sistematik gözden geçirme. Nöropsikiyatri Arşivi 47. 2010.

7. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 27/11/2012

TOPLANTI NO : 2012/24

KARARLAR :

- 10- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nuray ATASOY'un sorumluluğunda yapılacak olan 2012-140-27/11 Protokol no'lu "Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Hastalarında Yürütücü İşlevlerin Karşılaştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın

Sizi BEU Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD’de yürütülen “Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Hastalarında Yürütücü İşlevlerin Karşılaştırılması” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tank tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Doç.Dr. Nuray ATASOY

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahibsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Gizlilik:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Herhangi bir zararlanma durumunda yükümlülük/sorumluluk:

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı’ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir).

Araştırmanın Amacı: (Çalışmanın araştırma amacı olduğu mutlaka belirtilmeli, gönüllünün anlayabileceği sade bir dil kullanılmalı ve kısaltılmış ifadeler açıklanmalıdır). **Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Hastalarında Yürütücü İşlevlerin Karşılaştırılması**

Çalışmanın adı: Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Karşılaştırılması

Tarih:23/11/2012

Ek 3. Sosyodemografik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU

PROT NO: Tarih:
Adı Soyadı: Yaş: Cinsiyet:
Adres ve Tel:

Geliş şekli: Kendi isteği Polis nezaretinde Adli
Aile isteği Konsültasyon

Medeni durum: Çocuk sayısı:

Bekar
Evli
Dul
Boşanmış

Eğitim Durumu:

(0) okuma yazma yok (4) lise
(1) okur-yazar (5) üniversite
(2) ilkokul (6) lisansüstü
(3) ortaokul
Okuduğu toplam yıl sayısı:

Yaşam şekli:

(1) yalnız yaşıyor (5) başkalarıyla birlikte
(2) anne-baba ile (6) açık bakım evi
(3) eş ve çocuklarla birlikte (7) diğer
(4) diğer bir yakınla birlikte,

Kaldığı yer:

(1) kira (4) bakımevi
(2) kendi evi (5) evsiz
(3) lojman

Çalışma durumu:

(1) Öğrenci (4) İşsiz
(2) Çalışıyor (5) Ev Hanımı
(3) Emekli (6) Malülen Emekli

İş öyküsü:

Halen tam zamanlı bir işte çalışmakta mı? (30+ saat/hafta, okulu saymayınız)

1=evet 2=hayır

Halen part-time bir işle mi çalışmakta? (okulu saymayınız) 1=evet 2=hayır

Çalışmaya başladığı zaman: Çalışılan zaman (ay olarak):

Askerlik Durumu:

Askerlik yaptı mı? (1=evet, 2=hayır) Askerliği ne kadar süreyle yaptı? (ay olarak):

Hastanın askerlikten ne şekilde ayrıldığı:

(0) bilgi yok (1) normal (2) tıbbi gerekçelerle (3) olumsuz şekilde (4) diğerk

Ekonomik durumu:

- (1) Zayıf
- (2) Orta
- (3) İyi Hastanın aylık geliri:

Sosyal güvencesi:

- (1) yok
- (2) emekli sandığı/bağkur/sigorta
- (3) yeşil kart/vakıf desteği
- (4) kaymakamlık
- (5) özel
- (6) diğerk..

Sosyal desteğin değerlendirilmesi

- (1) sosyal desteği yeterli
- (2) bazı alanlarda yetersizlikler var
- (3) birçok alanda yetersizlik var
- (4) hemen hemen bütün alanlarda yetersizlikler var
- (5) sosyal desteği hiç yok

Ek 4. Wisconsin Kart Eşleme Testi

WISCONSIN KART EŞLEME TESTİ*

KAYIT FORMU

Adı Soyadı :

Doğum Tarihi :/...../.....

Yaşı :

Cinsiyeti :

Eğitim Düzeyi :

Uygulayıcının Adı Soyadı :

Uygulama Tarihi :/...../.....

Uygulama Yeri :

WISCONSIN KART EŞLEME TESTİ PUANLARI	
1- Toplam tepki sayısı	
2- Toplam yanlış sayısı	
3- Toplam doğru sayısı	
4- Tamamlanan kategori sayısı	
5- Toplam perseveratif tepki sayısı	
6- Toplam perseveratif hata sayısı	
7- Toplam perseveratif olmayan hata sayısı	
8- Perseveratif hata yüzdesi	
9- İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı	
10- Kavramsal düzey tepki sayısı	
11- Kavramsal düzey tepki yüzdesi	
12- Kurulumu sürdürmede başarısızlık	
13- Öğrenmeyi öğrenme	

Kategoriler: R, Ş, M, R, Ş, M

1 - 22 23 - 44 45 - 64 1 - 22 23 - 44 45 - 64

R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D
R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D	R	Ş	M	D

*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-0 / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Ek 5. Stroop Testi Tbag Formu Kayıt Formu



STROOP TESTİ TBAG FORMU* KAYIT FORMU

Adı Soyadı : Uygulayıcının
Doğum Tarihi : Adı Soyadı :
Yaşı : Uygulama Tarihi :
Cinsiyeti : Uygulama Yeri :
Eğitim Düzeyi :

Bölüm I : Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma				Bölüm II : Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma			
M	S	K	Y	M	S	K	Y
Y	M	S	K	Y	M	S	K
Y	K	M	S	Y	K	M	S
K	Y	S	M	K	Y	S	M
S	K	Y	M	S	K	Y	M
K	M	S	Y	K	M	S	Y
Bölüm III : Şekil Rengi Söyleme				Bölüm IV : Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme			
Y	M	S	K	Y	M	S	K
S	K	Y	M	S	K	Y	M
M	Y	S	K	M	Y	S	K
M	S	K	Y	M	S	K	Y
K	Y	M	S	K	Y	M	S
S	Y	M	K	S	Y	M	K
Bölüm V : Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme							
Y	M	S	K				
S	K	Y	M				
M	Y	S	K				
M	S	K	Y				
K	Y	M	S				
S	Y	M	K				

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü/17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından gerçekleştirilmiştir.

Ek 6. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM		*****

Ek 7. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

Ek 8. (SAPS/PBDÖ) Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

(SAPS / PBDÖ) POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ					
0= Yok	1= Şüpheli	2= Hafif	3= Orta	4= Belirgin	5= Şiddetli
Hasta Adı:	Tarih:	Vizit:	Değerlendiren:		
VARSANILAR		012345	19. Düşünce Çekilmesi		01234 5
1. İştme Varsanıları	Hasta başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir.		Hasta, düşüncelerinin kafasından alındığına inanır.		
2. Yorumlayıcı Sesler	Hasta, davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu bildirir.	012345	20. Hezeyanların Bütünsel Derecelendirilmesi	Bu derecelendirme hezeyanların süresi, ısrarlılığı ve hastanın yaşamına olan etkisi gözönüne alınarak yapılmalıdır.	01234 5
3. Kendi Aralarında Konuşan Sesler	Hasta iki veya daha fazla kişinin aralarında konuştuklarını duyduğunu bildirir.	012345	GARİP (BİZAR) DAVRANIŞ		01234 5
4. Somatik veya Dokunma Varsanıları	Hasta, vücudunda acayip fizik duymamsamalar olduğunu bildirir.	012345	21. Giyim ve Görünüş	Hasta olağandışı tarzda giyinir veya diğer garip şeylerle görünüşünü değiştirir.	01234 5
5. Koku Varsanıları	Hasta, başkalarının fark etmediği olağan dışı kokular duyduğunu bildirir.	012345	22. Sosyal ve Cinsel Davranış	Hasta, olağan sosyal normlara göre, uygunsuz şeyler yapabilir. Örn. Ortalıkta mastürbasyon yapma	01234 5
6. Görme Varsanıları	Hasta, gerçekte var olmayan şekil veya insanları görür.	012345	23. Saldırgan ve Taşkın Davranış	Hasta, sıklıkla önceden tahmin edilemeyen saldırgan ve taşkın davranışlar gösterebilir.	01234 5
7. Varsanıların Bütünsel Derecelendirilmesi	Bu Derecelendirme varsanın süresi, şiddeti ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır.	012345	24. Tekrarlayıcı veya Basmakalıp (Stereotipik) Davranış	hareketler veya merasimler geliştirebilir.	01234 5
HEZEYANLAR		012345	25. Garip Davranışın Bütünsel Derecelendirilmesi	Bu derecelendirme, davranış tipi ve sosyal normlardan sapma miktarının yansıtıcıdır.	01234 5
8. Kötülük Görme Hezeyanları	Hasta, kendine yönelik komplo hazırlandığına veya bir yolunun bulunup kendine kötülük yapılacağına inanır.	012345	26. Düşüncenin Raydan Çıkması (Derailment)	Fikirlerin bir diziden diğerine dolaylı bağlantılı veya bağlantısız olarak kayıp gittiği konuşma şekli.	01234 5
9. Kıskaçlık Hezeyanları	Hasta eşinin bir başkası ile ilişkisi olduğunu düşünür.	012345	27. Teğetleme (Tangentiality)	Dolaylı veya konu dışı tarzda sorulara yanıt verme.	01234 5
10. Suçluluk ve Günahkarlık Hezeyanları	Hasta bazı kötü günahlar veya affedilemez suçlar işlediğine inanır.	012345	28. Dikişsizlik (Kelime Salatası, Şizofazi)	Zaman zaman esas olarak anlaşılmayan konuşma şekli	01234 5
11. Büyüklük Hezeyanları	Hasta, özel güç veya yeteneklerinin varlığına inanır.	012345	29. Mantık Dışılık	Mantıklı olarak izlenemeyen sonuçlar çıkarılan konuşma şekli	01234 5
12. Dinsel Hezeyanlar	Hasta, dinsel nitelikli yanlış inançları ile aşırı uğraşır.	012345	30. Çevresel Konuşma(Circumstantiality)	Hedef Düşünceye ulaşması çok dolambaçlı olan ve gecekken konuşma şekli.	01234 5
13. Somatik Hezeyanlar	Hasta, her nasılsa vücudunun hasta, anormal veya değişmiş olduğuna inanır.	012345	31. Basınçlı Konuşmalar	Hastanın konuşması hızlı ve durdurulması güçtür. Konuşma miktarı normalden çok fazladır.	01234 5
14. Alınma Düşünceleri ve Hezeyanları	Hasta, önemsiz işaret veya olayları üzerine alınır veya özel anlamlar çıkarır.	012345	32. Çelinebilir Konuşma (Distractable Speech)	Hasta konuşma akımını kesintiye uğratan yakın uyarınlarla çelinebilir.	01234 5
15. Kontrol Edilme Hezeyanları	Hasta, duygularının ve karakterinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğini hisseder.	012345	33. Klang Çağırışım	Kelime seçimine anlamsal ilişkilerden çok seslerin yön verdiği konuşma şekli.	01234 5
16. Düşünce Okunması Hezeyanları	Hasta insanların düşüncelerini okuyabildiği veya düşüncelerini bildiğini hisseder.	012345	34. Pozitif Formal Düşünce Bozukluğunun Bütünsel Derecelendirilmesi	Bu bütünsel derecelendirilme, anormallığı ve kişinin ilişki kurma yeteneği etkileme derecesini yansıtıcıdır.	01234 5
17. Düşünce Yayınlanması	Hasta, düşüncelerinin yayınlandığını hisseder, böylece kendisi veya diğerleri bunları duyabilir.	012345			
18. Düşünce Sokulması	Hasta, düşüncelerinin kendisine ait olmadığını, dışarıdan aklına sokulduğuna inanır.	012345			

Ek 9. SANS/NBDÖ) Negaif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

Hasta Adı:		Tarih:		Vizit:											
		Değerlendiren:.....													
0= Yok	1= Şüpheli	2= Hafif	3= Orta	4= Belirgin	5= Şiddetli										
DUYGULANIMSAL DÜZLEŞME VEYA KÜNTLEŞME			AVOLUTION – APATİ / İRADESİZLİK / İLGİSİZLİK İnişiyatif veya Hedefin Olmaması												
1. Değişmeyen Yüz İfadesi		0	1	2	3	4	5	14. Öz bakımı ve Temizlik		0	1	2	3	4	5
Hastanın yüzü cansız görünür ve konuşmasının duygusal içeriğine bağlı olarak beklenenden daha az değişir.								Hastanın elbiseleri dökük saçık yada kirli olabilir, saçları yağlanmış, kendisi temizlenmemeye bağlı kokuyor olabilir.							
2. Kendiliğinden Hareketlerde Azalma		0	1	2	3	4	5	15. İş veya Okulda Sebatsızlık		0	1	2	3	4	5
Hastanın kendiliğinden hareketleri çok azalmıştır veya hiç yoktur. Konumunu değiştirmez, ekstremitelelerini oynatmaz.								Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini tamamlamada, evi temizlemede güçlükleri vardır. Eğer hasta hastanede yatıyorsa, örneğin toplu oyun oynama gibi koğuş etkinliklerini sürdürmez.							
3. Anlamlı Jestlerin Yokluğu veya Azalması		0	1	2	3	4	5	16. Fiziksel Anergia (Hareketsizlik)		0	1	2	3	4	5
Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vücut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz.								Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermez.							
4. Zayıf Göz İlişkisi		0	1	2	3	4	5	17. İradesizlik/İlgisizliğin Bütünsel Derecelendirilmesi		0	1	2	3	4	5
Hasta göz ilişkisinden kaçınır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın bakar.								Eğer özellikle belirgin ise, asıl ağırlık bir veya iki önemli belirtiyeye verilmelidir.							
5. Duygulanımsal Yanıtsızlık		0	1	2	3	4	5	ANHEDONİ-ASOSYALLİK/ZEVK ALAMAMA-TOPLUMSAL İLİŞKİ KURAMAMA		0	1	2	3	4	5
Hasta uyarıldığında gülmez veya gülümsemez.								18. Oyalancı İlgisi ve Etkinlikler		0	1	2	3	4	5
6. Uyumsuz Duygulanım		0	1	2	3	4	5	Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır							
Hastanın duygulanımı basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uyumsuz veya uyumsuzdur.								19. Cinsel İlgisi ve Etkinlik		0	1	2	3	4	5
7. Sesteki Esnekliğin Eksikliği		0	1	2	3	4	5	Hasta cinsel ilgi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır.							
Hasta normal sesle ilgili vurgu kalıplarını kullanmada başarısızdır ve genellikle monoton bir biçimde konuşur.								20. Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği		0	1	2	3	4	5
8. Duygulanımsal Düzleşmenin Bütünsel Derecelendirilmesi		0	1	2	3	4	5	Hasta, özellikle karşı cins ve ailesiyle başta olmak üzere yakın ve dostça ilişkiler kurmada bir yetersizlik sergiler.							
Bu derecelendirilme, özellikle yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere belirtilerin ayrıntılı şiddeti üstüne yoğunlaşmalıdır.								21. Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler		0	1	2	3	4	5
ALOGİA (Düşünce / Fikir Yoksulluğu)		0	1	2	3	4	5	Hastanın zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder.							
9. Konuşma Yoksulluğu		0	1	2	3	4	5	22. Anhedoni - Asosyalitenin Bütünsel Derecelendirilmesi		0	1	2	3	4	5
Hastanın sorulara yanıtları miktar olarak kısıtlıdır; kısa somut ve özensiz olma eğilimi gösterir.								Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu vb. durumları da hesaba katarak ayrıntılı şiddeti yansıtmalıdır.							
10. Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu		0	1	2	3	4	5	DİKKAT		0	1	2	3	4	5
Hastanın yanıtları miktar olarak yeterlidir; fakat muğlak, aşırı somut veya aşırı genelleme eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır.								23. Sosyal Dikkatsizlik		0	1	2	3	4	5
11. Blokaj		0	1	2	3	4	5	Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisindeymişçesine bir görünüm içindedir.							
Hasta, kendiliğinden veya konuştuğu konu hatırlatıldığında, düşünce dizisinin kesintiye uğradığını ifade eder.								24. Zihinsel Durum Testleri Esnasında Dikkatsizlik		0	1	2	3	4	5
12. Yanıt Süresinde Uzama		0	1	2	3	4	5	7 (yedi) rakamıyla yapılan seri testleri (en az beş çıkarma işlemli olmalı) ve 'Dünya' kelimesini geriye doğru harf harf okuma testi							
Hasta, bu konu hatırlatıldığında, hastanın sorunun farkında olduğu görülür.								25. Dikkatin Bütünsel Derecelendirilmesi		0	1	2	3	4	5
13. Alogiyanın Bütünsel Derecelendirilmesi		0	1	2	3	4	5	Bu derecelendirilme, klinik olarak ve testler açısından hastanın ayrıntılı yoğunlaşmasını değerlendirmelidir							
Alogiyanın çekirdek özellikleri, konuşma ve düşünce içeriğinin yoksulluğudur.															

PUANLAMA:

Duygulanımsal düzleşme / küntleşme:.....

Alogia:.....

Avolution/Apati:.....

Anhedoni/Asosyallik:.....

Dikkat:.....