

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Psikiyatri Anabilim Dalı**

**BİPOLAR BOZUKLUKTA NÖROBİLİŞSEL TESTLERİN ÖZGÜLLÜĞÜ VE**  
**DUYARLILIĞI ÜZERİNE KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Zeynep ÇUBUKCUOĞLU**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ömer AYDEMİR**

**Manisa, 2011**

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince bana yardımcı olan; Prof.Dr.Ömer AYDEMİR'e, uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, her tür yardımını çekinmeden talep edebildiğim, Prof.Dr.Ayşen ESEN DANACI'ya, uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Prof.Dr.Erol ÖZMEN'e, Prof.Dr.Mehmet Murat DEMET'e, Doç.Dr.Artuner DEVECİ'ye, Doç.Dr.Oryal TAŞKIN'a, Uzm.Psk. Nilüfer Karaca'ya, Uzm.Psk. Pınar Başpınar Can'a, asistanlık sürecimde dostluklarını ve yardımlarını hissettiğim başta Dr. Cumhur Taş olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve sekreterimiz Gülseren Kömürcü'ye çok teşekkür ederim. Ayrıca psikiyatri kliniğinin tüm çalışanlarına başta Saime Altun olmak üzere teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Zeynep Çubukcuoğlu

MANİSA 2011

## **ÖNSÖZ**

## **İÇİNDEKİLER**

### **I.GİRİŞ**

### **II. GENEL BİLGİLER**

2.1. Tanım

2.2. Tarihçe

2.3. Sınıflandırma

2.4. Risk Faktörleri

2.5. Etiyoloji

2.5.a. Genetik Etkenler

2.5.b. Nörotransmitter Çalışmaları

2.5.c. İyon Sistemleri

2.5.d. Nöroendokrin Düzenleme

2.5.e. İmmunolojik Etmenlerin Rolü

2.6. Tedavi

2.7. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler

2.7.a. Bilişsel işlev tanımı, bilişsel psikoloji kuramları

2.7. b. Nöropsikoloji ve Yönetici İşlevler

2.7. c. Bipolar bozuklukta remisyon döneminde bilişsel işlev bozukluk

2.7.d. Hastalık döneminin bilişsel belirtilere etkisi

2.7.e. BP tanılı hastaların akrabalarında bilişsel işlevler

2.7.f. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası

2.7.g. Hastalık sürecinin bilişsel işlevlere etkisi

2.7.h. Bipolar bozukluk alt tipleri, ek tanılarının bilişsel belirtilere etkisi

2.7.i. Tedavi için kullanılan ilaçlar ve eşlik eden madde kötüye kullanımının

bilişsel belirtilerle ilişkisi

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM**

3.1. Çalışma Grubu

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

- 3.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu
- 3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
- 3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği
- 3.2.5. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS)
- 3.2.6. Wechsler Bellek Ölçeği
- 3.2.7. Sayı Dizisi Öğrenme Testi
- 3.2.8. Stroop Testi
- 3.2.9. Çizgi Yönünü Belirleme Testi
- 3.2.10. İşaretleme Testi
- 3.2.11. Wisconsin Kart Eşleme Testi bilgisayar versiyonu
- 3.2.12. Iowa Kumar Testi bilgisayar versiyonu
- 3.2.13. Sürekli Dikkat Testi
- 3.2.14. İz Sürme Testi
- 3.2.15. Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi
- 3.2.16. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi
- 3.2.17. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi
- 3.3. Uygulama ve İstatistiksel Değerlendirme

#### **IV. BULGULAR**

#### **V. TARTIŞMA**

#### **VI. SONUÇ VE ÖNERİLER**

#### **VII. ÖZET**

#### **VIII. İNGİLİZCE ÖZET**

#### **IX. KAYNAKLAR**

## I. GİRİŞ

Bipolar Bozukluk tekrarlayıcı manik ve depresif epizotlarla ötimi adı verilen iyilik dönemleriyle karakterize yaşamı etkileyen önemli zihinsel hastalıklardan biridir. Bipolar bozuklukta (BP) da bazı bilişsel belirtilerin olabileceği uzun süredir bilinmekte, ancak bu belirtilerin hastalık dönemlerine özgü, manik ve depresif belirtilere ya da motivasyonla ilgili etkenlere ikincil olduğu düşünölmekteydi. Son yıllarda, BP'da iyilik (remisyon) döneminde de bilişsel bozukluğun sürdüğünü gösteren veriler hızla artmıştır.<sup>1</sup> Yapılan çalışmalarda bipolar hastalarda duygudurumdan bağımsız sözel öğrenme ve bellek gibi alanlardaki bilişsel yakınmalar %50-75 oranında bulunmuştur.<sup>2</sup> Ancak objektif testler uygulandığında durum değişmektedir, objektif ve sübjektif belirtiler arasındaki korelasyon düşüktür. Bu nedenle objektif değerlendirmenin önemi açıktır. Bipolar bozuklukta bilişsel disfonksiyonun yüksek görülme sıklığı ve değişken psikososyal etkileşimlere neden olması bilişsel değerlendirmenin önemini arttırmakta ve nörobiliş açısından da tedavi stratejilerinin oluşturulmasını gerekli kılmaktadır.

Bilişsel işlevler; birbiriyle ilişkili, karmaşık ve geniş dağılımlı bir sinir ağının işleyişine bağlıdır. Bu sistem, karmaşık işlerin yeterince tanımlanması ve yerine getirilmesi yeteneğini tanımlar. Bilişsel süreçle ilgili özgül beyin bölgeleri ve hatta özgül nöronlar artan kanıtlarla gösterilmektedir. SSS organizasyonunun kompleks oluşu ve kolay bir taksonomi yapılamayacağı gerçeği yanında bilişsel süreçlerin organizasyonu için klinik ve eksperimental nöropsikoloji içinde özgül alanlar ya da fonksiyonlar kabul görmüştür.

Yakın zamana dek, nöropsikolojik yöntemler ile psikiyatrik hastalıklar arasında kesin bir ilişki gösterilemezken daha sonraki gelişmeler sonucunda, hastalıkların yerleşim yeri hakkında da fikir verebilen nöropsikolojik testler

araştırma ve uygulamada yerini almıştır. Nöropsikolojik testler; temelde, beyin alan ve işlevleriyle ilişkili olduğundan, bunların beyin alanlarına göre sınıflandırılması, testlerin özellikle klinik kullanımlarında yaygın olarak uygulanan bir yaklaşımdır. Bu doğrultuda, örneğin frontal bölge ile ilişkili bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde frontal bölge testlerinden yararlanır. Ancak bu tür sınıflandırmalar sadece pratik kullanımlarda geçerlidir; zira çağdaş araştırmalar, beynin kompartımanlar halinde çalışmadığını, bu organın işlevlerinin bütünleşik bir özellik gösterdiğini ortaya koymuştur.<sup>3</sup>

Öte yandan yapılmış bir çok çalışma sonucunda bilişsel bozulmanın şizofreni hastalarındaki önemi vurgulanmıştır. Çalışmaların ışığında şizofreni hastalarındaki bilişsel bozukluk sıklığının %80 civarında olduğu düşünülmektedir. Ağır bilişsel bozulmanın DSMV ve ICD 11 şizofreni tanı kriterlerine dahil edilmesi önerilmektedir. Bu öneri aynı zamanda şizofreni ile affektif bozuklukların ayırımında bilişsel bozulmanın yardımcı olabileceği yorumunu getirmiştir. Ancak Bipolar Bozukluk hastalarında ağır bilişsel kayıpların yapılan çalışmalarla gösterilmesi bu durumu karmaşık hale getirmiştir. Birçok çalışma ötimik Bipolar hastalarında da bazı bilişsel fonksiyonlarda şizofreni hastaları kadar ağır kayıplar olduğunu göstermiştir.<sup>4</sup>

Tüm bu bilgilerin ışığında objektif nöropsikolojik testlerin hastalık açısından özgüllüğünü ölçmek fikri gündeme gelmiş ve bununla ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu testlerin özgüllüğü ile ilgili değerlendirme yapabilmek için; şizofreni, bipolar hastaları ile kontrollerin alındığı çalışmalar alınabilir. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde bulguların zayıf olduğunu görmekteyiz.

Bu çalışmada öncelikle Bipolar bozukluğun tanımı, tarihçesi, sınıflandırılması, epidemiyolojisi, klinik görünümü, gidişi, sonlanımı ve prognostik göstergeleri sırasıyla ele alınacaktır. Sonrasında bipolar bozukluktaki bilişsel fonksiyonları araştıran çalışmalar ve şizofreni hastaları ile karşılaştırmalı çalışmalardan bahsedilecektir. Daha sonra ise, bu araştırmanın amacı, yöntemi, bulguları ve tartışması verilmiştir.

## II. GENEL BİLGİLER

### 1. TANIM:

Bipolar bozukluk öforik uyarılma ve depresif gerileme ile kendini belli eden tanı konulması ve sağaltımı kolay farmakolojik sağaltımla sonlanımı iyi olan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır.<sup>5</sup> Kraepelin zamanından beri psikoz-manyak-depresif (PMD) olarak bilinen bu hastalığa daha çok Amerikan DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı) etkisi ile artık iki uçlu (bipolar) duygudurum bozukluğu denilmektedir.<sup>6</sup> Bipolar bozukluklar DSM IV (Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı IV. baskı) sınıflamasına göre "Duygudurum Bozuklukları" içinde değerlendirilebilir.<sup>7</sup> Bipolar bozukluk bir çok yerde bipolar affektif (duygudurum) bozukluk olarak adlandırılmasına karşın, bu bozukluklarda önemli patoloji kişinin o anki emosyonel içeriğinin dışavurumu olan "affekt"de değil kişinin sürekli içsel durumu olan "mizaç (duygudurumu, mood)"tadır.<sup>8</sup>

### 2. TARİHÇE:

Duygudurum bozuklukları yaklaşık 2500 yıldır insanlığın en yaygın hastalığı olarak anlatıla gelmiştir.<sup>9</sup> Tarih öncesi çağlara ait din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında ağır depresyon ve taşkınlık nöbetleri geçiren hastalar anlatılmıştır. Homeros, İlyada Destanı'nda "mani" (Yunanca öfke ve gazap anlamında) sözcüğünü kullanmıştır. M.Ö. 400'lü yıllarda uykusuzluk, yememe, keder, irritabilite, umutsuzluk halindeki görünüm için "melankoli" deyimini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır<sup>10</sup> ve bunu kara safraya bağlamıştır.<sup>6</sup> Depresyon ve/veya maniye yatkınlığın fizyolojik bir bozukluğa bağlı olduğu eski Grek literatüründe geniş kabul görmüştür. Aristo'nun

“Problemata” kitabında ve Galen’in yazılarında tanımlanmıştır.<sup>10</sup> Ortaçağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayanlardan biri İbn-i Sina olmuş ve ilginç olgu örnekleri vermiştir.<sup>6</sup> Klinik tarihçiler bipolar bozukluk kavramının 19. yüzyılda geliştiğini öne sürerler. Bu dönemde akıl hastaları hastane yatışlarıyla tanışmıştır.<sup>9</sup> 19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini ve klinik belirtilerini yazmışlarsa da; hepsini psikoz manyak depresif (PMD) adı altında toparlamayı, hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışının tanımlanmasını Kraepelin (1896) başarmıştır.<sup>6</sup> 1957’de Leonhard’ın mani ve aile öyküsünün varlığı ile ayrıştırdığı bipolar bozukluk kavramı betimleyici yaklaşımın temelini oluşturan ICD ve DSM sistemlerinde yerini almıştır.<sup>10</sup> Günümüzde Avrupa’da daha çok ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Hastalıkların ve bunlarla ilişkili sağlık sorunlarının uluslararası istatistiksel sınıflandırılması), Amerika Birleşik Devletleri’nde ise daha çok DSM sınıflandırma dizgeleri kullanılmaktadır. Biz sınıflandırmada DSM’nin Amerikan Psikiyatri Birliğinden telif hakları alınarak sayın Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu tarafından Türkçe’ye çevrilen yeniden gözden geçirilmiş IV. baskısını (DSM IV-TR) temel aldık.

### **3. SINIFLANDIRMA**

Duygudurum bozuklukları, depresif bozukluklar, bipolar bozukluklar ve etyolojilerine göre adlandırılan iki bozukluk olarak, genel tıbbi bir duruma bağlı duygudurum bozukluğu ve madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu biçiminde ayrılır. Bipolar bozukluklarda (yani bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk) manik epizotlar, mikst epizotlar ya da hipomanik epizotlar vardır (ya da daha önce geçirilmiş olduklarına ilişkin bir öykü alınır).<sup>7</sup> Bipolar II, siklotimik bozukluk ve BTA bipolar bozukluklar da, bipolar I bozukluğuna göre daha nadir görülmekle beraber, yine bipolar bozukluklar içinde değerlendirilir.

Bipolar I bozukluğu, bir ya da birden fazla manik ya da mikst epizotla belirlidir; genellikle majör depresif epizotlar eşlik eder.



DSM-IV'e göre kişiye "Bipolar Bozukluk" tanısı konulabilmesi için en az bir kez mani ya da mikst atak yaşaması gerekmektedir.

DSM-IV tanı kriterlerine göre manik atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:<sup>7</sup>

A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması.

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

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra hastanın kendisini dinlenmiş hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı), yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilmesi
6. Toplumsal, mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma , düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma yada aptalca iş yatırımları yapma.)

C. Bu semptomlar mikst atağın tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertiroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mani benzeri ataklar bipolar 1 bozukluk olarak sayılmamalıdır.

DSM-IV tanı kriterlerine göre mikst atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:<sup>7</sup>

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

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

C. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertiroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mikst benzeri ataklar bipolar 1 bozukluk olarak sayılmamalıdır.<sup>7</sup>

#### **4. RİSK FAKTÖRLERİ**

Duygudurum bozukluklarının toplum içindeki dağılımını belirleyen risk faktörlerine baktığımızda; duygudurum bozuklukları yaşla birlikte artmaktadır.<sup>7</sup> İki-üçlü hastalarda cinsiyet farkı bulunmamaktadır.<sup>11</sup>

Bazı kaynaklarda, bipolar bozuklukların yüksek sosyoekonomik düzeylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Psikososyal etkenler açısından ise önemli ekonomik sorunlar, aile sorunları, iş hayatındaki sorunlar, beden sağlığının bozulması, sevgi nesnesinin yitimi, emeklilik, iş yitimi ve daha pek çok fiziksel ya da psikososyal olay duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında veya süregelenleşmesinde rol oynarlar. Çeşitli kaynaklar, stresli yaşam olaylarının

bipolar bozuklukta birinci ve ikinci ataklarda anlamlı bir değer taşıdığını, daha sonraki ataklarda ise bir anlamı olmadığını belirtmiştir.<sup>8</sup>

## 5. ETİYOLOJİ

Bipolar bozukluğun etyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir.<sup>13</sup> Hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürülen etkenler şöyledir:

### a. Genetik Etkenler:

Bipolar hastalarla yapılan aile çalışmalarını, hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir.<sup>14</sup> Bipolar I bozukluğu oranını 1. Derece akrabalarda kontrollere oranla 8-10 kat artmıştır.<sup>13</sup> Bipolar bozukluklu ailelerle yapılan bir araştırmada kromozom 4p üzerinde dopamin reseptörü D-5 geni ile alfa-2 reseptör geni arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Moleküler biyoloji çalışmalarında 5, 11 ve X kromozomları ile iki-uçlu I bozukluğu arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de, belli bir gen ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki ortaya konulamamıştır.<sup>13</sup> X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX (koagülasyon faktörü) ile bipolar bozukluk arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir.<sup>16</sup> Birçok veri, iki-uçlu bozukluğun 18. kromozomun bir lokusunda yerleşiyor gibi görünmesini olasılığını düşündürmektedir.<sup>8</sup> Kimi kromozomlardaki (son yıllarda özellikle 18. kromozom) gen konumları (lokus) üzerindeki çalışmaların umut verici olduğu ve önümüzdeki birkaç yıl içinde bipolar bozukluğun genetiğinin çözüleceğı bildirilmektedir.<sup>6</sup>

Araştırmalar bipolar bozukluğun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtımsal geçiş göstermediğini, polimorfik ve multifaktöriyel bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır.

### b. Nörotransmitter Çalışmaları:

Son zamanlarda duygudurum bozukluklarında nörotransmitter etkinliğinin niceliğinden çok reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı (sensitivitesi) üzerinde durulmaktadır.

Noradrenerjik sistem: Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir.<sup>17</sup> Sağaltım ve

korumada Lityum nörotransmitter salınımını azaltır ve geri alınımını (reuptake) artırır.

**Serotonerjik Sistem:** Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır.<sup>17</sup> Serotoninin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Serotonin, adrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı devinim işlevlerinde, saldırgan davranışların kısıtlanmasında etkin yer alır.<sup>6</sup>

Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır.<sup>18</sup> Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir.<sup>13</sup> Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>18</sup> GABA gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vazopressin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülür.<sup>13</sup>

### **c. İyon Sistemleri**

**Sodyum:** Manik epizot sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir.<sup>18</sup>

**Kalsiyum:** Kalsiyumun nöral iletide çok önemli bir rolü vardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etyolojideki rolünü desteklemektedir.<sup>18</sup>

### **d. Nöroendokrin Düzenleme**

Hipotalamus nöroendokrin düzenlemenin merkezinde yer alır ve bir çok nörotransmitterden gelen nöronal uyarıyı alır. Mizaç bozukluğunun nedeni açısından teorik olarak nöroendokrin aksın kısmi bozukluğundan bahsetmek mümkünse de (örneğin tiroid aksı, adrenal aks), düzensizliklerin temel beyin bozukluğunu yansıtır olması daha sıklıkla düşünülmektedir.<sup>13</sup>

Duygudurum bozuklukları ile ilgili majör nöroendokrin akslar adrenal, tiroid, ve büyüme hormonu akslarıdır.<sup>13</sup> Büyüme hormonu yanıtının azalması, LH salgısında azalma, vazopressin ve kalsitonin salgısında bozukluklar depresyonda izlenmektedir. Bipolar olgularda TRH'a TSH cevabı artmaktadır. Depresyonda TRH'a TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir, hipertiroidide duygudurum kamçılanırken, hipotiroidide çökkünlük sık görülür.

Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden ACTH salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'a karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir.<sup>6</sup>

#### **e. İmmünolojik Etkenlerin Rolü**

İmmun sistem tarafından üretilen bazı sitokinler (örneğin; Interlökin-1, Interlökin-6, tümör nekrozis faktör (TNF), interferon alfa, beta, gama vb.) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler.

Yüksek Interlökin-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda depresyon sırasında hücrel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. Bipolar bozuklukta hem depresif hem manik epizotlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir.<sup>18</sup>

## **6. TEDAVİ**

Bugün için bipolar bozuklukların kesin bir tedavisi yoktur, ancak uygulanan tedavi, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Tedavide amaçlanan, epizotların sıklığını, şiddetini ve psikososyal sonuçlarını azaltmak ve epizotlar arasındaki psikososyal işlevselliği artırmaktır. Sağaltıma başlamadan önce bireysel risk yaratan durumlar, hastanın durumuna ilişkin içgörüsü, hasta-hekim ilişkisindeki güven, aile desteğinin varlığı, hastanın sağaltım konusundaki seçimi, önceki dönemlerde hangi sağaltıma yanıt verdiği ve sağaltıma yanıt verme süresi, hastanın yaşına özgü durumlar ve genel tıbbi durumu, hastanın tedaviye ulaşım koşulları dikkate alınmalıdır.<sup>19</sup>

Günümüzde kullanılan duygudurum dengeleyici ilaçların başlıcaları lityum, karbamazepin ve valproik asittir.

Akut mani/hipomani tedavisinde ilk tercih edilen tedavi monoterapide lityum, valproat, olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol; kombinasyon tedavisinde lityum/valproat + olanzapin/risperidon/ketiyapin/ aripiprazol şeklinde olmalıdır. 2. sırada tercih edilecek tedavi ise monoterapide karbamazepin, asenapin, paliperidon veya EKT, kombinasyon

tedavisinde Lityum+VPA, Lityum/VPA+asenapin şeklinde olmalıdır. 3. sırada tercih edilecek tedavi monoterapide haloperidol, klorpromazin, klozapin, okskarbazepin, tamoksifen, kombinasyon tedavisinde Lityum/VPA+haloperidol, Lityum+karbamazepin şeklinde olmalıdır. Önerilemeyen tedaviler ise monoterapide gabapentin, topiramet, lamotrijin, verapamil, tiagabin, kombinasyon tedavisinde risperidon + karbamazepin, olanzapin + karbamazepin kombinasyonlarıdır.<sup>19</sup>

## 7. BİPOLAR BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLER

### a. Bilişsel işlev tanımı, bilişsel psikoloji kuramları

Duyu organlarındaki girdinin işlenmesi; dünyanın algılanması ve anlaşılmasına yönelik işlevler bütünü 'bilişsel' (cognitive) terimi altında ifade edilir. Bu işlevleri inceleyen psikoloji alt dalı ise bilişsel psikolojidir.

İnsanoğlu her zaman kendi zihnini, bilişsel süreçlerini merak etmiştir. Bu nedenle bilişsel psikolojinin bilimsel tarihi, diğer psikoloji dallarına oranla çok daha eskidir. 1879'da kurulmuş olan bilimsel psikolojinin amacı, bilinçli deneyimin (conscious experience) analizi idi. Bu tanıma göre bilimsel psikoloji bilişsel psikoloji olarak başlamış; bilişsel işlevleri ölçmede 'içe bakış' (introspection) yöntemi kullanılarak bilinçli deneyimin yani zihnin anlaşılmasına çalışmıştır. Bilişsel psikolojinin bu ilk dönemine damgasını vurmuş olan Ebbinghaus'un (1913) unutmaya eğrisi günümüzde, psikoloji dalının klasik bilgileri arasında yer almaktadır. Ancak bu dönemin bilişsel psikolojisi; bir yandan içebakış yönteminin öznel (subjective) oluşu, diğer yandan da davranışları açıklamada zihinsel yapıya başvurmanın gereksiz olduğuna ilişkin davranışçılık ekolü tezi sonucu ortadan kalkmıştı. Bilişsel psikolojinin tekrar kimlik kazanarak ortaya çıkabilmesi, 1950-1970 yılları arasındaki gelişmelerle mümkün olabildi.<sup>20</sup> Miller'ın (1956) 'kısa-sürelili belleğin sihirli sayısı' konusundaki bildirisi, bilişsel psikolojinin ikinci doğuşunu temsil etmiş; bilgi-işleme (information processing), dilbilim ve yapay zeka konusundaki çalışmalar bilişsel psikolojinin, bir psikoloji alt dalı olarak yerleşmesini sağlamıştır.<sup>21,22,23</sup>

Bir temel bilim dalı olan bilişsel psikoloji günümüzde duyum, algılama (örn. görsel, işitsel, lisan ve nesne algılama), dikkat (örn. aktif, pasif, odaklanmış ve

bölünmüş dikkat), lisan (örn. lisanın öğrenilmesi ve kavranması), bellek (örn. belleğin türleri, özümseme, depolama, hatırd tutma, geri çağırma), irdeleme ve problem çözme gibi konularda yoğun bir veri tabanına sahiptir. Günümüz bilişsel psikolojisinde, söz konusu bilişsel süreçleri açıklamak üzere öne sürülmüş model ve kuramlar da bulunmaktadır.<sup>20,24,25</sup> Ancak bilişsel sistem, uyarıcıların sadece duyumsanıp algılanmasını, öğrenip belleğe yerleştirerek gerektiğinde hatırlanmasını sağlayan bir sistem değildir. Etkili bilişsel sistem şemaları, kurulumları (set) koruyabilmeli, gerektiğinde değiştirip düzenleyebilmeli, onları yeniden oluşturabilmeli, bozucu etkilere (interference) karşı koyabilmeli, zaman ve mekan üzerinde olayları bütünleştirebilmeli (integration), belleği tarayabilmeli, bellek izlerinin üstünde çalışabilmeli, stratejiler kurup değiştirebilmeli, planlar yapabilmelidir; kısaca zihinsel faaliyetleri yönetebilmelidir.<sup>26,27</sup> Yönetici işlevler (executive functions), kısaca, bir amaca ulaşmak için uygun problem-çözme kurulumunun korunması olarak tanımlanabilir. Böyle bir tanıma sahip olan yönetici işlevler, bilişsel psikologlara göre; algılamadan sonra ve davranıştan önce mutlaka gerçekleşiyor olmalıdır. Ancak bilişsel psikolog yönetici işlevleri, deneysel olarak çalışmakta olduğu hipotetik kurultulara (hypothetical construct), örneğin kısıtlı-kapasiteli merkezi işleme sistemine dönüştürerek ele alır. Zira yukarıda sayılan özellikleri içeren yönetici işlevler bilişsel psikologların kendilerini rahat hissedecekleri konular arasında değildir. Zira yönetici işlevlerden söz etmek, ikinci adımda, bu yönetme işlemini kimin yaptığını düşündürür.<sup>28</sup> Bu ise, bilimsel yöntembilimi uygulayan bilişsel psikoloğun karşısına, 'zihindeki küçük adam veya homonkulus'u çıkarır. Böyle bir düşünme biçimi ise, etkinlikleri, bilim-öncesi psikolojiye ve 'irade ve ruh' gibi bilim-dışı kavramlara götürebilir. Bir kere bu tür kavramlara geçit verildiğinde ise, ayrıca, sonsuz bir geriye gitme (regression) ortaya çıkar: küçük adam zihni yönetiyorsa, küçük adamı kim yönetiyor, küçük adamı yöneten yöneticiyi kim yönetiyor vs.

Zihni yöneten bir üst süreçten bahsetmekten bilişsel psikologları alıkoyan yukarıdaki spekülâtif düşüncelerin dışında başka etmenler var mıdır? En son analizde bilişsel psikolog bir davranışçı psikologdur; onun bilimsel olarak gözleyip ölçebildiği uyarıcılardır ve deneğin bunlara verdiği tepkilerdir. Bütün

diğer her şey bir ara değişken (intervening variable) niteliğindedir. Bu ara değişken niteliğindeki 'süreçler' bilişsel psikolog tarafından, karmaşık deney desenleri ve istatistik teknikler kullanarak çıkarılmaya (inler) çalışır.<sup>28</sup> Ama 'bir ben var benden içeri' deyiminde öz bir biçimde ifade edildiği gibi, 'ben'ler giderek daha soyut hale geldikçe ve fiziksel dünyadan giderek uzaklaştıkça, deneysel ve istatistiksel yöntem ve teknikler yararlılıklarını yitirir. Böyle durumlardaki bilimsel karar ise 'mevcut bilgi birikimi ve teknoloji düzeyi ile' konunun incelenemeyeceğidir. Yönetici işlevler konusunda bilişsel psikologların kararı da tam olarak bu olmuştur. Ancak bir olayın belirli zaman diliminde incelenemez olması, o olayın gerçek olmadığı anlamına gelmez. Bu nedenle geleneksel yaklaşımlı bilişsel psikologlar dahi 'yönetici işlevler' konusuna değinmek zorunluluğunu duymuştur. Bu çabalar iki temel yaklaşım altında toplanmaktadır.<sup>28</sup> Birinci yaklaşım, olayların açıklanmasında karmaşık yollara başvurmadan önce basit olanların denenmesini, yani parsimoni ilkesini temel almıştır. Bu ilke uyarınca yönetici işlevler, daha basit olduğu düşünölen işlevler yoluyla açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak basit olduğu düşünölen işlevler aslında çok karmaşık olabilir. Öğrenme psikolojisindeki klasik kuramları tartıştıkları kitapta C.L Hull'ın Ezber Öğrenmenin Matematiko-Dedüktif Kuramı'nı da ele almaktadır.<sup>30</sup> Psikolojideki klasik kuram sistematüğinin uygulandığı ender örneklerden olan bu kuram, ezber öğrenme (rote learning) gibi bir sürecin dahi ne denli karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı doğrultuda Neisser<sup>28</sup> de ezber öğrenme ve ilişkili hatırlamanın bir tür problem çözme etkinliği olduğu ve yüksek zihinsel süreçleri içerebileceği üzerinde durmuştur.

Yönetici işlevleri betimlemede kullanılan ikinci yaklaşım ise, olayın bilgisayarla modellenmesidir.<sup>31</sup> Ancak bilgisayarın model olarak kullanıldığı çalışmalar, örneğın Genel Problem Çözücü Modeli'de,<sup>21</sup> yönetici işlevler konusunu tam olarak çözümleyememiştir. Bilgisayar yazılımlarındaki alt işlevleri (subroutine) düzenleyen, sırasını belirleyen 'bilgisayar yönetici işlevleri', zihinsel işleyişteki yönetici işlevlerle benzerlik taşısa da; bilgisayarlar kendi yönetici işlevlerinde büyük değişiklikler yapamamakta, ve nitelikleri bakımından, bilgisayar işlemleri yönetici işlevlerdekine yaklaşmamaktadır.



Bilimsel/deneysel yaklaşım altında çalışan büyükçe bir grup bilişsel psikoloğun 'yönetici işlevler' konusundaki genel tutumuna yukarıda değinilmişti. Bu tutum, yönetici işlevleri 'yüksek zihinsel süreçler' sınıfına sokmayı, böylece de bilişsel psikolojinin araştırma alanı dışında görmeyi içeriyordu.<sup>28</sup>

### **b. Nöropsikoloji ve Yönetici İşlevler**

Nöropsikoloji beyinde (beden) tümoral, enfeksiyöz ve metabolik nedenlerle oluşan hasar ve bozuklukların zihinsel süreçlere, bilişsel ve duygusal etkinliklere etkisini inceleyen bilim dalıdır. Klinik nöropsikolojide üzerinde durulan ana konu, bedensel bozukluğun yol açtığı zihinsel bozukluktur. Temel nöropsikolojide ise, bedensel bozukluğun yol açtığı zihinsel bozukluk bir bilgi işleme bozukluğu olarak ele alınmakta ve patoloji, bu temelde incelenmektedir.<sup>32</sup> Beyindeki hasar ve bozukluk sonucu oluşan zihinsel bozuklukların ölçümü ise, nöropsikolojik testler yoluyla yapılabilmektedir.<sup>32</sup> Bilişin beyin ile olan ilişkisine duyarlı testler yoluyla, yönetici işlevler, nöropsikoloji bilimi kapsamında ölçülebilmekte yani sayısallaştırılabilmektedir.

Nöropsikoloji biliminin yönetici işlevlerle olan sorunu, söz konusu literatürde terimin, çok geniş bir işlevler alanını belirtmede kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Bu işlevler arasında kavramsallaştırma, perseverasyon, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenme gibi, soyutlama yeteneğine ilişkin alt yetenek alanları,<sup>33,34,35</sup> ayrıca akıl yürütme, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (response inhibition) yapabilme bulunmaktadır.<sup>36</sup>

Yönetici işlevlerin kapsamının aşırı genişlemesinde, bu işlevlerin, prefrontal korteksle olan yakın ilişkisi de önemli katkıda bulunmaktadır. Prefrontal korteksin işlevleri arasında planlama veya program yapabilme, bu plan ve programları işleme koyuncaya kadar canlı ve işler tutabilme ve ilişkisiz davranışları ketleme bulunmaktadır.<sup>37,38,39</sup> Görüldüğü gibi yönetici işlevler konusundaki betimleyici özellikler ile prefrontal korteksin işlevleri örtüşmektedir. Öyle ki, yönetici işlevlerin beyindeki temelini frontal loblar olduğunu ifade etmek için 'frontal metafor' gibi bir terim dahi kullanılabilir.<sup>26</sup> Böyle bir anlayış ise, yönetici işlevlerin kapsamını, 'frontal hasarlı bireylerde bozulan her şey' olarak belirleyebilmektedir.

Yönetici işlevlerle frontal lobların yakından bağlantılı olduğu, üzerinde genel görüş birliği olan bir konudur.<sup>37,38,39</sup> Ancak bilimsel veriler, bilişsel olduğu kadar fizyolojik işlevlerin, beynin paralel ve bütünleşik (integrative) bir şekilde çalışan yapılarının ürünü olduğunu ortaya koymaktadır; Mesulam'ın<sup>40</sup> geniş kapsamlı nörobilişsel ağlarda dağıtılmış işleme kuramı, Fuster'in<sup>37</sup> kortikal bellek kuramı, Başar'ın<sup>41,42</sup> osilasyonel nöral topluluklar kuramı beynin bütünleşik çalışmasına ilişkin kuramsal açıklamalardır. Son veriler ve çağdaş kuramlar göz önüne alındığında, yönetici işlevler sadece frontal loblarla denetleniyor olmamalıdır. Aynı şekilde, frontal lobların denetimindeki her işlev de yönetici işlev olmamalıdır.

Yönetici işlevler neleri içermektedir? Kuramsal ve ampirik çalışmalar konusunda kapsamlı bir literatür taraması yapıldığında,<sup>26</sup> yönetici işlev ölçü alanlarının altı farklı sınıf altında toplanabileceğini göstermiştir. Bu altı sınıf, kurulumu koruma ve değiştirebilme, planlama, bağlamsal (contextual) bellek, ketleme (inhibition) yani bozucu etkiye (interference) karşı koyabilme, zaman ve mekanda olayları bütünleştirebilme, akıcılık ve çalışma belleğidir (working memory).

Barkley'in<sup>43</sup> sınıflamasında ise yönetici işlevler, çalışma belleğinin yanında, güdü, duygudurum ve genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi; lisanın içselleştirilmesi; davranışın analiz ve sentezini içermektedir. Ancak Barkley'e<sup>43</sup> göre bütün bu yönetici işlev çeşitlerinde ortak olan, bunların oluşumuna meydan hazırlayan unsur ketlemedir. Barkley<sup>43</sup> ketlemenin çeşitlerini ise potansiyel bir davranışı ketleme, süre giden bir davranışı ketleme ve bozucu tepkinin kontrolü olarak belirlemiştir. Barkley'in yönetici işlevlerin kapsamı konusundaki görüşü; yönetici işlev bozukluklarının çalışma belleği ve ketleme parametreleri yoluyla bilgisayarda modellenmesi ile desteklenmiştir.<sup>44,45</sup>

Özetle, yönetici işlevlerin örüntüsünde iki işlevin kritik olduğunu göstermektedir: ketleme ve çalışma belleği. Bir nöropsikolojik model olan çalışma belleği modelinde,<sup>46,47</sup> bir merkezi yönetici (central executive) ve onun denetimi altında çalışan iki 'köle' (slave) sistem bulunmaktadır. Merkezi yönetici, bu iki köle sistemden fonolojik döngü yoluyla sözel malzemenin, görsel-mekansal yaz boz tahtası (visuospatial scratchpad) yoluyla da görsel ve mekansal

malzemenin bellekte tutulmasına, işlenmesi ve değiştirilmesine ilişkin süreçleri denetlemektedir. Yönetici işlevlerle ilgili olan, çalışma belleği modelindeki bu merkezi yöneticidir. Baddeley'e<sup>47</sup> göre merkezi yönetici, bilgi işlemeyi denetleyen 'denetleyici dikkat sistemi' (supervisory attentional system: SAS)<sup>48,49</sup> ile de yakından ilişkilidir. Buna göre çalışma belleği, güncel bağlama uygun koşulların geçici olarak gündemde tutulmasını, böylece de söz konusu koşulların etkileşimi sonucu uyumsal nitelikte bir davranımın seçilmesini sağlar.<sup>50</sup> Çalışma belleğinin verimli çalışması ise, uyumsuz olmayan rakip davranımların gerçekleşmemesini gerektirir.

### **c. Bipolar bozuklukta remisyon döneminde bilişsel işlev bozukluk**

Bellek: BP hastalarında iyilik döneminde saptanan bilişsel belirtilerden en önemlilerinden biri sözel bellek bozukluğudur.<sup>51,52,53</sup> Ayrıca görsel bellek bozukluğu bildiren çalışmalar da vardır.<sup>53</sup> Sözel bellek için en sık kullanılan değerlendirme araçları, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test) ve Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi (California Verbal Learning Test)'dir. Bu testlerde, deneklere anlık bellek kapasitesinin (5-9 kelime) üzerinde bir sayıda kelime okunur (15-16 kelime) ve listenin okunması bitince hastalardan bu kelimeleri tekrar etmesi istenir. Bu işlem birkaç kez tekrarlanır ve deneklerin performansının sözel öğrenmeyi yansıttığı düşünülür. Öğrenme aşaması sonrası, deneklerin liste okunmaksızın kelimeleri akıldan tekrarlaması (erken hatırlama) istenilir. Daha sonra başka testlere geçilir, fakat bir süre sonra denekten tekrar bu kelimeleri tekrarlaması istenilir (geç hatırlama). En son olarak deneklere listede olan ve olmayan kelimeler verilir ve listede olan kelimeleri seçmesi istenilir (tanıma). İyilik dönemindeki BP hastalarının sözel bellek bozukluğu görece belirgin (orta-büyük etki boyutu) olarak bildirilmektedir. Robinson ve arkadaşlarının yayınladıkları metaanalizlerde<sup>53,55</sup> BP hastalarında sözel öğrenme bozukluğunun etkilendiğini göstermiştir.

Yürütücü işlevler: BP'un iyilik döneminde bilişsel bozukluk belirtilerinden bir diğeri yürütücü işlevlerdeki bozukluktur. Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışan bellek (working memory),<sup>56</sup> bilişsel esneklik (cognitive flexibility),<sup>57,58</sup> interferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar

bildirilmiştir.<sup>52,53,55,59</sup> Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET-Wisconsin Card Sorting Test), Stroop testi, sözel akıcılık testi ve İz sürme B testi bu amaçla en sık kullanılan testler arasındadır. WKET bilişsel esneklik ve bir ölçüde çalışan bellek kapasitesini değerlendiren bir testtir. En sık bildirilen WKET puanları tamamlanan kategori sayısı (kaç değişik kurala göre gerekli yanıt sayısının tamamlandığı) ve perseverasyon sayısıdır (yanıt kuralının değişmiş olmasına karşın, deneğin önceki kurala göre verdiği yanıtlar). Stroop testi seçici dikkati değerlendiren bir testtir ve bazı puanları, özellikle interferans puanı, frontal loblarla ilgili bir yeti olan-baskın yanıtın bastırılma başarısını değerlendirir. İz sürme B testinde, olgudan bir rakamından alfabenin ilk harfine gitmesi buradan ikinci sayıya sonra ikinci harfe gitmesi ve bu şekilde devam etmesi istenir. Bu testin psikomotor hız ve dikkat dışında, frontal işlevlere de duyarlılığı vardır. Robinson ve ark.<sup>53,55</sup> yürütücü işlevler için bipolar hastalarda performans düşüklüğü saptanmıştır.

Dikkatin sürdürülmesi: BP'un iyilik döneminde dikkati çeken başka bir bilişsel belirti, Sürekli Dikkat Testlerinde (CPT; Continuous performance test) saptanan sorunlardır. SDT'de deneğe test süresince bilgisayar ekranında bir uyarana (örneğin, A dan sonra X harfinin gelmesi) yanıt vermesi ve diğer harflere yanıt vermemesi istenir. Testin bir çok farklı tipi vardır ve uygulama süreleri de farklıdır. Deneğin hedef uyarana yanıt vermemesi omisyon hatası, hedef olmayan uyarana yanıt vermesi komisyon hatası olarak tanımlanır. Hedef saptama güçlüğü (omisyon hatası) BP'da SDT ile iyilik döneminde en sık saptanan bulgudur. Buna karşın, az sayıdaki çalışmadaysa, BP hastalarının iyilik dönemindeki SDT performanslarını kontrollerden farklı bulmamıştır.<sup>53,55,60</sup> SDT değişkenleri için sinyal işleme teorisine göre omisyon ve komisyon hatalarından ortak bir puan hesaplamışlardır, sözel bellek ve yürütücü işlevlere göre daha küçük, orta büyüklükte bir etki boyutu bildirmişlerdir.<sup>61</sup> Farklı SDT testlerinin zorluk dereceleri birbirinden çok farklıdır. Örneğin, hedefin karmaşık olması, çalışan bellek yükünü artırabilir. Bu yöntemde hem omisyon hem komisyon hatalarından yararlanarak bir skor hesaplanır ancak BP'da ötimik dönemde sadece hedef saptama güçlüğü (artmış omisyon hatası) gözlenmektedir.<sup>62</sup>

Hedef saptama güçlüğü ayrı olarak skorlandığında, BP'da büyük etki boyutunda bir bozukluk saptanmaktadır.<sup>61,63</sup>

Psikomotor hız: Bazı çalışmalarda BP'da iyilik döneminde psikomotor hızda yavaşlamanın sürdüğü görülmüştür ve Robinson ve ark.<sup>53,55</sup> İz Sürme A (Trail Making A) testi için etki boyutunu 0.5 olarak bildirmişlerdir. Psikomotor hızı ölçen bir diğer test ise Stroop testidir. Psikomotor hız eşik altı belirtiler arasında, özellikle depresif belirtilerle, ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk için ötimi dönemlerinde sıklıkla normal olarak belirlenen bir nörobilişsel yeti olan psikomotor hız alanındaki performans düşüklüğü, hastalık süresinin uzunluğu ile ilişkili ve atak dönemlerinde bozulan bir yeti olarak değerlendirilmektedir.

#### **d. Hastalık döneminin bilişsel belirtilere etkisi**

Manik dönemin etkisi: SDT yanlış alarm sayısı ötimik hastalarda normal deneklerle eşit sayıda saptanırken, manik dönemde yanlış alarm sayısı belirgin derecede artmaktadır.<sup>64</sup> Ayrıca ötimik hastalarda gözlenen hedef saptama güçlükleri manik dönemde şiddetlenmektedir.<sup>61,64</sup> Manik dönemde yanıt önlenmesini (response inhibition) değerlendiren testlerde sorunlar gözlenmektedir.<sup>65</sup> Dixon ve ark.<sup>66</sup> BP'ta yürütücü işlev bozukluğunun manik hastalarda depresif ve ötimik hastalara göre daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir. Fleck ve ark.<sup>67</sup> manik hastalarda ötimik BP hastalarla aynı düzeyde hatırlama, ama daha belirgin tanıma bozukluğu saptamıştır. Bazı çalışmalarda ise erişkin ve çocuk hastaların<sup>68</sup> manik ve ötimik dönemleri arasında performans farkı saptanmamıştır. Ancak, yine de manik dönemin daha belirgin frontal işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu söylenebilir. Göz önüne alınması gereken bir etken de, hastaların manik dönem bulguları şiddetli olduğunda çalışmalara alınamamasıdır; bu nedenle gerçekte manik dönemde bilişsel işlev bozukluğu bildirilenden daha şiddetli olabilir.

Depresif dönemin etkisi: Bipolar bozukluğun depresif döneminde belirgin bilişsel işlev bozukluğu olduğu bilinmektedir. Ancak bu bozukluğun ötimik hastalardan farkı yeterince çalışılmamıştır.<sup>69</sup> BP depresyonda karar verme testlerinde, daha önce ötimik hastalarda bulamadıkları bir bozukluk saptamışlardır. Malhi ve ark.<sup>70</sup> depresif dönemdeki BP hastalarında, ötimik

hastalarda saptamadıkları yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu saptamışlardır. Ancak ötimik ve depresif dönemdeki BP hastaları doğrudan karşılaştıran çok az çalışma vardır ve depresif hastaların ötimik hastalardan farklı olmadığı da bildirilmiştir. Bazı çalışmalar depresyon ve mani arasında bir fark bulmazken, diğer çalışmalarda bipolar depresyondaki bilişsel bozukluğun manide gözlenenden daha hafif şiddette olduğu da bildirilmiştir.<sup>71,72</sup> Bu son iki çalışmaya göre, manide depresyondan daha belirgin bir frontal işlev bozukluğu vardır. Ancak BP'de depresyon ve maniyle daha özgül ilişkili olan bilişsel belirtiler yeterince ilgi odağı olmamıştır.

Eşik altı duygudurum bulgularının etkisi: Bipolar bozukluk duygudurumda sık ve ani dalgalanmalarla seyreden bir ruhsal hastalıktır. Duygudurumdaki dalgalanmalar depresyon ve mani dönemleri dışında da sürmektedir. BP'da bilişsel yetileri inceleyen bazı çalışmalarda iyilik dönemi ölçütleri iyi tanımlanmamıştır. Bu nedenle, BP'da iyilik dönemindeki bilişsel bozukluk belirtilerinin hastalık döneminin tümüyle sona ermemesinden ya da eşik altı duygudurum belirtilerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.<sup>73</sup> Bazı çalışmalarda bilişsel testler eşik altı duygudurum bulguları için düzeltildiğinde, kontrol grubuyla arasındaki fark bazı testler için azalmıştır.<sup>61</sup> Diğer bazı çalışmalarda, psikomotor hız,<sup>74,63</sup> öğrenme ve hatırlama,<sup>74</sup> dikkat<sup>75</sup> ve eşik altı belirtiler arasında, özellikle depresif belirtilerle, az derecede ilişki bulunmuştur. Son dönemde yapılan bir çok çalışmada iyilik dönemi daha iyi tanımlanmış ve benzer bilişsel bozukluklar yine de saptanmıştır.<sup>53,55</sup> Bu sonuçlar BP'ta iyilik döneminde saptanan bilişsel bozukluk belirtilerinin duygudurum semptomlarıyla açıklanamayacağını göstermektedir.

#### **e. BP tanılı hastaların akrabalarında bilişsel işlevler**

Akraba çalışmaları: Henüz çok az sayıda çalışma, BP için genetik risk varlığı ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bipolar hastalarının akrabalarında yürütücü işlev bozukluğu<sup>75,77,78</sup> ve çalışan bellek bozukluğu<sup>78,79</sup> olduğunu gösteren bulgular vardır. Frangou ve ark.<sup>75</sup> bilişsel esneklik performansını, yukarıda bahsedilen iki çalışmanın<sup>78,79</sup> tersine

normal bulmuş ve sadece venteromedial frontal korteks işlev bozukluğunun BP'un endofenotipi olduğunu öne sürmüştür.

Çalışmalar arasındaki farkların nedenlerinden biri, ailede psikoz öyküsü olabilir. Bir çalışmada sağlıklı akrabalarda bilişsel esneklik testindeki bozukluğun, hastada psikotik bulgulu dönemlerin varlığıyla ilgili olabileceğini gösterilmiştir.<sup>78</sup> Ancak bu çalışmanın küçük örneklemini nedeniyle, bu konuda henüz bir yargıya varmak güçtür.

Bazı çalışmalar<sup>80</sup> bipolar tanılı hastaların sağlıklı akrabalarında sözel bellek bozukluğu olabileceğini göstermiştir, ancak diğer çalışmalar bu sonucu desteklememiştir.<sup>77,79,81</sup>

Birkaç çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarının SDT performansları incelenmiş ve bu çalışmalarda sağlıklı akrabalarda dikkatin sürdürülmesinde anlamlı bozukluk gösterilmemiştir.<sup>77,78</sup> Ancak bu sonuç her iki çalışmanın da örnekleminin kısıtlı olmasıyla ilgili olabilir.

İkiz çalışmaları: Gourovitch ve ark.<sup>82</sup> 7 monozigotik, biri BP tanılı ikizi 15 monozigotik sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve BP ikizlerinde çalışan bellek ve sözel bellek bozukluğu bildirmişlerdir. Kieseppa ve ark.<sup>83</sup> biri BP tanılı 19 ikizi 114 kontrolle karşılaştırmış ve sadece kadın ikizlerde sözel öğrenme bozukluğu bulmuştur. Christensen ve ark.<sup>84</sup> duygudurum hastalarının sağlıklı dizogitik ikizlerinde, bellek ve dil yeti bozukluğu ve sağlıklı monozigotik ikizlerde ayrıca yürütücü işlev bozukluğu, dikkati sürdürme güçlüğü ve çalışan bellek bozukluğu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak akraba çalışmaları bilişsel bozukluğun BP için genetik riskin bir göstergesi olabileceğini ortaya koymuştur. Buna göre (a) BP'da sözel bellekte ve dikkatin sürdürülmesindeki bozukluk ötimik hastalarda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir, ancak BP hastaların sağlıklı akrabalarında sonuçlar çelişkilidir. Bu bulgu, sözel bellek ve dikkatin sürdürülmesindeki bozukluğun hastalık sürecinin bir sonucu, ya da tersine alta yatan genotipin vulnarabilite (incinebilirlik) göstergesi olduğuna işaret edebilir. (b) Yürütücü işlevlerde bozukluk hem ötimik hastalarda, hem de sağlıklı akrabalarda gösterilmiştir. Bu bulgu, yürütücü işlevlerin bipolar bozukluğun olası endofenotiplerinden biri olduğunu göstermektedir. Ancak bu konuda bir

yargıya varmak için bu değişkenlerin, hastalık süreci, bipolar bozukluğun nörobiyolojik göstergeleri ve genetiği ile ilişkisini ortaya koymak gereklidir.<sup>85</sup>

#### **f. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası**

BP'ta bilişsel bozukluk belirtilerinin iyilik döneminde de saptanması, bu belirtilerin hastalığın kalıcı özelliği olabileceğini ve BP patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bilişsel belirtiler hastalığın doğasıyla mı ilgilidir, ya da tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerinin sonuçları olabilir mi? Bilişsel bozukluk belirtileri hastalığın başından beri var mıdır? Bu belirtilerin şiddeti zamanla artar mı? BP'ta bilişsel belirtiler hastalığın genetik risk faktörlerinin daha doğrudan bir göstergesi olabilir mi? Bu soruların yanıtlarını bulmak BP patofizyolojisine ışık tutabilir.

#### **g. Hastalık sürecinin bilişsel işlevlere etkisi**

Hastalık süresi ve dönem sayısının etkisi: Çok sayıda hastalık dönemi yaşayan bipolar hastaların bilişsel bozukluk belirtilerinin daha şiddetli olduğu gösteren bulgular vardır.<sup>52</sup> Ayrıca, Strakowski ve ark.<sup>82</sup> çok sayıda hastalık dönemi yaşayan bipolar hastalarında, ilk dönem mani hastalarına göre belirgin ventrikül genişlemesi göstermiştir. Bu bulgular, bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir yönü olabileceğini ya da hastalık dönemlerinin nörotoksik özellikte olabileceğini akla getirmiştir.<sup>73</sup> İlk hastalık dönemlerini yaşayan semptomatik bipolar hastalarında da belirgin bilişsel bozukluklar gözlendiği bilinmektedir.<sup>87</sup> İlk dönem sonrası ötimik hastalarda da bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Kolar ve ark.<sup>88</sup> hastalık başlangıcı 5 yıldan kısa olan ve en fazla 2 hastalık dönemi olan bir grupta kontrol grubuna göre, yürütücü işlevler ve dikkati sürdürmede çok belirgin bozulma bildirmişlerdir. Nehra ve ark.<sup>89</sup> ötimik bipolar hastalarda tek dönem ve çok dönem yaşayan gruplar arasında bir fark bulmamıştır. Ancak, uzunlamasına çalışmalar olmadan bu konuda bir sonuca varmak olası gözükmemektedir.

Hastalık süresinin etkisi: Birçok çalışma, hastalık süresinin uzunluğunun BP'ta bilişsel işlevlerdeki bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Sözel bellek, 1,51,54,61 yürütücü işlevler 61,75,90,91 psikomotor hız, 1,63,91 çalışan bellek 91 alanlarındaki performans düşüklüğü hastalık süresinin uzunluğu ile ilişkilidir.



Manik dönem sayısının etkisi: Manik dönem sayısı ile BP’de bilişsel bulgular arasında ilişki vardır. Sözel bellek,<sup>1,51,54,61,92</sup> dikkatin sürdürülmesi,<sup>61</sup> yürütücü işlevler,<sup>57,74,92</sup> psikomotor hız<sup>63</sup> alanlarındaki bilişsel bozukluklar manik dönem sayısı ile ilişkili bulunmuştur.

Depresif dönem sayısının etkisi: Çalışmalar, depresif dönem sayısı ile bilişsel işlev bozukluğu arasında da ilişki göstermiştir, ancak bu ilişkinin şiddeti manik döneme göre daha zayıftır. Sözel bellek,<sup>54,61</sup> yürütücü işlevler,<sup>57,61,90</sup> çalışan bellek,<sup>61</sup> sözel olmayan bellek,<sup>54</sup> psikomotor hız<sup>63</sup> alanlarında belirlenen bulgularla depresif dönem sayısı arasında ilişki gösterilmiştir.

Başlangıç yaşının etkisi Az sayıda çalışma BP’de hastalık başlangıç yaşıyla bilişsel bulgular arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışma da sözel bellek bozukluğuyla erken başlangıç yaşı arasında ilişki gösterilmiştir.<sup>63</sup> Ancak, genel olarak hastalık başlangıç yaşının, hastalık süresi gibi bilişsel bulgular üzerine etkisi olduğunu gösteren fazla kanıt yoktur.

Sonuç olarak, BP’te bilişsel bozukluk belirtileri hastalığın başından beri gözlenmekte, ancak tekrarlayan hastalık dönemleriyle olasılıkla belirginleşmektedirler. Bu sonuç, tekrarlayan hastalık dönemlerinin nörotoksik etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir. Tekrarlayan hastalık dönemleri sırasında artmış kortizol düzeyleri<sup>56</sup> ya da azalmış BDNF<sup>93</sup> düzeyleri hipokampus ve frontal korteks gibi yapılarda hasara yol açabilir. Ancak, bu bulguları alternatif bir görüşle açıklamak da mümkündür; belki de çok epizot yaşamakla baştan beri daha şiddetli bilişsel bozukluk olması arasında bir ilişki olabilir. Kesitlemesine çalışmalar bu olasılığı dışlayamaz. Ayrıca retrospektif olarak hastalık dönem öyküsü alınan metodolojik kısıtlılıkları vardır. Hastalardan ve izlem dosyalarından alınan öykülerde depresif dönemlerin, manik dönemlere oranla göz ardı edilmesi beklenebilir. Şizofrenin aksine, BP’te bilişsel belirtilerin seyri ile ilgili elimizde çok az doğrudan veri vardır.

#### **h. Bipolar bozukluk alt tipleri, ek tanıların bilişsel belirtilere etkisi**

Psikotik belirtilerin etkisi: Albus ve ark.<sup>87</sup> şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun sadece psikotik bulgusuz BP'den daha şiddetli olduğunu bildirmiştir. Psikotik bulguların yokluğunda, psikoz öyküsünün de bilişsel bulgularla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Martinez-Aran ve ark.<sup>1</sup> sözel bellek bozukluğuyla psikoz öyküsü arasında ilişki saptamıştır. Glahn ve ark.<sup>2</sup> ötimik ve semptomatik hastalardan oluşan karma bir grupta, çalışan bellek bozukluğu ile psikoz öyküsü arasında ilişki bulmuştur. Selva ve ark.<sup>94</sup> ise yine ötimik ve semptomatik hastaları içeren ve küçük örneklemlerle bir çalışmada, psikoz öyküsünün bilişsel bulgular üzerine anlamlı bir etkisini bulmamıştır. Tek bir çalışmada BP'da psikotik dönem öyküsü varlığı ile bilişsel bulgu ilişkisini görece büyük örneklemlerle ve tümü remisyonunda olan hastalardan oluşan bir grupta incelenmiştir.<sup>63</sup> Bu çalışmanın bulgularına göre, bellek bozukluğu ve özellikle bilişsel esneklik bozukluğu (WKET) sadece psikotik dönemler yaşamış bipolar hastalarda saptanmıştır.

Dikkatin sürdürülmesi, psikomotor hız ve dikkat bileşeni belirgin yürütücü işlev testlerinde (Stroop, İz Sürme B) gözlenen bilişsel bozukluk psikoz öyküsüyle ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçlar bipolar hastalardaki psikozun bilişsel bulgularla, özellikle frontal lob işlev bozukluğuyla ilgili olabileceğini göstermektedir. Ancak bu konuda bir yargıya varmak henüz güçtür ve alternatif açıklamalarda geçerli olabilir. Örneğin, psikotik bulgulu hastaların geçirdiği manik dönem sayılarının daha fazla olduğu bilinmektedir ve belki de önceki sonuçlar mani ağırlıklı bipolar bozukluğun daha şiddetli bilişsel bozuklukla ilgili olabileceğine işaret edebilir. Ya da sadece belli bir grup psikotik BP hastalarında, örneğin duyguduruma uyumsuz psikotik bulguları olanlarda, daha şiddetli bilişsel bozukluk olabilir.

BP Tip I ve II'nin etkisi :Çok az çalışma BP tip I ve tip II hastalarının bilişsel yetilerini karşılaştırmıştır. Torrent ve ark.,<sup>91</sup> 33 ötimik BP II hastasının nöropsikolojik performanslarını, 38 ötimik BP I ve 35 sağlıklı kontrolle karşılaştırmıştır ve BP II hastalarında BP I grubuna göre daha hafif bilişsel bozukluk saptamışlardır. Bu çalışmada, BP II hastalarında dikkat, psikomotor hız yetilerinde BP I hastalarıyla eşit şiddette bozukluk saptanırken, sözel bellek

ve Stroop testlerinde BP II hastalarının performansı BP I hastalarından daha iyi, kontrol grubundan ise daha kötü olarak bildirilmiştir. Aynı ekibin daha önceki bir başka çalışmasında BP I hastaların sözel bellek performansları BP II hastalarından daha kötü bulunmuştur.<sup>1</sup> Çocuk hastalarda yapılan ve sözel belleği değerlendiren bir çalışmada, BP I hastalarının tersine BP II hastalarının performansı kontrollerden farklı bulunmamıştır.<sup>2</sup> Summers ve ark.<sup>95</sup> ise karma bir grupta (ötimik ve depresif), yukarıdaki bulguların tersine, BP II hastalarının IQ, bellek ve yürütücü işlev performanslarını BP I hastalarından daha kötü bulmuştur. Yazarlar, bu sonucun bipolar bozuklukta bilişsel bozukluğun daha çok tekrarlayan depresyonlara bağlı olduğunu görüşünü desteklediğini öne sürmüşlerdir. Harkavy-Friedman ve ark.<sup>96</sup> ise özkıyım öyküsü olan BP I ve II depresyon hastaların bilişsel işlevlerini karşılaştırmış ve her iki grup arasında farklar bulmuştur. BP I hastaları sözel akıcılık, BP II hastaları Stroop testi ve reaksiyon zamanında daha düşük performans göstermiştir. Bu konuda henüz kesin bir yargıya varılmamıştır ve çelişkili sonuçlar bir ölçüde, bipolar II hastalarındaki rezidüel depresif bulgularla ve örneklemelerin iyi eşleştirilmemesiyle ilişkili gözükmektedir.

Ek tanının (komorbidite) etkisi: BP hastalarında anksiyete bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi ek tanılar sıklıkla görülür. Pavuluri ve ark.<sup>68</sup> çocuk hastalarda DEHB ek tanısının yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu şiddetini artırdığını göstermiştir. Küçük örneklemlerle başka bir çalışmada sadece DEHB eşlik eden BP ergen hastalarında belirgin bilişsel işlev bozukluğu saptanmıştır.<sup>97</sup> Bazı çalışmalarda<sup>98,99</sup> ergen BP hastalarının bilişsel bozukluklarının DEHB belirtileriyle açıklanamayacağını göstermektedir. Komorbid OKB ve diğer anksiyete bozuklukları da bilişsel işlevleri etkileyebilir ancak bu konuda henüz yeterli veri yoktur. Deckersbach ve ark.<sup>54</sup> çeşitli anksiyete bozuklukları komorbid tanısı olan BP hastaların sözel bellek performansını daha bozuk bulmuştur ve Bearden ve ark.<sup>99</sup> BP'de anksiyete bozukluğu bilişsel sorunlar arasında bir ilişki bildirmiştir. Geçmişteki çalışmaların çoğunluğunda komorbiditenin bilişsel işlevlere etkisi göz ardı edilmiştir ve bu konu sonuçların yorumlanması açısından oldukça önemlidir.

## **1. Tedavi için kullanılan ilaçlar ve eşlik eden madde kötüye kullanımının bilişsel belirtilerle ilişkisi**

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların, eşik altı duygudurum bulguları gibi ötimik hastalarda görülen bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunması olasıdır. BP tanılı hastaların büyük çoğunluğu ötimik dönemde lityum, antikonvülzanlar ve antipsikotikleri tek başına ya da birlikte kullanmaktadırlar. Bazı çalışmalar lityumun bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösterse de,<sup>100</sup> bu bulguları desteklemeyen ve lityumun uzun dönemde bilişsel işlevleri olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır.<sup>73,101</sup> Birçok çalışmada, lityum kullanan BP hastaların bilişsel performansları kullanmayanlardan farklı gözükmemektedir.<sup>61,75,102</sup> Bir çalışma da, lityum serum düzeyi ile sözel bellek performansı arasında ters bir ilişki bildirilmiştir. Ancak bu ilişki remisyonadaki bellek bozukluğunu tek başına açıklamaya yetmiyordu.<sup>63</sup>

Antikonvülzanların BP'da bilişsel işlevlere etkisi daha az çalışılmıştır. Valproik asidin ılımlı dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisi olmadığı düşünülmektedir.<sup>73</sup> Bir olgu serisinde lityum kesilip, valproat başlanan hastalarda bilişsel işlevlerde düzelme olduğu bildirilmiştir.<sup>103</sup> Şentürk ve ark.<sup>104</sup> tek başına valproat ya da lityum kullanan BP hastalarda bilişsel işlevlerde bir fark bulmamıştır. Karbamazepin ve yeni antikonvülzanların BP'da biliş etkileri hakkında bilgimiz çok azdır. Bir çalışma lityum, karbamazepin, okskarbazepin, valproat, lamotrijin ve topiramet kullanan BP tanılı hastaların bilişsel işlevlerini karşılaştırmıştır.<sup>104</sup> Bu çalışmanın sonuçlarına göre okskarbamazepin ve lamotrijinin en az, topiramatin en fazla bilişsel yan etkisi vardı. Lityumda orta derecede bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın kesitsel doğası nedeniyle, söz konusu farklılıkların gruplar-arası diğer farklılıkların bir ürünü olması söz konusu olabilir. Antipsikotik kullanan BP hastaların bilişsel işlevlerde daha düşük performans gösterdiğine ilişkin bazı kanıtlar vardır. Birkaç çalışma antipsikotik kullanımı ve BP'da bilişsel bulgular arasında ilişki bulmuştur. Altshuler ve ark.<sup>102</sup> antipsikotik kullanımıyla düşük WKET performansı srasında ilişki bulmuştur. Ancak bu çalışmada antipsikotik kullanımı BP'da

bilişsel işlev bozukluğunu tek başına açıklamıyordu. Zubieta ve ark.<sup>57</sup> antipsikotik kullanımı ve WKET de performans bozukluğu arasında ilişki bulmuştur. Frangou ve arkadaşları<sup>75</sup> da antipsikotik kullanan hastaların frontal lob testlerini daha bozuk bulmuş ve bu durumu bazı yürütücü işlevlerin dopaminle ilişkili olmasına bağlamışlardır. Antipsikotik kullanımın düşük IQ ve sözel bellek bozukluğu<sup>106</sup> ve psikomotor yavaşlıkla<sup>99</sup> ilgili olduğu bildirilmiştir. Ancak antipsikotik kullanımın olumsuz bir etkisini bulmayan çalışmalar da vardır.<sup>68</sup> Ayrıca atipik antipsikotiklerin şizofrenide olduğu gibi BP'da bilişsel işlevlere daha az olumsuz etkisi olabileceği de iddia edilmiştir ancak bu konuda veri çok azdır. Reinares ve ark.<sup>107</sup> ötimik BP hastalarında tipik antipsikotik alanlarla risperidon kullanan alt grupları karşılaştırmışlar ve risperidon kullanan hastaların tek bir testte (iz sürme B) daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, BP'da tedavinin ötimik hastalardaki bilişsel sorunlarla bir ilgisi olabileceğine işaret etmektedir, ancak bu durumun BP'da remisyonda görülen bilişsel bozukluğu bütünüyle açıklamadığı düşünülmektedir.<sup>73</sup> Ayrıca bazı çalışmalar, hiç ilaç kullanmayan hastaların bilişsel işlevlerini ilaç kullandıktan farklı bulmamıştır.<sup>54,68</sup> Ayrıca, bipolar bozuklukta bilişsel işlev bozukluğu ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları yorumlamakta kimi zorluklar vardır. Farklı ilaç kullanan hasta grupları arasındaki farklar ilaçların yan etkisinden çok, gruplar arası farklılardan kaynaklanabilir. Örneğin, antipsikotiklerin, daha kötü seyri olan ya da psikotik önemlere yaşamış hastalara verilmiş olması bir etken olabilir. Hastalık döneminde antipsikotik ve diğer ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisi ise pek çalışılmamıştır. Bir çalışma da, manik hastalarda görülen sedasyon ile hedef saptama güçlüğü arasında bir ilişki saptanmıştır.<sup>64</sup> Yüksek dozda psikotrop kullanımı, manik dönemde bilişsel bozukluğun şiddetlenmesine yol açabilir. Ancak, psikotrop ilaçlar aynı zamanda semptomları yatıştırmak yoluyla bilişsel işlevleri düzeltebilir.<sup>105</sup>

BP'da alkol ve madde kullanımına, özellikle gelişmiş ülkelerde sık rastlanmaktadır.<sup>108</sup> Alkol ve madde kullanımının bilişsel bulgulara yol açtığı bilinmektedir ve Van Gorp ve ark.<sup>92</sup> alkol kullanan BP tanılı hastalarda daha

belirgin bilişsel işlev bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Ancak BP'da bilişsel bozukluğu eşlik eden madde kullanımına bağlamak mümkün görünmemektedir.<sup>73</sup> Ayrıca, Türkiye ve Hindistan gibi ülkelerden gelen, alkol madde kullanımının sık görülmediği BP hastalarında yapılan çalışmaların gelişmiş ülkelerden gelen araştırma bulgularına benzer sonuçlar vermesi bu görüşü desteklemektedir.<sup>63,74</sup>

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada amaç nöropsikolojik testlerin bipolar bozuklukta özgüllük ve duyarlılığını saptamak ve böylece gelecekteki olası tanı ya da tedavi stratejilerinde bilişsel işlev bozukluğunun saptanması için özellikli testlerle ışık tutmak, özgül testler saptayarak günlük pratikte tüm bipolar hastaların gelecekteki tedavi ve izlem sürecinde yapılabilir bir pratiklik sağlamak olarak özetlenebilir. Literatüre bakıldığında Bipolar Bozuklukta özellikle öne çıkan nörobilişsel yeti kayıplarının sözel öğrenme ve bellek, uzun süreli dikkat alanlarında olduğu görülmektedir. Bu durum göz önüne alındığında çalışmada özellikle bu alanları yordayan testlerin özgüllüğü önem taşımaktadır. Bu testler, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Stroop Testi ve Sürekli Dikkat Testi'dir.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hasta Grubu

Araştırma, tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yürütülmüştür. Araştırma, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'ne ve polikliniğine başvuran hastalar ile Şizofreni Birimi'ne ve polikliniğine başvuran hastalar arasında izlenen, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre 51 Bipolar Bozukluk, remisyonda tanısı almış hasta ile 50 Şizofreni, remisyonda hasta olmak üzere toplam 101 hasta alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre, eksen I tanısı almamış ruhsal yönden sağlıklı birey alınmıştır. Tanı ölçütlerini karşılayan hastalara ve çalışmaya alınan kontrol grubuna çalışmanın amacı anlatılıp sözel onayları alındıktan sonra yazılı onam formu doldurulup onayları alınmıştır.

Araştırmaya Alma Ölçütleri: 1. Araştırmaya katılmayı kabul etmek, 2. 18-65 yaş arasında olmak, 3. SCID-CV kullanılarak yapılan görüşme tekniğine göre, DSM-IV-TR tanı kriterlerine uyan Bipolar Bozukluğu veya Şizofreni tanısını almış olmak, 4. Bipolar hastanın çalışmaya alınabilmesi için Young mani ve Hamilton duygudurum değerlendirme ölçeklerinde remisyon kriterlerinde olması (HAM\_D'de 8'in, YMRS'de 5'in altında puan alması), son 6 ayda epizot geçirmemiş olması; Şizofreni hastasının çalışmaya alınabilmesi için Andreasen kriterlerine göre remisyonda olması

Araştırmadan dışlama ölçütleri: 1. Hastada DSM IV-TR ye göre Eksen I de, Bipolar Bozukluk veya Şizofreni dışında herhangi bir tanı saptanması, 2. Hastaların ve kontrol grubunun en az ilkokul mezunu olmaması.

## **3.2. Veri Toplama Araçları**

### **3.2.1.Sosyodemografik Bilgi formu:**

Hastaların sosyodemografik verilerini ve hastalık bilgilerini almaya yönelik hazırlanmış formdur. Bu form araştırmacı tarafından hazırlanıp içeriğinde; yaş,cinsiyet, öğrenim düzeyi, meslek, çalışma durumu, medeni durum, sosyo-ekonomik durum, yaşadığı yer, eşlik eden fiziksel hastalıklar, kaç yıllık hasta olduğu, hastalığın başladığı yaş, toplam epizot sayısı, kaç kez hastaneye yattığı, son atağın türü, son ataktan bu yana geçen süre, şu an aldığı tedavideki ilaçlar ve dozları, doktorla görüşme sıklığı bulunmaktadır.

### **3.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu (Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-CV):**

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (DYKG-I), First ve ark. tarafından geliştirilmiştir. DYKG-I'nin eğitim toplantılarında görüşmeciler arası güvenilirliğinin iyi düzeyde olduğu bildirilmiştir. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu (DYKG-I/KV)'nin Türkçe ye çevrilip uyarlanması yapılmıştır. Daha sonra iki merkezde yürütülen çalışmayla DYKG-I/KV'nin görüşmeciler arası güvenilirliği ortaya konmuştur. DYKG-I/KV'nin görüşmeciler arası güvenilirliğinde Kapa katsayıları 0.52-1.00 arasında saptanmıştır.<sup>109</sup> DSM-III-R için Yapılandırılmış Klinik Görüşme nin Türkçe formunun güvenilirliğinde bu katsayılar 0.57-1.00 arasında bulunmuştur. DYKG-I, altı modülden oluşmaktadır ve toplam 38 tane I. Eksen bozukluğunu tanı ölçütleri ile ve 10 tane I. Eksen bozukluğunu tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. İki modül duygudurum epizotları ve duygudurum bozuklukları, iki modül psikotik semptomlar ve psikotik bozukluklar için ayrılırken, madde kullanım bozuklukları ve anksiyete ve diğer bozukluklar birer modulde yer almaktadır. Önceki DSM-III-R için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzun dan farklı olarak, posttravmatik stres bozukluğu tüm ölçütleriyle sorgulanırken, bazı bozukluklar tanı ölçütü olmadan yalnızca birkaç soruyla araştırılmaktadır. Bu bozukluklar arasında fobiler, yaygın anksiyete bozukluğu, somatoform bozukluklar ve yeme bozuklukları bulunmaktadır. DYKG-I'nin 18 yaşından büyüklerde kullanılması



önerilmektedir. Ağır bilişsel kusurlarda, ağır psikotik belirtileri olan ve ajite bireylerde kullanımı uygun değildir. Bilgi kaynakları arasında hasta, hastanın ailesi ve yakınları, klinik ortamındaki gözlemler ve tıbbi kayıtlar kabul edilmektedir. Her ne kadar yapılandırılmış görüşme olarak belirtilse bile, kullanımı yarı-yapılandırılmış görüşme biçimindedir ve görüşmeci DYKG-I nin sorularına ek sorular sorarak araştırmayı sürdürebilir. Ortalama kullanım süresi 45-90 dakika arasındadır.<sup>109</sup>

### **3.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu için Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD):The Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale-Seasonal Affective Disorder) :**

Depresyon değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçek Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği(HDDÖ)'dir. Aydemir ve arkadaşları tarafından Türkçe de güvenilirliği ve geçerliliği yapılmış olan HDDÖ, 17 maddeli formu dışında bulunan diğer formları ile de zaman zaman kullanımda kendine yer bulmaktadır. Hem depresyonda ya da depresif belirtilerin araştırıldığı çalışmalarda HDDÖ'nin kullanımını standardize etmek hem de depresyonun tüm belirtilerini kapsamak amacıyla Williams ve arkadaşları(2000) tarafından HDDÖ için yapılandırılmış görüşme kılavuzu (SIGH-SAD) hazırlanmıştır. Bu görüşme kılavuzu HDDÖ'nin 21 maddeli formuna Rosenthal tarafından atipik depresyon için hazırlanmış 8 maddenin eklenmesi ile oluşturulmuştur. Toplam 29 maddeden oluşan SIGH-SAD dördümlü Likert tipi değerlendirme sağlamaktadır. Her maddede görüşmecinin sorması gerektiği sorular bulunmakla beraber, daha iyi anlamaya olanak verecek biçimde görüşmeci ek soru sormakta özgür kılınmaktadır. Ayrıca görüşme yönergesinde yer alan ve bu çerçevede kodlanan ek belirtiler bulunmaktadır, ancak bunlar toplam puana katılmamaktadır. En geniş depresyon belirti örüntüsünü kapsayan Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu'nun Türkçe versiyonunun (SIGH-SAD-T) güvenilirliği ve geçerliliği, Aydemir ve Deveci tarafından yapılmıştır. SIGH-SAD-T iki görüşmeci

tarafından eş zamanlı uygulanmış ve yanı sıra Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ) kullanılmıştır. Güvenilirlik analizinde içsel tutarlılık ve görüşmeciler arası korelasyona; geçerlilik analizinde ise MADDÖ ile birlikte geçerliliğe bakılmıştır. Güvenilirlik analizinde 17 maddeli HDDÖ'nin Cronbach alfa değeri 0.77, atipik maddelerin 0.46 ve tüm ölçeğin SIGH-SAD-T 0.66 olarak elde edilmiştir. Madde-toplam puan korelasyonları -0.44 ile 0.64 arasındadır. Görüşmeciler arası güvenilirlik katsayısı ise 0.86-0.91 arasında bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Buna göre Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygudurum Bozukluğunun Türkçe versiyonunun (SIGH-SAD-T) güvenilir ve geçerli biçimde kullanılabileceği bulunmuştur.<sup>110</sup> Bu çalışmada 17 maddeli form kullanılmıştır.

#### **3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ):**

Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik olarak 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. YMÖ 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. Deneyimli bir klinisyen tarafından 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanmaktadır. Şiddetini derecelendirme ise son 48 saat içinde hastanın öznel kanaati ile bildirdiklerine ve klinisyenin görüşme sırasında hastanın davranışları ile ilgili gözlemlerine dayanmaktadır. Öncelikle klinisyenin görüşü önemlidir. Ancak daha sonraki yıllarda hastanın değerlendirilmesi için gereken sürenin bir haftaya kadar uzatılmasıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Karadağ ve arkadaşları(2002) tarafından, Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye de yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında; güvenilirlik analizleri sonucunda maddeler arasındaki iç-güvenilirlik katsayısı (Cronbach alfa) 0.79 olarak bulunmuştur. Bu sonuç ölçeğin iç tutarlılığının olduğunu göstermektedir. İç tutarlılığa sahip olması, çalışmacılar arası güvenilirliğe, benzer ölçek geçerliğine sahip bir ölçek olduğu ve ülkemizde mani ile ilgili çalışmalarda güvenli bir şekilde kullanılabileceği sonucunu doğurmuştur.<sup>111</sup>

### 3.2.5. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS):

Kay, Opler ve Fiszbein tarafından 1987 yılında geliştirilen ölçek 30 maddeden oluşmaktadır. Bu ölçeğin SAPS ve SANS'a göre üstünlükleri, yarı yapılandırılmış standart bir görüşmenin tanımlanmış olması, pozitif ve negatif belirtilerin ayırımını sağlayan itemlerin eşit sayıda olması ve aralarındaki nispi üstünlüğü ölçmesi, genel psikopatolojiyi ve bunun pozitif ve negatif sendromların ağırlığı üzerindeki etkisini değerlendirmesi, şizofreni hastalarında anergi, düşünce bozukluğu, aktivasyon, paranoid kavgacılık ve depresyon belirtilerinin ciddiyetini; pozitif, negatif ve genel psikopatoloji ölçeği itemlerindeki skorların toplamını ölçmesi şeklinde özetlenebilir. PANSS'ın Türkçe uygulanmasının geçerlilik güvenilirliği Kostakoşlu ve ark., Batur, Tiryaki ve ark. tarafından 1999 yılında yapılmıştır.<sup>112</sup> Andreasen ve ark.'larının 2005 yılında yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında PANNS maddeleri kullanılarak öngörülecek remisyon kriterleri belirlenmiştir. PANNS maddelerinden P1 (Sanrılar), P2 (Düşünce dağınıklığı), P3 (Varsanılar), G5 (Manyerizm ve vücut duruşu), G9 (Olağandışı düşünce içeriği), N1 (Duygularda küntleşme N4 (Pasif, kayıtsız bir biçimde kendisini toplumdan çekme), N6 (Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı) maddelerinin puanlanmasında hastanın maddelerin her biri için  $\leq 3$  puan almasının remisyon olarak kabul edilmesi önerilmiştir.<sup>113</sup> Bizim çalışmamızda Andreasen'in remisyon kriterleri hasta seçiminde kullanılmıştır.

### 3.2.6. Wechsler Bellek Skalası (WBS):

Wechsler tarafından geliştirilmiş olup<sup>114</sup>, daha sonra revizyonu yapılmıştır<sup>115</sup>. Testin sözel ve performans kısımları bulunmakta ve 7 alt ölçekten oluşmaktadır. Her bir alt testten alınan puanlar toplanarak standart puana çevrilir, böylece bireyin düzeltilmiş bellek puanı elde edilir. İkinci bir tablo yardımıyla da yaşa göre düzeltilmiş bellek puanı elde edilir. Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>116</sup>

Wechsler Bellek Ölçeği WBÖ'nün çalışmada uygulanan formu genel bilgi, oryantasyon, zihinsel kontrol, mantıksal bellek, ters ve düz sayı tekrarı, şekil belleği ve çağrışımlı sözel öğrenme alt testlerinden oluşmaktadır.<sup>116</sup>

Testin, kısa süreli bellek ve anlık dikkat işlevlerini değerlendirmede önemli bir fonksiyonu bulunmaktadır. WBÖ bataryasının bütünü görsel ya da sözel olarak sunulan bilginin depolanma ve hatırlanma süreçlerini ölçmek üzere geliştirilmiştir.<sup>117</sup> Testin puanlanmasında toplam puana karşılık gelen IQ puanları ile zeka değerlendirilmesi yapılabilmektedir.<sup>118</sup>

### **3.2.7. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (Serial Digit Learning Test):**

Testte 1'den 9'a kadar olan sayıların karışık bir biçimde sıralandığı 8 ve 9 sayılı diziden oluşan iki adet rakam dizisi bulunmaktadır. Deneğin yaşı ve eğitim düzeyine göre bu dizilerden birisi seçilir, sırayla okunur ve denekten bu diziyi doğru sırayla hatırlayıp söylemesi istenir. Bu işlem toplam 12 kez tekrarlanır. Denek doğru diziyi artarda iki kez tekrarladığında teste son verilir. Değerlendirmede, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı ve toplam skor dikkate alınmıştır. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>119</sup>

### **3.2.8. Stroop Testi -Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu (ST-TBAG):**

Stroop testi ilk olarak Stroop tarafından, bir deneysel görev olarak 1935'te geliştirilmiştir. Gerçekte, nesne ya da renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumaktan daha uzun zaman aldığı, McKeen Cattell (1886) tarafından keşfedilmiş, olayın temelde bir "renk-kelime bozucu etkisi" (color-word interference effect) olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir. MacLeod 1992 de testi, dikkat ölçümlerinin "altın standardı" olarak tanımlamıştır. "Stroop etkisi", ifade ettiği renkten farklı bir renk kullanılarak basılmış renk isimlerinin söylenmesi özelliği etrafında düzenlenmiş olup, hepsi de bireysel olarak uygulanan Stroop testleri vardır. Testin Türkiye deki standardizasyon çalışmalarını, Karakaş ve arkadaşları yapmıştır. Uygulama beş bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar uygulama sıralarına göre şöyledir: Renk isimlerine ilişkin siyah olarak basılmış kelimeleri okuma (1. kart/1. bölüm); renk isimlerine ilişkin renkli olarak basılmış kelimeleri okuma (2. kart/2. bölüm); şekillerin rengini söyleme (3. kart/3. bölüm); renkli olarak basılmış renk ismi olmayan kelimelerin

rengini söyleme (4.kart/4.bölüm); renkli olarak basılmış renk isimlerine ilişkin kelimelerin rengini söyleme (2.Kart/5.bölüm). Her bölümde deneğe test ile ilgili yönerge verilip, deneğin anladığından emin olduktan sonra, “başla” komutu verilip kronometre çalıştırılır. Denek son maddeyi okumayı tamamlayınca kronometre durdurulur. Beş bölümden her birinin tamamlanmasında saniye cinsinden kullanılan süre (a), deneğin bu sırada verdiği tepkilerdeki hatalar (B) ve kendiliğinden yaptığı düzeltmeler (c), kurallarına göre kayıt formuna kaydedilir. Bütün bunlara göre, ST-TBAG da beş bölümün her biri için hesaplanan üç tür puan bulunmaktadır: 1a, 1b, 1c; 2a,2b,2c; 3a,3b,3c; 4a,4b,4c; 5a,5b,5c Stroop testi bozucu etki altında algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme becerisi, amaca yönelik davranışı sürdürülebilirlik, bilgi işleme hızı, konsantrasyon, dikkati ölçer. Türk toplumuna standardizasyonu yapılan Stroop Testi, orijinal Stroop Testi ile Victoria formunun özellikleri birleştirilerek geliştirilmiştir.<sup>119</sup>

### **3.2.9. Çizgi Yönünü Belirleme Testi:**

Benton, Varney ve Hamsher tarafından, 1978’de geliştirilmiştir. ÇYBT’de hastaya belli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve hastadan belli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin referansa göre hangilerinin olduğunu göstermesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısalarak algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakılarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir. Bu testin Türk toplumunda standardizasyonu yapılmıştır.<sup>119</sup>

### **3.2.10. İşaretleme Testi:**

Mesulam tarafından 1985’de geliştirilmiştir. Test görsel alanla ilgili ihmal olgusunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. A4 boyutundaki bir kağıdın her dört kadranına rasgele uyarılarla karışık olarak dağıtılmış hedef uyarının (A harfi ya da ortasından bir çizgi geçen daire) denek tarafından kalemle işaretlenmesi istenir. Kağıdın sol ve sağ yarısında

hedef uyaranlar sayılarak skor belirlenir. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. <sup>119</sup>

### **3.2.11. Wisconsin Kart Eşleme Testi:**

Bu test, problem çözme, mantık yürütme, düzenleme, ardışıklama, soyut düşünme, cevap engelleme, tepki düzeneğini değiştirme ve dikkati sürdürülebilirlik gibi işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Testte, üzerinde değişik renkte ve miktarda renkli şekillerin bulunduğu 4 anahtar kart ve bu kartlarla renk, şekil ve miktar açısından benzerlik gösteren 64'er tane karttan oluşan 2 deste, toplam 128 tepki kartı bulunmaktadır. Kartlar deneğe verilir, önce 1., sonra 2. destedeki kartları tek tek açarak bakması ve önündeki 4 anahtar karttan birisi ile kendince bir benzerlik ilişkisi kurarak eşleme yapması ve anahtar kartın altına yerleştirmesi istenir. Denekten kartları sırasıyla renk, şekil ve miktar kategorilerine göre eşleştirmesi beklenmektedir. Denek kartı eşledikten sonra uygulayıcı 'doğru' ya da 'yanlış' diyerek uyarıda bulunur. Denek belli bir kategoride ard arda 10 kez doğru eşleştirme yaptığında uygulayıcı uyarıda bulunmaksızın eşleme kategorisini değiştirir. Deneğin bu durumda tepki düzeneğini kaydırması gerektiğini fark etmesi beklenir. Testin değerlendirilmesinde doğru biçimde eşleme yapılan 'toplam kategori skoru' ve 'perseveratif tepki yüzdesi' kullanılmıştır. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. <sup>119</sup> Bizim çalışmamızda WKET'nin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır.

### **3.2.12. Iowa Kumar Testi:**

Kumar testinde, oyuncu olarak alınan kişiler, A, B, C, D etiketli dört deste kağıdın önüne oturur. Oyunculara parayı temsil eden 2.000 TL değerindeki oyun taşı borç verilir. Oyundaki amacın mümkün olduğunca çok para kazanmak ya da verilen paradan mümkün olduğunca az kaybetmek olduğu söylenir. Oyun yüz kart çekiminde sonlandırılır. Her deste 40 karttan oluşur. Avantajlı destelerde (C ve D), 10 kartta 250 TL kazanırken, dezavantajlı destelerde (A ve B) 10 kartta 250 TL kaybedilir. Kumar testinin performansları; net sonuç ve her 20 karttaki avantajlı kart sayısından

dezavantajlı kart sayısının çıkarılmasıyla elde edilen sayılardır. Net sonuç, tüm testteki avantajlı destenin dezavantajlı desteden çıkarılması esasıyla elde edilen sayıdır. Açılan toplam kart sayısı 100 olup, her 20'lik blok bir alt-bloğu karşılar. Bu aynı zamanda 4 öğrenme fazına karşılık gelir; ilk 20 kart (0-20) tahmin etme (guess), ikinci 20 kart (21-40) sezgi öncesi (pre-hunch), üçüncü 20 kart (41-60) sezgi (hunch), dördüncü ve beşinci 20 kart (61-100) kavrama (conceptual knowledge). Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>120</sup> Bizim çalışmamızda Iowa Kumar Testi'nin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır.

### **3.2.13. Sürekli Dikkat Testi:**

Çalışmamızda SDT'nin modifiye versiyonu uygulanmıştır. Buna göre: Toplam 75 harften oluşan bir dizi okunur ve deneklerden daha önce belirlenmiş hedef uyararı (A harfi) duyduklarında parmaklarını masaya tıklatarak işaret etmeleri istenir. Daha sonra dizi tersten okunur ve bu kez E harfini takip eden A harfini duyduklarında işaret etmeleri istenir. Skorlar belirlenir.<sup>121</sup> Test daha önce şizofreni hastalarındaki nöropsikolojik işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada ülkemizde kullanılmıştır.<sup>122</sup>

### **3.2.14. İz Sürme Testi (Trail Making Test):**

İz sürme testleri, dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, sebatlılık, cevap inhibisyonu ve entefersansa yatkınlığı değerlendirmektedir. Testin A bölümünde, numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sırayla çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirilmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde daireler içerisinde hem harfler hem sayılar karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde değişerek birbiriyle birleştirmesi istenir (1-a-2-b gibi). Yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları ya da yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir. Süre ve hata puanları değerlendirmeye alınır. Testler performans IQ ve yaştan etkilenmektedir. Ortalama olarak lise eğitilmiş 60 yaş grubu hastalar A kısmını

yaklaşık 36, B kısmını ise yaklaşık 81 saniyede tamamlar.<sup>123,124</sup> Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması 50 yaş üstü bireylerde yapılmıştır.<sup>125</sup>

### **3.2.15. Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVL T):**

Kelime listelerinden oluşan AVL T'nin orijinal formu Rey (1964)<sup>126</sup> tarafından geliştirilmiş, test Taylor (1959)<sup>127</sup> ve Lezak (1983)<sup>128</sup> tarafından İngilizce'ye uyarlanmıştır. AVL T sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerin çok yönlü olarak ölçen bir testtir. Kişiy e A listesinden 15 kelime 5 kez okunur, her okuma sonrası hatırlananlar sorulur. Ardından B listesi okunur ve A dan akılda kalanlar sorulur. En sonda elimizdeki listedekiler A da var mıydı diye sorulur. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, anlık bellek uzamı (immediate memory span) geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama (free recall), ve tanıma (recognition) belleği bulunmaktadır. Yaşla azalan, zekayla artan ve kadınlarda daha yüksek bulunan AVL T performansındaki düşüklük, sol hemisfer hasarları için güvenilir bir bulgu niteliğindedir.<sup>129</sup> AVL T'nin Türk Formu, çok-yaklaşım lı bir araştırma kapsamında, Genç-Açıkgöz ve Karakaş (1996a) tarafından hazırlanmış bulunmaktadır.<sup>119</sup> Geçerliliği konusunda yapılan çalışmalarda<sup>119</sup> AVL T'nin bozucu etki ile ilgili puanının, birden fazla kelimenin bağlantılı olarak sunulduğu WBÖ alt testleriyle; öğrenme ve belleği içeren diğer AVL T puanlarının ise SDÖT ile aynı faktöre yüklendiği görülmüştür. Bu bulgular, AVL T Türk Formunun orijinaldekine benzer özellikleri ölçtüğünü göstermektedir.

### **3.2.16. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi (Facial Emotion Identification Test):**

Kerr ve Neale tarafından, 1993 yılında geliştirilen Yüz Tanıma Testi,<sup>130</sup> Kerr ve Neale bu testleri geliştirirken Ekman ve Friesen<sup>131</sup> ile Izard'ın<sup>132</sup> yaygın olarak bilinen siyah beyaz fotoğraflarını kullanmıştır. Fotoğraflar değişik duygu dışavurumları gösteren 19 tane siyah-beyaz yüz fotoğrafı



içeren bir slayt sunumu biçimindedir. Fotoğraflar altı ana duyguyu (neşe, hüzn, öfke, korku, şaşkınlık, utanç) içermektedir. Test, fotoğraflar sırayla on beşer saniye süreyle görünecek ve fotoğraflar arasında onar saniye zaman aralığı olacak biçimde ayarlanmıştır. Deneğin eline her sorunun karşısında seçenek olarak altı ana duygunun yazılı olduğu, 19 maddelik bir yanıt anahtarı verilir. Denekten karşısına sıra ile gelen fotoğrafları izlerken her fotoğraftaki duygunun elindeki anahtarda yazılı olan altı ana duygudan hangisine en çok uyduğunu işaretlemesi istenir. Doğru yanıtlar için 1, yanlış yanıtlar için ise 0 puan alınır. Testten alınabilecek en yüksek puan 19 dur. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>133</sup>

### **3.2.17. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi (Facial Emotion Discrimination Test):**

Kerr ve Neale tarafından, 1993 yılında geliştirilen Yüz Tanıma Testi,<sup>130</sup> Kerr ve Neale bu testleri geliştirirken Ekman ve Friesen<sup>131</sup> ile Izard'ın<sup>132</sup> yaygın olarak bilinen siyah beyaz fotoğraflarını kullanmıştır. Altı ana duyguyu (neşe, hüzn, öfke, korku, şaşkınlık, utanç) içeren 30 tane siyah-beyaz fotoğraf çiftinden oluşur. Fotoğraf çiftleri aynı ya da farklı duygudurumları gösterirler. Bu test de slayt sunumu biçiminde düzenlenmiştir. Her fotoğraf çifti, on beşer saniye süre ile ve arada onar saniye zaman aralığı olacak biçimde izleyicinin karşısından geçer. Denekten her fotoğraf çifti için, iki yüzdeki dışa vuran duygunun aynı mı yoksa farklı mı olduğunu ayırt etmesi istenir. Yanıt anahtarında her soru karşısında “farklı” ve “aynı” seçenekleri yazılıdır. Denek her fotoğraf çifti için elindeki forma aynı ya da farklı seçeneklerinden birini işaretler. Yanıt doğru ise 1, yanlış ise 0 puan alınır. Testten alınabilecek en yüksek puan 30 dur. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır.<sup>133</sup>

### **3.3. Uygulama ve İstatiksel Değerlendirme**

Araştırmaya alınan kişilere ve kontrol grubuna ilk olarak SCID-I (SCID-CV) görüşmesi yapılmış olup hasta grubuna DSM-IV'e göre tanı konulmuştur. Bu görüşmeler sonucu Bipolar Bozukluğu ve Şizofreni tanısı alan hastalar ve

kontrol grubuna, Sosyodemografik bilgi formu, Bipolar tanılı hastalara Hamilton depresyon Değerlendirme Ölçeği-Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu için Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD), Young mani derecelendirme ölçeği, Şizofreni tanılı hastalara PANNS maddelerinden P1 (Sanrılar), P2 (Düşünce dağınıklığı), P3 (Varsanılar), G5 (Manyerizm ve vücut duruşu), G9 (Olağandışı düşünce içeriği), N1 (Duygularda küntleşme N4 (Pasif, kayıtsız bir biçimde kendisini toplumdan çekme), N6 (Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı), tüm hastalar ve kontrol grubuna Wechsler Bellek Ölçeği, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Stroop Testi, Çizgi Yönünü Belirleme Testi, İşaretleme Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi bilgisayar versiyonu, Iowa Kumar Testi bilgisayar versiyonu, Sürekli Dikkat Testi, İz Sürme Testi, Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi uygulanmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede, sosyodemografik verilerde gruplar arasında fark olup olmadığını saptamak için oransal değerler için ki-kare testi, numerik değerler için t testi uygulanmıştır. Test performanslarının değerlendirilmesi ve gruplar arasındaki anlamlılıklarının saptanması için ANOVA, anlamlılık değerlendirilmesi için Tukey post-hoc analizi uygulanmıştır. IQ puanlarının eşitlenerek testlerin değerlendirilmesi için ANCOVA, testlerin özgüllük-duyarlılık düzeylerinin değerlendirilmesi için ROC (Receiver operating characteristic curves) eğrileri kullanılmıştır.<sup>134</sup>

## IV. BULGULAR

### 3.1. Sosyodemografik Özellikler

**Tablo 1.** Hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	TANILAR												p
	Bipolar				Şizofreni				Kontrol				
	n	%	Ort.	SD	N	%	Ort.	SD	n	%	Ort.	SD	
Cinsiyet													0,814
ERKEK	27	52,90			24	48,00			27	54,00			
KADIN	24	47,10			26	52,00			23	46,00			
Yaş			40,86	11,5			35,08	11,37			39,86	11,2	0,027
Eğitim yılı			12,12	3,66			11	3,18			12,06	3,73	0,207
Meslek													0,019
İŞSİZ	5	9,80			12	24,00			3	6,00			
EV HANIMI	6	11,80			11	22,00			5	10,00			
ÖĞRENCİ	4	7,80			6	12,00			2	4,00			
MEMUR/İŞÇİ	22	43,10			14	28,00			30	60,00			
EMEKLİ	7	13,70			5	10,00			7	14,00			
SERBEST	7	13,70			2	4,00			3	6,00			
Çalışma durumu													0,009
ÇALIŞMIYOR	22	43,10			32	64,00			17	34,00			
ÇALIŞIYOR	29	56,90			18	36,00			33	66,00			
Maddi durum													0,241
KÖTÜ	4	7,80			3	6,00			5	10,00			
ORTA	30	58,80			39	78,00			30	60,00			
İYİ	17	33,30			8	16,00			15	30,00			
Medeni hal													0,005
BEKAR	17	33,30			29	58,00			15	30,00			
EVLİ	29	56,90			15	30,00			32	64,00			
DUL	1	2,00			1	2,00			3	6,00			
BOŞANMIŞ	4	7,80			5	10,00			0	0,00			
AYRI YAŞIYOR	0	0,00			0	0,00			0	0,00			
Hastalık süresi			14,1	9,18			12,82	11,78					0,544
Yatış Sayısı			1,24	1,74			1,46	1,82					0,212

Sosyodemografik özellikler yönünden, bipolar bozukluk, şizofreni, ile kontrol grupları arasında; cinsiyet, eğitim yılı, hastalık süresi, yatış sayısı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grupların yaş özelliklerinden kaynaklanan istatistiksel farklılığın ( $p=0,027$ ) çalışmaya alınan şizofreni hastalarının yaş ortalamalarının bipolar hastalara ( $40,86\pm 11,50$ ) ve kontrollere ( $39,86\pm 11,20$ ) göre daha genç olması ( $35,8\pm 11,37$ ) nedeniyle olduğu düşünüldü. Bipolar hasta grubunda memur/işçi oranı %43,1 ( $n=22$ ), emekli %13,7 ( $n=7$ ), serbest meslek %13,7 ( $n=7$ ), ev hanımı %11,8 ( $n=6$ ), işsiz %9,8 ( $n=5$ ), öğrenci %7,8 ( $n=4$ ) bulunurken, şizofreni grubunda bu oranlar memur/işçi %28 ( $n=14$ ), işsiz %24 ( $n=12$ ), ev hanımı %22 ( $n=11$ ), öğrenci %12 ( $n=6$ ), emekli %10 ( $n=5$ ), serbest meslek %4 ( $n=2$ ) bulunmuş, kontrollerde ise bu oranlar memur/işçi oranı %60 ( $n=30$ ), emekli %14 ( $n=7$ ), ev hanımı %10 ( $n=5$ ), serbest meslek %6 ( $n=3$ ), işsiz %6 ( $n=3$ ), öğrenci %4 ( $n=2$ ) olarak bulunmuştur ( $p=0.019$ ). Meslek grubundaki bu istatistiksel anlamlılığın şizofreni hastalarındaki yüksek çalışmama durumu ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hasta ve kontrol grupları çalışma durumuna göre sınıflandırıldığında Bipolar hastalarda %43,1 ( $n=22$ ) çalışmama, %56,9 ( $n=29$ ) çalışma, şizofreni hastalarında %64 ( $n=32$ ) çalışmama, %36 ( $n=18$ ) çalışma, kontrollerde ise %34 ( $n=17$ ) çalışmama, %56 ( $n=33$ ) çalışma oranları bulunmuştur, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0,09$ ). Bu durumun da kontrol ve bipolar hastalarda bulunan emekli sayısının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. (Bkz. Tablo:1)

**Tablo 2.** Ek Fiziksel Hastalıkla İlgili Dağılımlar

		Tanı			
		Bipolar		Şizofreni	
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tıbbi Hastalık	Yok	39	76,50%	43	86,00%
	Var	12	23,50%	7	14,00%

( $\chi^2=1,501$ ;  $p=0,220$ )

Bipolar bozukluk hastalarının %23,5'inde ( $n=12$ ) ek bir fiziksel hastalık saptanırken, şizofreni tanılı hastaların %14'ünde ( $n=7$ ) inde ek bir fiziksel

hastalık saptandı. Ek fiziksel hastalık yönünden iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $\chi^2=1,501$ ;  $p=0,220$ ), (Bkz tablo 2).

**Tablo 3.** Bipolar Tanılı Hastaların İlaç Dağılımları

İlaç	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antipsikotik	4	7,8%
Duygudurum Dengeleyici	18	35,3%
Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik	3	5,9%
Duygudurum Dengeleyici+Antidepresan	20	39,2%
2'li Duygudurum Dengeleyici	2	3,9%
Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik+Antidepresan	2	3,9%
2'li Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik	1	2,0%
Antipsikotik+Antidepresan	1	2,0%
<b>TOPLAM</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>

Bipolar Bozukluk tanılı hastaların %39,2'si (n=20) bir duygudurum düzenleyici ilaçla birlikte antidepresan ilaç kullanmakta iken, %35,3'ü (n=18) bir duygudurum dengeleyici, %7,8'i bir antipsikotik ilaç, 5,9'u (n=3) bir duygudurum düzenleyici ilaçla birlikte antipsikotik ilaç, %3,9'u (n=2) ikili duygudurum dengeleyici ilaç, %3,9'u (n=2) bir duygudurum düzenleyici ilaçla birlikte bir antipsikotik ve bir antidepresan ilaç, %2'si (n=1) ikili duygudurum düzenleyici ilaçla birlikte bir antipsikotik ilaç kullanmakta idi, bir hasta ise gebelik nedeniyle ilaç tedavisi kullanmamaktaydı, (Bkz tablo 3).

**Tablo 4.** Şizofreni Tanılı Hastaların İlaç Dağılımları

İlaç	Sayı (n)	Yüzde (%)
Birinci Kuşak Antipsikotik İlaç	1	2,0%
İkinci Kuşak Antipsikotik İlaç	36	72,0%
İkinci Kuşak Antipsikotik İlaç+Birinci Kuşak Antipsikotik İlaç	13	26,0%
<b>TOPLAM</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>

Şizofreni tanılı hastaların %72'si (n=36) ikinci kuşak bir antipsikotik ilaç kullanmakta iken, %2'si (n=1) birinci kuşak bir antipsikotik ilaç, %26'sı (n=13) ikinci kuşak antipsikotik ilaçla birinci kuşak antipsikotik ilaç kombinasyon tedavisi kullanmakta idi, (Bkz tablo 4).

### 3.2. Testler, sonuçları ve grupların test sonuçları açısından karşılaştırılması

**Tablo 5.** Wechsler Bellek Ölçeği Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>WMS 1: Kişisel ve Genel Bilgi</b>	5,76	0,51	5,60	0,64	5,92	0,34	0,009
<b>WMS 2: Oryantasyon (Yön Bilinci)</b>	4,96	0,34	5,00	0,00	5,00	0,00	0,524
<b>WMS 3: Zihinsel Kontrol</b>	5,02	2,57	5,30	2,27	6,28	1,74	0,013
<b>WMS 4: Fikirsiz Bellek</b>	8,08	3,22	5,96	3,06	9,48	2,57	<0,01
<b>WMS 5: Sayıların Düz/Ters Olarak Tekrarı</b>	8,90	2,37	9,12	2,30	10,02	2,11	0,034
<b>WMS 6: Gösterilen Şekillerin Bellekten Çizimi</b>	11,04	3,19	9,22	3,65	12,18	2,07	<0,01
<b>WMS 7: Çağırışım Öğrenimi</b>	12,20	4,32	11,60	7,48	12,40	2,62	0,727
<b>WMS TOPLAM:</b>	55,75	11,78	51,26	12,08	60,94	7,77	<0,01
<b>MQ:</b>	95,22	11,20	87,78	11,83	100,10	8,43	<0,01
<b>IQ:</b>	97,39	17,83	86,40	16,74	104,84	14,63	<0,01

Wechsler Bellek Ölçeği'nin MQ puanlarından hesaplanan yaklaşık IQ puanları bipolar hastalarda  $97,39 \pm 17,83$ , şizofreni hastalarında  $86,40 \pm 16,74$  ve kontrollerde  $104,63 \pm 14,63$  bulunmuştur. Yaklaşık IQ puanları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ), (Bkz tablo 5). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalara ve kontrollere göre, bipolar hastaların da kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch < Bp < K$ ). Bu performans farkının uygulanan tüm test performanslarını etkileyeceği düşünülerek test sonuçları değerlendirilirken ANCOVA analizi ile IQ puanları eşitlenerek istatistik uygulanmıştır.

**Tablo 6.** Sayı Dizisi Öğrenme Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Test	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>Sayı Dizisi Öğrenme Testi</b>	9,39	8,88	9,46	7,87	14,84	5,16	<0,01

Sayı Dizisi Öğrenme Testi'nin puan düzeyleri bipolar hastalarda  $9,39 \pm 8,88$ , şizofreni hastalarında  $9,46 \pm 7,87$  ve kontrollerde  $14,84 \pm 7,87$  bulunmuştur. Sayı Dizisi Öğrenme Testi'nin puan düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ), (Bkz tablo 6). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $B_p = Sch < K$ ).

**Tablo 7.** Stroop Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Test	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Stroop1 Süre	10,26	2,33	10,45	3,37	8,55	1,90	<0,01
Stroop1 Hata	0,00	0,00	0,12	0,63	0,00	0,00	0,161
Stroop1 Düzeltme	0,02	0,14	0,02	0,14	0,02	0,14	1,000
Stroop2 Süre	10,80	2,95	10,44	3,40	9,59	2,98	0,139
Stroop2 Hata	0,00	0,00	0,10	0,51	0,08	0,34	0,318
Stroop2 Düzeltme	0,02	0,14	0,12	0,44	0,06	0,24	0,236
Stroop3 Süre	13,70	3,53	14,41	4,08	11,32	3,13	<0,01
Stroop3 Hata	0,10	0,30	0,16	0,62	0,08	0,27	0,617
Stroop3 Düzeltme	0,43	0,85	0,54	0,81	0,36	0,72	0,527
Stroop4 Süre	18,67	6,77	19,73	6,25	14,76	5,20	<0,01
Stroop4 Hata	0,04	0,20	0,14	0,50	0,16	0,79	0,497
Stroop4 Düzeltme	0,55	0,94	1,06	1,30	0,32	0,62	0,001
Stroop5 Süre	26,79	9,40	28,39	9,88	21,85	7,68	0,001
Stroop5 Hata	0,75	1,68	0,78	1,45	0,40	0,81	0,309
Stroop5 Düzeltme	1,33	1,61	1,94	1,70	1,34	1,45	0,093
Stroop Sayı İnterferans	0,65	1,49	0,66	1,48	0,32	0,77	0,332
Stroop Süre İnterferans	13,09	7,43	13,97	8,31	10,53	6,33	0,057

Stroop testi ile 1. kartta saptanan okuma hızı, bipolar hasta grubunda  $10,26 \pm 2,33$ sn, şizofreni hasta grubunda  $10,45 \pm 3,37$ sn, kontrol grubunda  $8,55 \pm 1,90$ sn olarak belirlendi. Okuma hızı yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.000$ ). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $B_p = Sch > K$ ). 1.kartta yapılan toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda  $0,00 \pm 0,00$ , şizofreni hasta grubunda  $0,12 \pm 0,63$ , kontrol grubunda  $0,00 \pm 0,00$  bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,161$ ). 1.kartta yapılan toplam düzeltme sayısı bipolar hasta grubunda  $0,02 \pm 0,14$ ,

şizofreni hasta grubunda  $0,02\pm0,14$ , kontrol grubunda  $0,02\pm0,14$  bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=1,000$ ), (Bkz tablo 7).

Stroop testi ile 2. kartta saptanan okuma hızı, bipolar hasta grubunda  $10,80\pm2,95$ sn, şizofreni hasta grubunda  $10,44\pm3,40$ sn, kontrol grubunda  $9,59\pm2,98$ sn olarak belirlendi. Okuma hızı yönünden gruplar arasındaki fark 2.kartta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.139$ ). 2.kartta yapılan toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda  $00,00\pm0,00$ , şizofreni hasta grubunda  $0,10\pm0,51$ , kontrol grubunda  $0,08\pm0,34$  bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,318$ ). 2.kartta yapılan toplam düzeltme sayısı bipolar hasta grubunda  $0,02\pm0,14$ , şizofreni hasta grubunda  $0,12\pm0,44$ , kontrol grubunda  $0,06\pm0,24$  bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,236$ ), (Bkz tablo 7).

Stroop testi ile 3. kartta saptanan okuma hızı, bipolar hasta grubunda  $13,70\pm3,53$ sn, şizofreni hasta grubunda  $14,41\pm4,08$ sn, kontrol grubunda  $11,32\pm3,13$ sn olarak belirlendi. Okuma hızı yönünden gruplar arasındaki fark 3. kartta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Bp=Sch>K$ ). 3.kartta yapılan toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda  $00,10\pm0,30$ , şizofreni hasta grubunda  $0,16\pm0,62$ , kontrol grubunda  $0,08\pm0,27$  bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,617$ ). 3.kartta yapılan toplam düzeltme sayısı bipolar hasta grubunda  $0,43\pm0,85$ , şizofreni hasta grubunda  $0,54\pm0,81$ , kontrol grubunda  $0,36\pm0,72$  bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,527$ ), (Bkz tablo 7).

Stroop testi ile 4. kartta saptanan okuma hızı, bipolar hasta grubunda  $18,67\pm6,77$ sn, şizofreni hasta grubunda  $19,73\pm6,25$ sn, kontrol grubunda  $14,76\pm5,20$ sn olarak belirlendi. Okuma hızı yönünden gruplar arasındaki fark 4. kartta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Bp=Sch>K$ ). 4.kartta yapılan toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda  $00,04\pm0,20$ , şizofreni hasta grubunda  $0,14\pm0,50$ , kontrol grubunda  $0,16\pm0,79$  bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,497$ ). 4.kartta yapılan toplam düzeltme sayısı bipolar hasta grubunda



00,55±0,94, şizofreni hasta grubunda 1,06±1,30, kontrol grubunda 0,32±0,62 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001), (Bkz tablo 7). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalar ve kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur (Sch>Bp=K).

Stroop testi ile 5. kartta saptanan okuma hızı, bipolar hasta grubunda 26,79±9,40sn, şizofreni hasta grubunda 28,39±9,88sn, kontrol grubunda 21,85±7,68sn olarak belirlendi. Okuma hızı yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur (Bp=Sch>K). 5.kartta yapılan toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda 0,75±1,68, şizofreni hasta grubunda 0,78±1,45, kontrol grubunda 0,40±0,81 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,309). 5.kartta yapılan toplam düzeltme sayısı bipolar hasta grubunda 1,33±1,61, şizofreni hasta grubunda 1,94±1,70, kontrol grubunda 1,34±1,45 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,093), (Bkz tablo 7).

Stroop testinde, 1. karttaki doğru okunan kelime sayısından 5. Karttaki doğru okunan kelime sayısının çıkarılmasıyla bulunan "interference score", yani "bozucu etki skoru" düzeyleri bipolar hasta grubunda 0,65±1,49, şizofreni hasta grubunda 0,66±1,48, kontrol grubunda 0,32±0,77 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,332), (Bkz tablo 7).

Stroop testinde, 5. kartı okuma süresinden 1.kartı okuma süresinin çıkarılmasıyla bulunan "interference time", yani "bozucu etki süresi" düzeyleri bipolar hasta grubunda 13,09±7,43, şizofreni hasta grubunda 13,97±8,31, kontrol grubunda 10,53±6,33 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,057), (Bkz tablo 7).

**Tablo 8.** Çizgi Yönünü Belirleme Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Test	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>Çizgi Yönünü Belirleme Testi</b>	<b>19,59</b>	<b>6,37</b>	<b>16,94</b>	<b>6,97</b>	<b>19,68</b>	<b>5,46</b>	<b>0,49</b>

Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin puan düzeyleri bipolar hastalarda 19,59±6,37, şizofreni hastalarında 16,94±6,97 ve kontrollerde 19,68±5,46 bulunmuştur. Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin puan düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,049), (Bkz tablo 8). Posthoc analizinde gruplar arası üstünlük saptanmamıştır.

**Tablo 9.** İşaretleme Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Test	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>İşaretleme Testi1</b>							
İşaretlenen	58,49	2,39	57,34	3,96	58,74	1,71	0,535
İşaretleme Testi1 Atlanan	1,51	2,39	2,66	3,96	1,24	1,72	0,529
İşaretleme Testi1 Yanlış	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
İşaretleme Testi1 Toplam							
Hata	1,41	2,35	2,66	3,96	1,24	1,72	0,472
İşaretleme Testi1 Süre	124,7	43,37	130,6	48,04	101,9	24,30	0,073
<b>İşaretleme Testi2</b>							
İşaretlenen	58,25	3,86	56,40	5,11	58,02	1,92	0,035
İşaretleme Testi2 Atlanan	2,45	2,48	4,64	5,11	1,94	1,94	<0,01
İşaretleme Testi2 Yanlış	0,67	2,84	0,96	2,50	0,04	0,28	0,105
İşaretleme Testi2 Toplam							
Hata	3,12	3,68	5,56	6,15	1,94	1,94	<0,01
İşaretleme Testi2 Süre	135,5	57,55	145,8	67,05	107,0	37,22	0,002
<b>İşaretleme Testi3</b>							
İşaretlenen	58,10	2,92	57,74	2,40	58,90	1,56	0,382
İşaretleme Testi3 Atlanan	2,12	2,50	2,26	2,40	1,08	1,55	0,176
İşaretleme Testi3 Yanlış	0,02	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,378
İşaretleme Testi3 Toplam							
Hata	2,14	2,52	2,16	2,38	1,08	1,55	0,161
İşaretleme Testi3 Süre	132,4	47,83	138,5	57,61	106,7	31,41	0,065
<b>İşaretleme Testi4</b>							
İşaretlenen	57,94	2,66	57,08	3,98	58,62	1,48	0,392
İşaretleme Testi4 Atlanan	2,22	2,82	3,34	3,95	1,40	1,43	0,217
İşaretleme Testi4 Yanlış	0,14	0,45	0,46	1,34	0,04	0,28	0,253
İşaretleme Testi4 Toplam							
Hata	2,35	3,05	3,80	4,38	1,44	1,45	0,128
İşaretleme Testi4 Süre	113,7	52,73	137,6	65,33	104,8	36,00	0,069

İşaretleme Testi'nde "Düzenli Harfler Formu"nda işaretlenen toplam hedef sayısı bipolar hasta grubunda 58,49±2,39, şizofreni hasta grubunda 57,34±3,96, kontrol grubunda 58,74±1,71 olarak belirlendi. Atlanan hedef sayısı bipolar hasta grubunda 1,52±2,39, şizofreni hasta grubunda

2,66±3,96, kontrol grubunda 1,24±1,72 olarak belirlendi. Yanlış işaretlenen hedef sayısı bipolar hasta grubunda, şizofreni hasta grubunda ve kontrol grubunda olmamıştır. Toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda 1,41±2,35, şizofreni hasta grubunda 2,66±3,96, kontrol grubunda 1,24±1,72 olarak belirlendi. “Düzenli Harfler Formu”nda saptanan toplam görev süresi, bipolar hasta grubunda 124,57±43,37sn, şizofreni hasta grubunda 130,60±48,04sn, kontrol grubunda 101,90±24,30sn olarak belirlendi. “Düzenli Şekiller Formu” sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Bkz Tablo 9).

İşaretleme Testi’nde “Düzenli Şekiller Formu”nda işaretlenen toplam hedef sayısı bipolar hasta grubunda 58,25±3,86, şizofreni hasta grubunda 56,40±5,11, kontrol grubunda 58,02±1,92 olarak belirlendi. İşaretlenen toplam hedef sayısı yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.035$ ). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $B_p > S_{ch} > K$ ). Atlanan hedef sayısı bipolar hasta grubunda 2,45±2,48, şizofreni hasta grubunda 4,64±5,11, kontrol grubunda 1,94±1,94 olarak belirlendi. Atlanan hedef sayısı yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar ve kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $S_{ch} > B_p = K$ ). Yanlış işaretlenen hedef sayısı bipolar hasta grubunda 0,67±2,84, şizofreni hasta grubunda 0,96±2,50, kontrol grubunda 0,04±0,28 olarak belirlendi. Yanlış işaretlenen hedef sayısı yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ( $p=0.105$ ). Toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda 3,12±3,68, şizofreni hasta grubunda 5,56±6,15, kontrol grubunda 1,94±1,94 olarak belirlendi. Toplam hata sayısı yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar ve kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $S_{ch} > B_p = K$ ). “Düzenli Şekiller Formu”nda saptanan toplam görev süresi, bipolar hasta grubunda 135,59±57,55sn, şizofreni hasta grubunda 145,88±67,05sn, kontrol grubunda 107,00±37,22sn olarak belirlendi. Görev süresi yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.002$ ), (Bkz Tablo 9). Buna şizofreni hastalarının bipolar ve kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch > Bp = K$ ).

İşaretleme Testi'nde "Düzensiz Harfler Formu"nda işaretlenen toplam hedef sayısı bipolar hasta grubunda  $58,10 \pm 2,92$ , şizofreni hasta grubunda  $57,74 \pm 2,40$ , kontrol grubunda  $58,90 \pm 1,56$  olarak belirlendi. Atlanan hedef sayısı bipolar hasta grubunda  $2,12 \pm 2,50$ , şizofreni hasta grubunda  $2,26 \pm 2,40$ , kontrol grubunda  $1,08 \pm 1,55$  olarak belirlendi. Yanlış işaretlenen hedef sayısı bipolar hasta grubunda  $0,02 \pm 0,14$ , bulunmuş olup, şizofreni hasta grubunda ve kontrollerde olmamıştır. Toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda  $2,14 \pm 2,52$ , şizofreni hasta grubunda  $2,16 \pm 2,38$ , kontrol grubunda  $1,08 \pm 1,55$  olarak belirlendi. "Düzensiz Harfler Formu"nda saptanan toplam görev süresi, bipolar hasta grubunda  $132,48 \pm 47,83$ sn, şizofreni hasta grubunda  $138,54 \pm 57,61$ sn, kontrol grubunda  $106,76 \pm 31,41$ sn olarak belirlendi. "Düzensiz Harfler Formu" sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İşaretleme Testi'nde "Düzensiz Şekiller Formu"nda işaretlenen toplam hedef sayısı bipolar hasta grubunda  $57,94 \pm 2,66$ , şizofreni hasta grubunda  $57,08 \pm 3,98$ , kontrol grubunda  $58,62 \pm 1,48$  olarak belirlendi. Atlanan hedef sayısı bipolar hasta grubunda  $2,22 \pm 2,82$ , şizofreni hasta grubunda  $3,34 \pm 3,95$ , kontrol grubunda  $1,40 \pm 1,43$  olarak belirlendi. Yanlış işaretlenen hedef sayısı bipolar hasta grubunda  $0,14 \pm 0,45$ , şizofreni hasta grubunda  $0,46 \pm 1,34$ , kontrol grubunda  $0,04 \pm 0,28$  olarak belirlendi. Toplam hata sayısı bipolar hasta grubunda  $2,35 \pm 3,05$ , şizofreni hasta grubunda  $3,80 \pm 4,38$ , kontrol grubunda  $1,44 \pm 1,45$  olarak belirlendi. "Düzensiz Şekiller Formu"nda saptanan toplam görev süresi, bipolar hasta grubunda  $113,73 \pm 52,73$ sn, şizofreni hasta grubunda  $137,64 \pm 65,33$ sn, kontrol grubunda  $104,82 \pm 36,00$ sn olarak belirlendi. "Düzensiz Harfler Formu" sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Bkz tablo 9).

**Tablo 10.** Wisconsin Kart Eşleme Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Test	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
WKET Toplam doğru sayısı	74,69	19,51	65,22	21,26	79,66	19,50	0,167
WKET Toplam yanlış sayısı	52,53	19,36	61,04	20,09	49,38	20,29	0,352
WKET Perseveratif tepki sayısı	33,61	19,91	37,00	19,54	28,08	14,72	0,451
WKET Perseveratif olmayan hata sayısı	24,22	13,29	29,06	17,61	23,76	12,91	0,577
WKET Perseveratif hata sayısı	28,78	15,72	31,98	14,87	24,42	11,18	0,354
WKET Tamamlanan kategori sayısı	3,59	2,77	2,44	2,13	5,08	2,83	<0,01
WKET Perseveratif hata yüzdesi	22,73	11,94	24,99	11,62	48,46	207,34	0,468

Wisconsin Kart Eşleme Testi puanlarının grup içi dağılımlarına baktığımızda, “Toplam doğru sayısı” puan düzeyleri bipolar hasta grubunda  $74,69 \pm 19,51$ , şizofreni hasta grubunda  $65,22 \pm 21,26$ , kontrol grubunda  $79,66 \pm 19,50$  saptanmıştır. “Toplam yanlış sayısı” puan düzeyleri bipolar hasta grubunda  $52,53 \pm 19,36$ , şizofreni hasta grubunda  $61,04 \pm 20,09$ , kontrol grubunda  $49,38 \pm 20,29$  saptanmıştır. “Perseveratif tepki sayısı” puan düzeyleri bipolar hasta grubunda  $33,61 \pm 19,91$ , şizofreni hasta grubunda  $37,00 \pm 19,54$ , kontrol grubunda  $28,08 \pm 14,72$  saptanmıştır. “Perseveratif olmayan hata sayısı” puan düzeyleri bipolar hasta grubunda  $24,22 \pm 13,29$ , şizofreni hasta grubunda  $29,06 \pm 17,61$ , kontrol grubunda  $23,76 \pm 12,91$  saptanmıştır. “Perseveratif hata sayısı” puan düzeyleri bipolar hasta grubunda  $28,78 \pm 15,72$ , şizofreni hasta grubunda  $31,98 \pm 14,87$ , kontrol grubunda  $24,42 \pm 11,18$  saptanmıştır. “Tamamlanan kategori sayısı” puan düzeyleri bipolar hasta grubunda  $3,59 \pm 2,77$ , şizofreni hasta grubunda  $2,44 \pm 2,13$ , kontrol grubunda  $5,08 \pm 2,83$  saptanmıştır. Tamamlanan kategori sayısı puanları yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Buna şizofreni ve bipolar hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $K > Bp = Sch$ ).

“Perseveratif hata yüzdesi” puan düzeyleri bipolar hasta grubunda  $22,73 \pm 11,94$ , şizofreni hasta grubunda  $24,99 \pm 11,62$ , kontrol grubunda  $48,46 \pm 207,34$  saptanmıştır. Tamamlanan kategori sayısı alt testi haricinde WKET alt testlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Bkz tablo 10).

**Tablo 11.** Iowa Kumar Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Test	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Toplam para	1590,2	869,37	1823,0	766,13	1976,0	956,94	0,830
IOWA 1	-1,67	6,02	0,22	6,11	0,36	6,62	0,194
IOWA 2	-2,16	6,85	0,24	5,52	-1,66	9,24	0,230
IOWA 3	0,18	8,32	0,72	7,45	-1,80	10,56	0,329
IOWA 4	-1,43	7,41	-1,48	5,83	-1,84	10,05	0,961
IOWA 5	-0,82	8,80	-0,90	8,24	-1,56	11,57	0,915
TOTAL skor	-5,67	27,12	-0,68	23,69	-6,98	35,07	0,520

Iowa Kumar Testi puanlarının grup içi dağılımlarına baktığımızda, “Toplam para miktarı” düzeyleri bipolar hasta grubunda  $1590,20 \pm 869,37$ , şizofreni hasta grubunda  $1823 \pm 766,13$ , kontrol grubunda  $1976,00 \pm 959,94$  bulunmuştur. Destenin 1. 20 kartında güvenli kart seçme oranlarına bakıldığında (IOWA1) bipolar hasta grubunda  $-1,67 \pm 6,02$ , şizofreni hasta grubunda  $0,22 \pm 6,11$ , kontrol grubunda  $0,36 \pm 6,62$  bulunmuştur. Destenin 2. 20 kartında güvenli kart seçme oranlarına bakıldığında (IOWA2) bipolar hasta grubunda  $-2,16$ , şizofreni hasta grubunda  $0,24 \pm 5,52$ , kontrol grubunda  $-1,66 \pm 9,24$  bulunmuştur. Destenin 3. 20 kartında güvenli kart seçme oranlarına bakıldığında (IOWA 3) bipolar hasta grubunda  $0,18 \pm 8,32$ , şizofreni hasta grubunda  $0,72 \pm 7,45$ , kontrol grubunda  $-1,80 \pm 10,56$  bulunmuştur. Destenin 4. 20 kartında güvenli kart seçme oranlarına bakıldığında (IOWA 4) bipolar hasta grubunda  $-1,43 \pm 7,41$ , şizofreni hasta grubunda  $-1,48 \pm 5,83$ , kontrol grubunda  $-1,84 \pm 10,05$  bulunmuştur. Destenin 5. 20 kartında güvenli kart seçme oranlarına bakıldığında (IOWA 5) bipolar hasta grubunda -

0,02±8,80, şizofreni hasta grubunda -0,90±8,24, kontrol grubunda -1,56±11,57 bulunmuştur. Testin toplam skorlarına bakıldığında (Total Skor) bipolar hasta grubunda -5,67±27,12, şizofreni hasta grubunda -0,68±23,69, kontrol grubunda -6,98±35,07 bulunmuştur. IOWA testindeki alt ölçeklerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır, (Bkz tablo 11).

**Tablo 12.** Sürekli Dikkat Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Test	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Sürekli Dikkat Testi düz doğru	18,65	1,29	19,32	6,11	19,26	0,96	0,589
Sürekli Dikkat Testi düz yanlış	0,94	1,43	1,32	2,08	0,66	0,85	0,102
Sürekli Dikkat Testi ters doğru	3,65	1,25	5,06	9,30	4,44	0,79	0,424
Sürekli Dikkat Testi ters yanlış	1,63	1,74	2,06	2,32	0,62	1,16	<0,01
Sürekli Dikkat Testi toplam doğru	21,92	3,56	22,22	2,15	23,70	1,49	0,01
Sürekli Dikkat Testi toplam yanlış	2,57	2,46	3,32	3,86	1,36	1,87	0,03

Sürekli Dikkat Testi puanlarının grup içi dağılımlarına baktığımızda, Düz okumada doğru sayıları bipolar hasta grubunda 18,61±1,29, şizofreni hasta grubunda 19,32±6,11, kontrol grubunda 19,26±0,96 bulunmuştur. Düz okumada yanlış sayıları bipolar hasta grubunda 0,94±1,43, şizofreni hasta grubunda 1,32±2,08, kontrol grubunda 0,66±0,85 bulunmuştur. Ters okumada doğru sayıları bipolar hasta grubunda 3,65±1,25, şizofreni hasta grubunda 5,06±9,30, kontrol grubunda 4,44±0,79 bulunmuştur. Düz okumada doğru sayıları, düz okumada yanlış sayıları ve ters okumada doğru sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,589; 0,102; 0,424). Ters okumada yanlış sayıları bipolar hasta grubunda 1,63±1,74, şizofreni hasta grubunda 2,06±2,32, kontrol grubunda 0,62±1,16 bulunmuştur. Gruplar arasında ters okumada yanlış sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri

neden olmuştur ( $B_p = Sch > K$ ). Testin toplam doğru sayıları bipolar hasta grubunda  $21,92 \pm 3,56$ , şizofreni hasta grubunda  $22,22 \pm 2,15$ , kontrol grubunda  $23,70 \pm 1,49$  bulunmuştur. Gruplar arasında toplam doğru sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,01$ ). Buna bipolar ve şizofreni hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $K > B_p = Sch$ ). Testin toplam yanlış sayıları bipolar hasta grubunda  $2,57 \pm 2,46$ , şizofreni hasta grubunda  $3,32 \pm 3,86$ , kontrol grubunda  $1,36 \pm 1,87$  bulunmuştur. Gruplar arasında toplam yanlış sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,03$ ), (Bkz Tablo 12). Buna şizofreni hastalarının bipolar ve kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $K = B_p > Sch$ ).

**Tablo 14.** İz Sürme Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Testler	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
İz Sürme Testi A Süre	58,31	30,95	56,19	29,14	52,97	18,50	0,602
İz Sürme Testi A Hata	0,037	1,34	0,12	0,33	0,08	0,27	0,152
İz Sürme Testi B Süre	113,02	77,59	133,02	89,58	87,58	32,26	0,007
İz Sürme Testi B Hata	1,49	1,87	3,72	6,53	0,96	1,19	0,001

İz Sürme Testi puanlarının grup içi dağılımlarına baktığımızda, A listesinin tamamlanma süreleri bipolar hasta grubunda  $58,31 \pm 30,95$ , şizofreni hasta grubunda  $56,19 \pm 29,14$ , kontrol grubunda  $52,97 \pm 18,50$  bulunmuştur. A listesinin toplam hata sayıları bipolar hasta grubunda  $0,37 \pm 1,34$ , şizofreni hasta grubunda  $0,12 \pm 0,33$ , kontrol grubunda  $0,8 \pm 0,27$  bulunmuştur. Gruplar arasında İz sürme Testi A listesi tamamlama süresi ve toplam hata sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p=0,602$ ,  $p=0,152$ ).

B listesinin tamamlanma süreleri bipolar hasta grubunda  $113,02 \pm 77,59$ , şizofreni hasta grubunda  $133,02 \pm 89,58$ , kontrol grubunda  $87,58 \pm 32,26$  bulunmuştur. Gruplar arasında İz sürme Testi B listesi tamamlama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P=0,007$ ). Buna şizofreni ve bipolar hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $K < B_p = Sch$ ). B listesinin toplam hata sayıları bipolar hasta grubunda  $1,49 \pm 1,87$ , şizofreni hasta grubunda  $3,72 \pm 6,53$ ,



kontrol grubunda  $0,96 \pm 1,19$  bulunmuştur. Gruplar arasında İz sürme Testi B listesi toplam hata sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P=0,001$ ), (Bkz Tablo13). Buna şizofreni hastalarının bipolar ve kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $K=Bp < Sch$ ).

**Tablo 14.** Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi değerlerine ilişkin dağılımlar

Testler	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Rey 1	6,14	1,79	5,36	1,88	7,86	1,99	<0,01
Rey 5	11,65	2,31	10,50	2,50	13,04	1,50	<0,01
Öğrenme skoru	5,51	2,51	5,16	2,11	5,18	2,05	0,677
Rey toplam	47,37	9,31	41,94	10,51	54,32	8,30	<0,01
Rey B listesi	5,27	2,15	4,10	1,47	7,40	1,99	<0,01
Rey 6	10,25	3,11	8,64	3,22	12,24	2,38	<0,01
Rey 7	9,71	3,16	8,26	3,33	12,18	2,25	<0,01
Rey Doğru işaretleme	12,02	3,08	10,46	3,23	13,36	2,03	<0,01
Rey yanlış pozitif işaretleme	1,18	1,62	1,72	2,31	0,78	1,00	0,026
Rey doğru rep	32,27	5,64	33,22	2,36	34,02	1,63	0,06
Rey doğru ayp	2,82	11,12	0,87	0,08	2,49	10,9	0,511

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi puanlarının grup içi dağılımlarına baktığımızda, A listesinin bir kez okunmasından sonraki doğru sayıları (Rey1 puanları) bipolar hasta grubunda  $6,14 \pm 1,79$ , şizofreni hasta grubunda  $5,36 \pm 1,88$ , kontrol grubunda  $7,86 \pm 1,99$  bulunmuştur. Gruplar arasında Rey1 puanları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Buna şizofreni ve bipolar hastalarının kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $K > Bp = Sch$ ). A listesinin 5. kez okunmasından sonraki doğru sayıları (Rey5 puanları) bipolar hasta grubunda  $11,65 \pm 2,31$ , şizofreni hasta grubunda  $10,50 \pm 2,50$ , kontrol grubunda  $13,04 \pm 1,50$  bulunmuştur. Gruplar arasında Rey5 puanları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalara ve kontrollere göre, bipolar hastaların da kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch < Bp < K$ ). A listesinin 5. okunmasından sonraki doğru sayılarının A listesinin 1. kez okunmasından

sonraki doğru sayılarından çıkarılmasıyla hesaplanan (Rey5 puanları- Rey1 puanları) “Öğrenme Skoru” düzeyleri bipolar hasta grubunda  $5,51 \pm 2,51$ , şizofreni hasta grubunda  $5,16 \pm 2,11$ , kontrol grubunda  $5,18 \pm 2,05$  bulunmuştur. Gruplar arasında Rey1 puanları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,677$ ). A listesinin 5. kez okunmasından sonraki toplam doğru sayıları (Rey1+2+3+4+5 puanları) bipolar hasta grubunda  $47,37 \pm 9,31$ , şizofreni hasta grubunda  $41,94 \pm 10,51$ , kontrol grubunda  $54,32 \pm 8,30$  bulunmuştur. Gruplar arasında toplam doğru sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalara ve kontrollere göre, bipolar hastaların da kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch<Bp<K$ ). B listesinin okunmasından sonraki doğru sayıları (ReyB puanları) bipolar hasta grubunda  $5,27 \pm 2,15$ , şizofreni hasta grubunda  $4,10 \pm 1,47$ , kontrol grubunda  $7,40 \pm 1,99$  bulunmuştur. Gruplar arasında ReyB puanları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalara ve kontrollere göre, bipolar hastaların da kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch<Bp<K$ ). B listesinin okunmasının ardından hastalardan A listesini anımsamaları istenmiştir. Hatırlayabildikleri toplam puanları (Rey6 puanları) bipolar hasta grubunda  $10,25 \pm 3,11$ , şizofreni hasta grubunda  $8,64 \pm 3,22$ , kontrol grubunda  $12,24 \pm 2,38$  bulunmuştur. Gruplar arasında Rey6 puanları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalara ve kontrollere göre, bipolar hastaların da kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch<Bp<K$ ). Daha sonra 20 dakikalık süre ara verilir ve denekten tekrar A listesini anımsaması istenir. Hatırlayabildikleri toplam puanları (Rey7 puanları) bipolar hasta grubunda  $9,71 \pm 3,16$ , şizofreni hasta grubunda  $8,26 \pm 3,33$ , kontrol grubunda  $12,18 \pm 2,25$  bulunmuştur. Gruplar arasında Rey7 puanları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalara ve kontrollere göre, bipolar hastaların da kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch<Bp<K$ ). Daha sonra 20 dakikalık bir ara daha verilir ve hastaya

içerisinde 50 kelimenin yer aldığı, A listesinden, B listesinden ve tamamen yeni olan kelimelerden oluşan bir kelime listesi verilir ve A listesinde olduğunu düşündüğü kelimeleri işaretlemesi istenir. Doğru hatırlanan kelime sayısı bipolar hasta grubunda  $12,02 \pm 3,08$ , şizofreni hasta grubunda  $10,46 \pm 3,23$ , kontrol grubunda  $13,36 \pm 2,03$  bulunmuştur. Gruplar arasında doğru hatırlanan kelime sayısı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Buna şizofreni hastalarının bipolar hastalara ve kontrollere göre, bipolar hastaların da kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch < Bp < K$ ). Yanlış hatırlanan kelime sayısı bipolar hasta grubunda  $1,18 \pm 1,62$ , şizofreni hasta grubunda  $1,72 \pm 2,31$ , kontrol grubunda  $0,78 \pm 1,00$  bulunmuştur. Gruplar arasında yanlış hatırlanan kelime sayısı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rey doğru reddetme oranı puanları (35-yanlış hatırlanan hedefler) bipolar hasta grubunda  $32,27 \pm 5,64$ , şizofreni hasta grubunda  $33,22 \pm 2,36$ , kontrol grubunda  $34,02 \pm 1,63$  bulunmuştur. Gruplar arasında doğru işaretlenen kelime sayısı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,06$ ). Rey doğru ayırt etme puanları (doğru hatırlanan kelime sayısı +doğru reddetme oranı/50) bipolar hasta grubunda  $2,82 \pm 11,12$ , şizofreni hasta grubunda  $0,87 \pm 0,08$ , kontrol grubunda  $2,49 \pm 10,90$  bulunmuştur. Gruplar arasında doğru işaretlenen kelime sayısı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,511$ ), (Bkz Tablo 14).

**Tablo 15.** Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması/Ayırt Edilmesi Testleri değerlerine ilişkin dağılımlar

Testler	TANI						p
	Bipolar		Şizofreni		Kontrol		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi</b>	<b>12,25</b>	<b>3,36</b>	<b>11,48</b>	<b>2,79</b>	<b>13,86</b>	<b>2,69</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi</b>	<b>24,33</b>	<b>3,57</b>	<b>24,44</b>	<b>3,01</b>	<b>25,24</b>	<b>2,51</b>	<b>0,272</b>

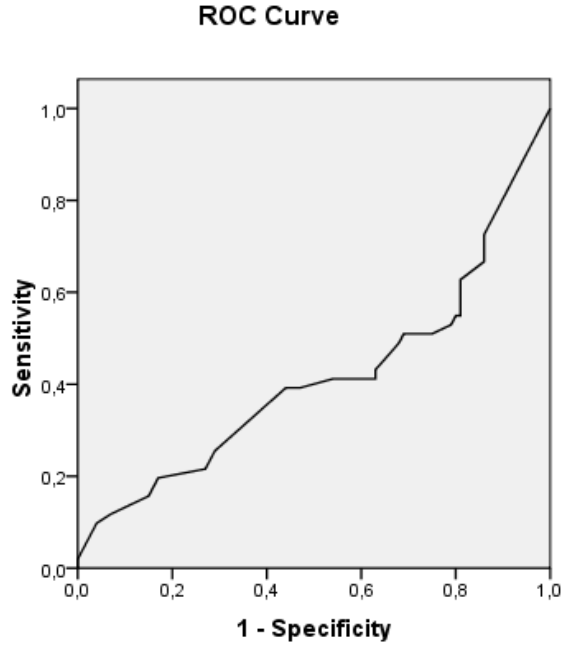
Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi doğru yanıt sayıları bipolar hasta grubunda  $12,25 \pm 3,36$ , şizofreni hasta grubunda  $11,48 \pm 2,79$ ,

kontrol grubunda  $13,86 \pm 2,69$  bulunmuştur. Gruplar arasında doğru yanıt sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Buna şizofreni bipolar hastaların kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur ( $Sch=Bp < K$ ). Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayıt Edilmesi Testi doğru sayıları bipolar hasta grubunda  $24,33 \pm 3,57$ , şizofreni hasta grubunda  $24,44 \pm 3,01$ , kontrol grubunda  $25,24 \pm 2,51$  bulunmuştur. Gruplar arasında doğru yanıt sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,272$ ), (Bkz Tablo 15).

### **3. Test sonuçlarının ileri analizi ile testlerin özgüllüklerinin değerlendirilmesi**

Özgüllük değerlendirilmesi amacıyla ROC (Relative Operating Characteristic) eğrileri kullanılmıştır. Tüm testlerin alt ölçeklerinde ROC analizi yapıldı. Wechsler bellek ölçeği IQ değerlendirilmesinde kullanıldığı için ROC analizine alınmamıştır.

**Resim 1:** Sayı Dizisi Öğrenme Testi ROC Eğrisi



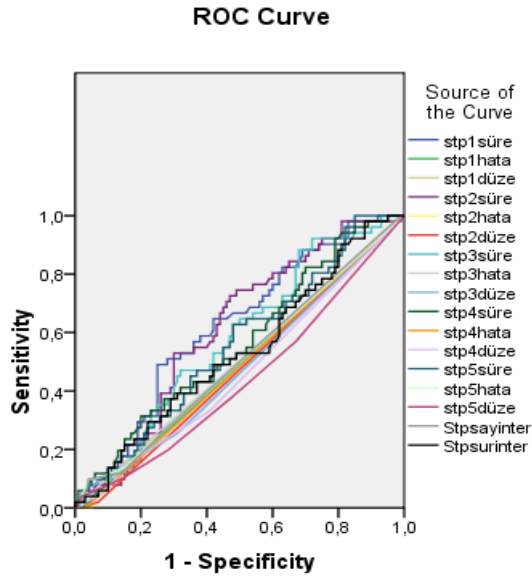
Diagonal segments are produced by ties.

**Tablo 16:** Sayı Dizisi Öğrenme Testi Eğri Altında Kalan Alan (EAA) Sonuçları

Test	EAA
Sayı Dizisi Öğrenme Testi	<b>0,414</b>

Sayı Dizisi Öğrenme Testinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında; özgüllük ve duyarlılığı düşük bulunmuştur (EAA=0,414) (Bkz Tablo 16).

**Resim 2:** Stroop Testi ROC Eğrisi

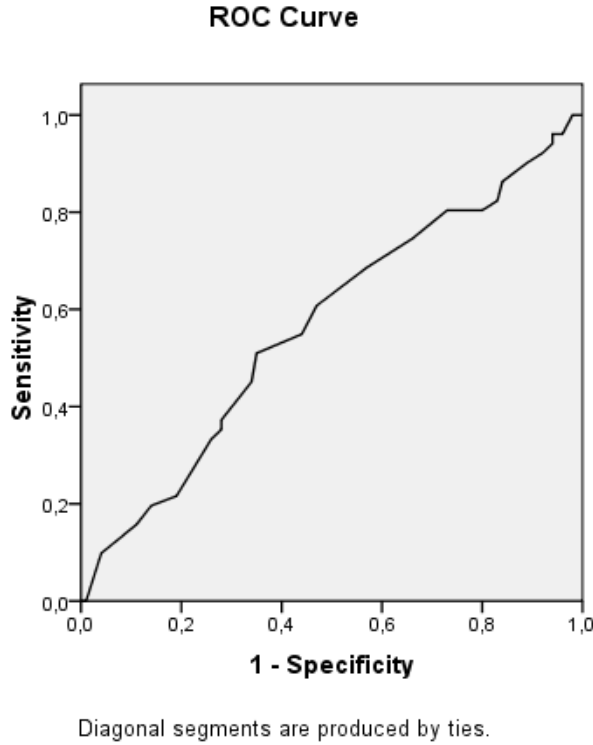


**Tablo 17:** Stroop Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

<b>Stroop Testi Alt Ölçekleri</b>	<b>EAA</b>
<b>Stroop1 Süre</b>	<b>0,618</b>
<b>Stroop1 Hata</b>	<b>0,490</b>
<b>Stroop1 Düzeltme</b>	<b>0,500</b>
<b>Stroop2 Süre</b>	<b>0,612</b>
<b>Stroop2 Hata</b>	<b>0,475</b>
<b>Stroop2 Düzeltme</b>	<b>0,475</b>
<b>Stroop3 Süre</b>	<b>0,580</b>
<b>Stroop3 Hata</b>	<b>0,504</b>
<b>Stroop3 Düzeltme</b>	<b>0,478</b>
<b>Stroop4 Süre</b>	<b>0,562</b>
<b>Stroop4 Hata</b>	<b>0,484</b>
<b>Stroop4 Düzeltme</b>	<b>0,464</b>
<b>Stroop5 Süre</b>	<b>0,556</b>
<b>Stroop5 Hata</b>	<b>0,500</b>
<b>Stroop5 Düzeltme</b>	<b>0,436</b>
<b>Stroop Sayı İnterferans</b>	<b>0,502</b>
<b>Stroop Süre İnterferans</b>	<b>0,531</b>

Stroop Testi alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında; Stroop 1 tamamlama süre (EAA=0,618), Stroop 2 süre (EAA=0,612), Stroop 3 süre (EAA=0,580), Stroop 4 süre (EAA=0,562), Stroop 5 süre (EAA=0,556), Stroop süre interferans (EAA=0,531) alt testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuştur.

**Resim 3:** Çizgi Yönünü Belirleme Testi ROC Eğrisi



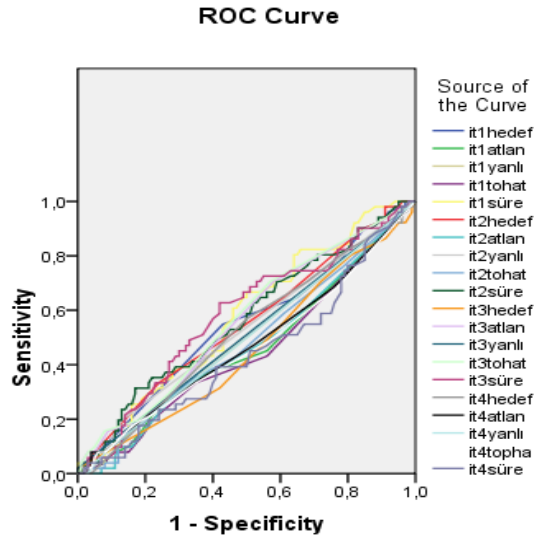
**Tablo 18:** Çizgi Yönünü Belirleme Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

Test	EAA
Çizgi Yönünü Belirleme Testi	0,568

Çizgi Yönünü Belirleme Testinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında; özgüllük ve duyarlılığı orta düzeyde bulunmuştur (EAA=0,568) (Bkz Tablo 18).



Resim 4: İşaretleme Testi ROC Eğrisi

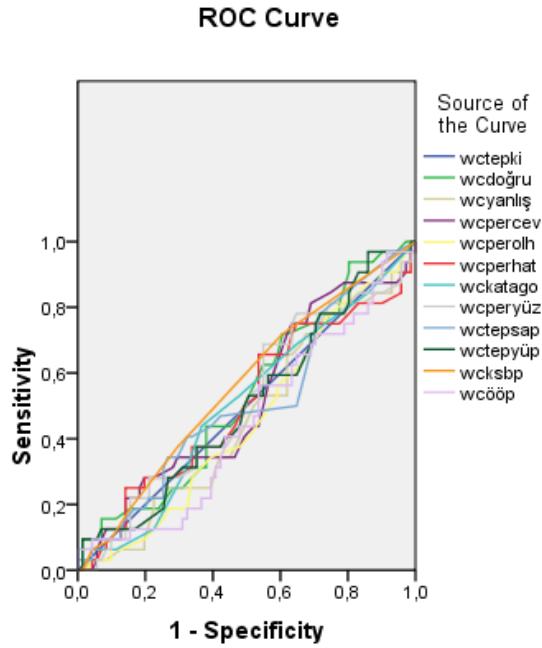


Tablo 19: İşaretleme Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

İşaretleme Testi Alt Testler	EAA
İşaretleme Testi1 İşaretlenen	0,545
İşaretleme Testi1 Atlanan	0,458
İşaretleme Testi1 Yanlış	0,500
İşaretleme Testi1 Toplam Hata	0,445
İşaretleme Testi1 Süre	0,573
İşaretleme Testi2 İşaretlenen	0,552
İşaretleme Testi2 Atlanan	0,461
İşaretleme Testi2 Yanlış	0,530
İşaretleme Testi2 Toplam Hata	0,483
İşaretleme Testi2 Süre	0,567
İşaretleme Testi3 İşaretlenen	0,456
İşaretleme Testi3 Atlanan	0,557
İşaretleme Testi3 Yanlış	0,510
İşaretleme Testi3 Toplam Hata	0,565
İşaretleme Testi3 Süre	0,579
İşaretleme Testi4 İşaretlenen	0,518
İşaretleme Testi4 Atlanan	0,471
İşaretleme Testi4 Yanlış	0,498
İşaretleme Testi4 Toplam Hata	0,463
İşaretleme Testi4 Süre	0,441

İşaretleme Testi alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında; İşaretleme Testi 1 işaretlenen hedef sayısı (EAA=0,545), İşaretleme Testi 1 tamamlama süresi(EAA=0,573), İşaretleme Testi 2 işaretlenen hedef sayısı (EAA=0,552), İşaretleme Testi 2 tamamlama süresi (EAA=0,567), İşaretleme Testi 3 atlanan hedef sayısı (EAA=0,557), İşaretleme Testi 3 işaretlenen toplam hata sayısı (EAA=0,565), İşaretleme Testi 3 tamamlama süresi (EAA=0,579), İşaretleme Testi 4 işaretlenen toplam hedef sayısı (EAA=0,518) alt testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuştur (Bkz Tablo 19).

**Resim 5:** Wisconsin Kart Eşleme Testi ROC Eğrisi

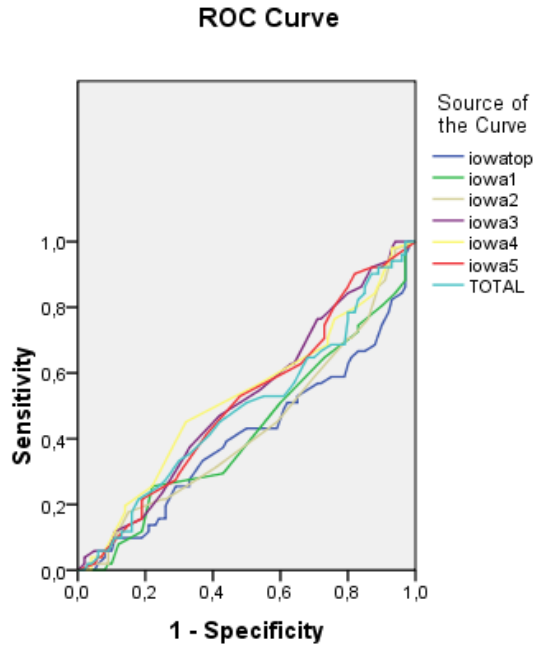


**Tablo 20:** Wisconsin Kart Eşleme Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

<b>WKET Alt Testler</b>	<b>EAA</b>
<b>WKET Toplam doğru sayısı</b>	<b>0,500</b>
<b>WKET Toplam yanlış sayısı</b>	<b>0,530</b>
<b>WKET Perseveratif tepki sayısı</b>	<b>0,460</b>
<b>WKET Perseveratif olmayan hata sayısı</b>	<b>0,513</b>
<b>WKET Perseveratif hata sayısı</b>	<b>0,455</b>
<b>WKET Tamamlanan kategori sayısı</b>	<b>0,504</b>
<b>WKET Perseveratif hata yüzdesi</b>	<b>0,504</b>

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında; WKET Testi Toplam Yanlış sayısı (EAA=0,530), Perseveratif Olmayan Hata Sayısı (EAA=0,513) alt testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuştur (Bkz Tablo 20).

**Resim 6:** Iowa Kumar Testi ROC Eğrisi

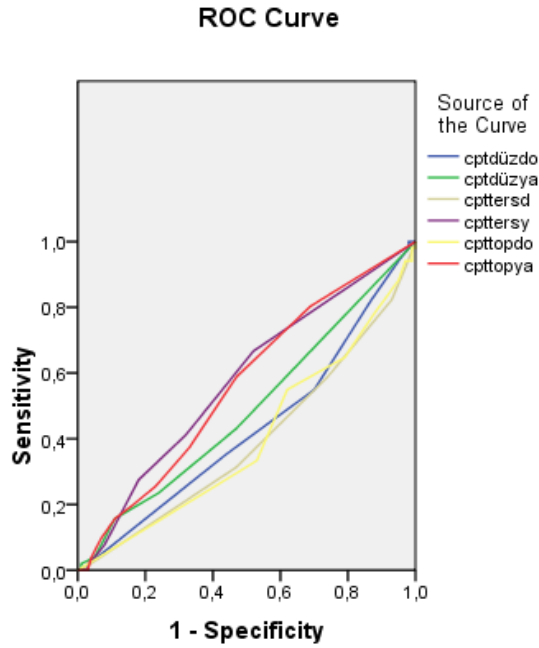


**Tablo 21:** Iowa Kumar Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

Test Alt Ölçekleri	EAA
Toplam Para	0,407
Iowa 1	0,426
Iowa 2	0,433
Iowa 3	0,519
Iowa 4	0,525
Iowa 5	0,511
TOTAL	0,490

Iowa Kumar Testi alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında; Iowa Testi üçüncü 20'lik dizi (EAA=0,519), dördüncü 20'lik dizi (EAA=0,525), beşinci 20'lik dizi (EAA=0,511) alt testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuştur (Bkz Tablo 21).

**Resim 7:** Sürekli Dikkat Testi ROC Eğrisi

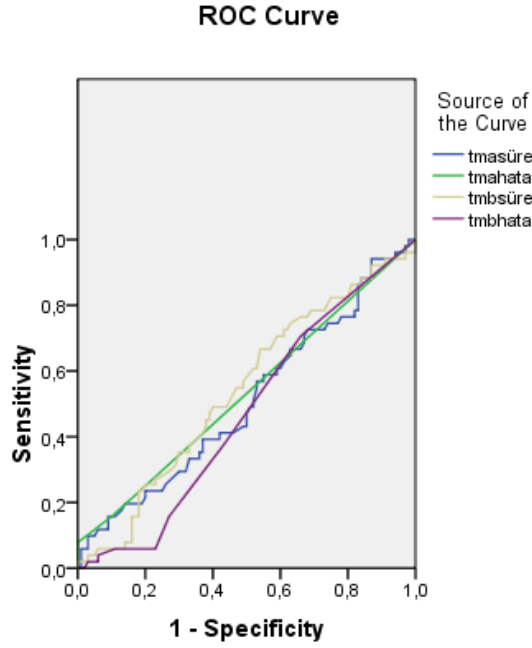


**Tablo 22:** Sürekli Dikkat Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

Test Alt Ölçekleri	EAA
SDT düz doğru	0,429
SDT düz yanlış	0,489
SDT ters doğru	0,392
SDT ters yanlış	0,576
SDT top doğru	0,399
SDT top yanlış	0,563

Sürekli Dikkat Testi alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında, ters okumada yanlış sayısı (EAA=0,563) ve toplam yanlış sayısı (EAA=0,563) alt testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuştur (Bkz Tablo 22).

**Resim 8:** İz Sürme Testi A/B ROC Eğrisi

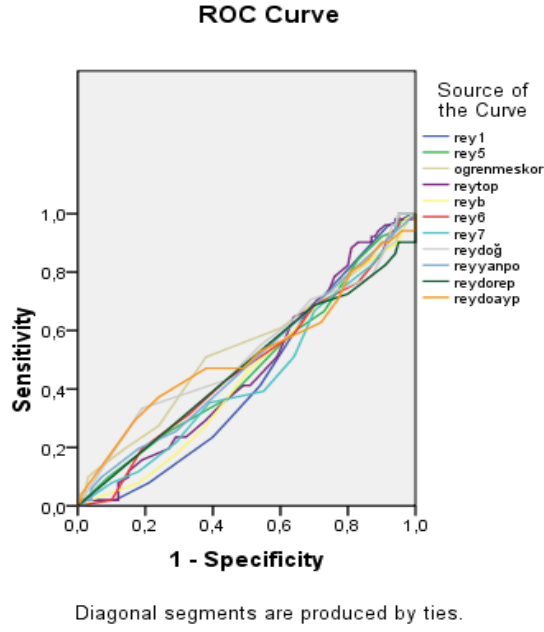


**Tablo 23:** İz Sürme Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

Test Sonuçları	EAA
<b>TMA süre</b>	<b>0,509</b>
<b>TMA hata</b>	<b>0,532</b>
<b>TMB süre</b>	<b>0,540</b>
<b>TMB hata</b>	<b>0,471</b>

İz Sürme Testi alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında, İz Sürme Testi A listesi hata sayısı (EAA=0,532) ve İz Sürme Testi B listesi tamamlama süresi (EAA=0,540) alt testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuştur (Bkz Tablo 23).

**Resim 9:** Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

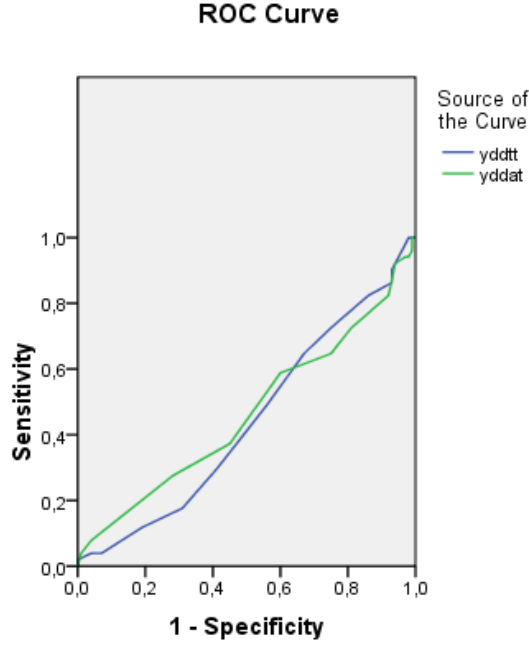


**Tablo 24:** Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

<b>Alt Testler</b>	<b>EAA</b>
<b>Rey 1</b>	<b>0,430</b>
<b>Rey 5</b>	<b>0,475</b>
<b>Öğrenme skoru</b>	<b>0,533</b>
<b>Rey toplam</b>	<b>0,468</b>
<b>Rey B</b>	<b>0,447</b>
<b>Rey 6</b>	<b>0,475</b>
<b>Rey 7</b>	<b>0,442</b>
<b>Rey doğru işaretleme</b>	<b>0,524</b>
<b>Rey yanlış pozitif işaretleme</b>	<b>0,490</b>
<b>Rey doğru reddetme oranı</b>	<b>0,475</b>
<b>Rey doğru ayırt etme puanı</b>	<b>0,522</b>

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılığına bakıldığında, Öğrenme Skoru (EAA=0,533), Doğru İşaretleme (EAA=0,524), Doğru Ayırt Etme (EAA=0,522) alt testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuştur (Bkz Tablo 24).

**Resim 10:** Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması/Ayırt Edilmesi Testi Roc Eğrisi



**Tablo 25:** Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması/Ayırt Edilmesi Testi Eğri Altında Kalan Alan Sonuçları

Test	EAA
Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi	0,441
Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi	0,465

Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi'nin (EAA=0,441) Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi'nin (EAA=0,465) bipolar bozukluk için özgüllük ve duyarlılıkları düşük bulunmuştur (Bkz Tablo 25).



## V. TARTIŞMA

Bipolar Bozukluk tekrarlayıcı manik ve depresif epizotlarla ötimi adı verilen iyilik dönemleriyle karakterize yaşamı etkileyen önemli zihinsel hastalıklardan biridir. Bipolar bozuklukta şizofrenide olduğu gibi bazı bilişsel belirtilerin olabileceği uzun süredir bilinmekte, özellikle son yıllarda bu konu üzerine artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır.<sup>136</sup> Özellikle şizofreni hastaları ile karşılaştırmalı çalışmalar da yapılmakta, bu durum ayırt edici bir test bataryası bulma umudunu da içermektedir.

Bu çalışmada amaç nöropsikolojik testlerin bipolar bozuklukta özgüllük ve duyarlılığını saptamak ve böylece gelecekteki olası tanı ya da tedavi stratejilerinde bilişsel işlev bozukluğunun saptanması için özellikli testlerle ışık tutmak, özgül testler saptayarak günlük pratikte tüm bipolar hastaların gelecekteki tedavi ve izlem sürecinde yapılabilir bir pratiklik sağlamak olarak özetlenebilir.

### **Sosyodemografik Özellikler Yönünden Karşılaştırma**

Sosyodemografik açıdan hasta grupları ve kontrol grubu ele alındığında gruplar arasında cinsiyet, eğitim süresi, maddi durum, hastalık süresi ve yatış sayısı açısından istatistiksel fark saptanmadı. Grupların yaş özelliklerinden kaynaklanan istatistiksel farklılığın ( $p=0,027$ ) çalışmaya alınan şizofreni hastalarının yaş ortalamalarının bipolar hastalara ( $40,86\pm 11,50$ ) ve kontrollere ( $39,86\pm 11,20$ ) göre daha genç olması ( $35,8\pm 11,37$ ) nedeniyle olduğu gözlemlendi. Meslek alanında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,019$ ). Bu istatistiksel anlamlılığın şizofreni hastalarındaki yüksek çalışmama durumu ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hasta ve kontrol grupları çalışma durumuna göre karşılaştırıldığında da aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,009$ ).

Bipolar hastaların %56,9'u, kontrollerin %64'ü evli iken, şizofreni hastalarında bu oran %30 bulunmuş, bu fark da istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında, yalnız yaşama ya da eşinden ayrılmanın yarattığı stresin hastalığın tetiğini çekmesi olasılığı, hastalığın kendisinin sebep olduğu huzursuzluğun ayrılma ya da evlenmemeye sebep olması, şizofreni hastalarının yaş ortalamalarının daha düşük olması sayılabilir.<sup>137,138</sup>

Bipolar ve Şizofreni hastaları arasında ek fiziksel hastalık varlığı açısından istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İlaç kullanımına bağlı bilişsel yan etkiler bipolar hastalarda çok önemli, ancak bir o kadar da ortaya çıkarılması güçtür.<sup>139</sup> Bulgular bölümünde hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar tablo şeklinde verilmiştir (Bkz Tablo 3 ve Tablo 4).

### **Nörobilişsel Test Sonuçları Yönünden Karşılaştırma**

Wechsler Bellek Ölçeği incelendiğinde, gruplar arası farklılık açısından şizofreni hastalarında kısa süreli sözel bellek, dikkat, konsantrasyon, oryantasyon, görsel bellek sorunları, bipolar hastalarda ise öncelikle dikkat, konsantrasyon ve kısa süreli sözel bellek fonksiyonlarında kontrollere göre anlamlı olarak düşüklük saptanmış; diğer alt alanlarda nörobilişsel yetilerin bipolar hastalarda şizofreni hastalarına göre korunduğu saptanmıştır. Bu durum, literatür ile uyumlu gözükmemektedir,<sup>141,142</sup> ancak Wechsler Bellek Ölçeği çalışmamızda IQ değerlendirilmesinde kullanılmıştır ve alt ölçeklerin değerlendirdiği nörobilişsel yetilerin IQ'dan etkilendiği açıktır. Diğer testlerde uyguladığımız ANCOVA yöntemi ile düzeltilmiş IQ puanları bu testte testin kendisinin IQ değerlendirmesinde kullanılmış olması sebebiyle alınmadığı için testin verdiği sonuçlar objektif değildir, bu nedenle de testin özgüllük değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Wechsler Bellek Ölçeği toplam puanlarından hesaplanan IQ düzeylerine bakıldığında; şizofreni hastalarının IQ düzeyleri bipolar hastalardan ve sağlıklı kontrollerden, bipolar hastalarinki ise sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur. Bu durum literatürle uyumluluk göstermektedir.<sup>143,144</sup> Zekanın

bileşenlerinin (görsel-uzamsal kısa süreli bellek, odaklanmış dikkat, Zihinsel esneklik, birleştirerek/bağ kurarak öğrenme, muhakeme, görsel-uzamsal işleme, görsel dikkat, sözel kısa süreli bellek, planlama) nörobilişsel yetiler olduğu ve nörobilişsel işlev bozukluğunun şizofreni hastalarında daha belirgin olduğu gerçeği göz önüne alındığında bu durum açıklanabilir.

Literatür incelendiğinde kısa süreli sözel öğrenme, dikkat, oryantasyon ve görsel bellek sorunları bipolar bozukluk hastalarında kontrol gruplarına göre artmış olarak saptanmıştır.<sup>142</sup> Epizot sayısı, hastalık süresi, epizot tipi, yaş, kullanılan duygudurum düzenleyici tedavinin bellek bozuklukları ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda saptanmıştır.<sup>54,61</sup> Bunun yanında bellek bozukluğunun şizofreni hastalığının karakteristik bulguları arasında olduğu da bilinmektedir.<sup>144</sup>

Grupların sayı dizisi öğrenme testi puanlarını incelediğimizde; şizofreni ve bipolar hastaların sağlıklı kontrollere göre düşük performans gösterdikleri görülmektedir. Sözel bellek ve öğrenme fonksiyonlarını ölçen bu testin sonuçları literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.<sup>145</sup> Ancak özellikle sözel öğrenmenin bipolar bozukluk için şizofreniye göre daha özgül bir alan olduğu görüşü bizim araştırmamızda desteklenmemiştir, şizofreni ve bipolar hastaların test performansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Testin bipolar bozukluk için özgüllüğü de düşük bulunmuştur.

Grupların Stroop testi performanslarını incelediğimizde; özellikle test uygulama sürelerinde uzama dikkati çekmektedir. Kart okuma süreleri hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmakla birlikte, tanısal farklılık saptanmamıştır. Stroop testi algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme becerisi, amaca yönelik davranışı sürdürebilme, bilgi işleme hızı, konsantrasyon, dikkati ölçen bit testtir.<sup>118</sup> Bizim çalışmamızda hasta grubun bilgi işleme hızı bilişsel yetisinde belirgin bozukluk saptandı. Bu durum da literatürle uyumludur.<sup>146</sup> Bu testteki alt ölçeklerin özgüllüklerine bakıldığında da okuma sürelerin özgüllük ve duyarlılık açısından düşük pozitif etki gücünde olduğu saptanmıştır.

Grupların Çizgi Yönünü Belirleme Testi performanslarını incelediğimizde; gruplar arasında üstünlük saptanmamıştır. Çizgi yönünü

belirleme testi görsel-mekansal algılamayı (visual perception) ölçe bir testtir. Literatürde ise görsel-mekansal algılamayla ilgili karşılaştırma çalışmalarına bakıldığında, farklı olarak, şizofreni hastalarının bipolar hasta grubundan ve sağlıklı kontrollerden, bipolar hastalarının da sağlıklı kontrollerden bozuk işlevleri olduğunu gösteren yayınlar vardır.<sup>147,148</sup> Bipolar bozukluk için çalışmada Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin özgüllüğüne bakıldığında düşük pozitif etki gücünde saptanmıştır (EAA=0,568).

Grupların görsel tarama stratejileri, hızlı tepkilerin uyarılması ve ketlenmesi, dikkatin sürdürülmesi gibi yetileri yansıtan İşaretleme Testi performanslarını incelediğimizde; şizofreni hastalarının tüm alt testlerde bipolar ve sağlıklı kontrollere göre kötü performans gösterdikleri saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunan sadece düzenli şekiller alt testi olmuştur. Bu durum, literatür ile uyum göstermektedir.<sup>60,146</sup> Bu testteki alt ölçeklerin özgüllüklerine bakıldığında da özgüllük ve duyarlılık açısından düşük pozitif etki gücünde olduğu saptanmıştır (EAA=0,552, 0,461, 0,483, 0,567).

Dikkat, perseverasyon, çalışma belleği, yönetici işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir test olan, Şizofreni ile Bipolar Bozukluk ayırımında endofenotip olarak kullanılması düşünülen bilişsel işlevlere yönelik yapılan çalışmalarda en sık kullanılan testlerden birisi olan Wisconsin Kart Eşleme Testi grup performansları bu çalışmada incelendiğinde; şizofreni hastalarının bipolar ve sağlıklı kontrollere göre kategori tamamlamada daha kötü performans gösterdikleri saptanmış, ancak hasta grupları arasında bu test performansları açısından ayırım yapacak düzeyde bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum genel literatürle uyumluluk göstermektedir.<sup>149</sup> Önceleri bipolar hastalarda bilişsel işlev bozukluklarının özellikle atak dönemlerinde olduğu savunulmaktayken, özellikle son yıllarda artan sayıda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarında remisyon döneminde de bilişsel bozukluklar olduğu saptanmıştır. Özellikle sözel bellek ve uzamış dikkat bozukluğunun bipolar bozuklukta süreklilik gösterdiği düşünülmüştür, ancak son yıllarda özellikle yürütücü işlevleri de etkilediğini gösteren artan

sayıda çalışmalar vardır. Uzamış dikkat ve yürütücü işlevlerin birlikte değerlendirilebildiği bir test olması Wisconsin Kart Eşleme Testini bipolar bozukluk için ayrı bir önem düzeyine getirmektedir. Testin özellikle kategori tamamlama ve perseverasyon sayıları değerlendirmede önem taşımaktadır. Testin alt ölçeklerinin bipolar bozukluk için özgüllüğü de düşük bulunmuştur. Perseverasyon sayıları ise bu çalışmadaki gruplar arasında bir farklılık göstermemiştir. Perseverasyon sayılarının daha çok anlık dikkati ölçtüğü düşünülmektedir. Bipolar bozuklukta daha önce de belirtildiği gibi dikkatle ilgili bozukluğun uzamış dikkat ile ilişkili olduğu görüşünü bu bulgu da desteklemektedir. Çalışmada testin özgüllük değerlendirilmesi yapıldığında düşük etki gücünde olduğu saptanmıştır (kategori EAA=0,504).

Karar verme ve impulsiviteyi ölçtüğü öngörülen Iowa kumar testinin grup performansları değerlendirildiğinde alt ölçeklerin hiçbirinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatür bu alanda incelendiğinde şizofreni hastalarında karar verme bozuklukları olduğunun gösterildiği, Iowa test performanslarının düşük saptandığı çok sayıda yayına rastlanmaktadır.<sup>150</sup> Aynı zamanda negatif yayınlar da mevcuttur.<sup>151</sup> Bu durumun nedeni halen belirsizliğini korumaktadır, ayrıca karar verme süreçlerini rasgele bir kurgu içerisinde inceleyen performans tabanlı testlere ihtiyaç bulunmaktadır ki bu testlerin bipolar hastalarda daha ayırt edici olacağı öngörülebilir. Iowa testinin kurgusunun çözümlenmesi zor değildir. Bipolar hastaların ise bu konudaki performanslarında düşüklük bu çalışmada da olduğu gibi saptanmamıştır.<sup>152</sup>

Sürekli Dikkat Testi (CPT) performansları gruplar arasında değerlendirildiğinde, ters okumada yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı alt ölçeklerinde bipolar ve şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre performans düşüklüğü saptanmış olup, toplam yanlış sayısı alt ölçeğinde ise sadece şizofreni hastalarının performanslarında düşüklük saptanmıştır. CPT sürekli dikkati ölçen bir testtir. Bu konuda literatür tarandığında şizofreni hastalarında ve bipolar hastalarda uzamış dikkat sorunları olduğunu gösteren çok sayıda yayın vardır.<sup>141,153</sup> Dikkat fonksiyonlarındaki kayıplar sosyal ilişkilerde gerekli olan ince ipuçlarını takip etme sorununa, akademik olarak da bir göreve odaklanma sorunlarına neden

olabilir ve sonuç olarak sosyal ve mesleki işlevsellik kayıplarına yol açabilir. Çalışmada testin özgüllük değerlendirilmesi yapıldığında düşük pozitif etki gücünde olduğu saptanmıştır (ters yanlış EAA=0,576, toplam doğru 0,399, toplam yanlış 0,563).

İz sürme testinin iki alt-boyutu gösterilmiştir. İlk bölümün psikomotor hızı ölçtüğü, ikinci bölümün ise strateji değiştirme becerisini yansıtmakla birlikte yönetici fonksiyon ile görsel-uzamsal işlem belleğini de değerlendirdiği bilinmektedir.<sup>154</sup> Çalışmada İz Sürme Testi B süre ve hata puanları gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu duruma da şizofreni ve bipolar hastaların kontrollere göre daha kötü performans göstermeleri neden olmuştur. Bu durum ile ilgili literatürde uyumlu<sup>155</sup> ve uyumsuz<sup>156</sup> çalışmalar mevcuttur. Genel yargı bipolar bozuklukta yürütücü işlevlerin şizofreni hastalarına göre kısmen daha korunduğu yönündedir. Bu çalışmada hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Şizofrenide yürütücü işlev bozukluğunun kullanılan ilaç, atak sayısı, hastanede yatış sayısı, PANSS skorlarında özellikle negatif belirtiler ile yakın ilişkisi göz önüne alındığında, bu farklı çalışma sonuçları yorumlanabilir. Çalışmadaki grupta şizofreni hastaları genellikle atipik antipsikotik kullanıyor, Andreasen'e göre remisyonda (PANSS değerleri 3'den küçük) hastalardı. Bu nedenle test performanslarının bipolar hastalara yaklaştığı düşünülebilir. Çalışmada testin özgüllük değerlendirilmesi yapıldığında düşük etki gücünde olduğu saptanmıştır (TMB süre EAA=0,544, TMB hata 0,471).

Sözel öğrenme ve bellek fonksiyonlarını ölçen Rey işitsel sözel öğrenme testine göre, bipolar hasta grubuyla kontrol grubu arasında kısa süreli bellek, öğrenme belleği, gecikmeli hatırlama, uzun süreli bellek ve tanıma belleği puanları istatistiksel olarak anlamlı olarak şizofreni hastalarında daha kötü olmak üzere hasta grubunda kontrollere göre bozuk saptanmıştır. Literatür incelendiğinde çalışmamızda da kullanılmış olan Rey testi birçok çalışmada sözel öğrenme ve belleği ölçme aracı olarak kullanılmış, şizofreni ve bipolar hasta gruplarıyla ayrı ayrı yapılmış çalışmaların hemen hepsinde sağlıklı kontrollere göre düşük puanlar saptanmıştır.<sup>52,157</sup> Karşılaştırmalı çalışmalar incelendiğinde ise şizofreni hastaların performanslarının daha kötü

olduğu gösterilmiştir.<sup>153</sup> Veriler bu çalışma ile uyumludur. İncelenen araştırmalardan Czobor ve arkadaşlarının<sup>145</sup> çalışmasına detaylı bakıldığında şizofreni için saptanan 6 nörobilişsel alanın (dikkat, çalışma belleği, öğrenme, sözel bilgi, sözel olmayan işlevler, düşünce akıcılığı) bipolar bozukluk için de geçerliliğinin araştırıldığını ve bu faktör yapısının iki hasta grubunda karşılaştırıldığını görürüz. Bipolar hastalarının şizofreni hastaları için saptanan nörobilişsel alan faktörlerinde bozulma gösterdiği fakat şizofreni hastalarında dikkat ve sözel olmayan işlevlerin daha belirgin bozulduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki her iki tanı grubunda saptanan benzer nörobilişsel bozulma boyutsal yaklaşımı desteklemekte, fakat nörobilişsel bozulmanın iki tanı grubunda farklı yol ve mekanizmalarla gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu araştırmanın sonucuna göre, sözel öğrenme, bellek, bipolar bozuklukta hastalıkla ilişkili olup remiyon döneminde de sürer ve bipolar bozukluk için uygun bir fenotip olabilir denilmektedir. Bu çalışma verilerinde Rey işitsel sözel öğrenme testinin bipolar bozuklukta özgülüğü değerlendirildiğinde düşük etki gücünde olduğu saptanmıştır (kısa süreli bellek EAA=0,430, öğrenme belleği 0,475, gecikmeli hatırlama 0,475, uzun süreli bellek 0,442, tanıma belleği 0,524).

Çalışmada Yüzdeki Duyguların Tanınması Testi sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bu fark hasta grubun daha kötü performans göstermesi nedeniyle oluşmuş, ancak hasta grupları arasında anlamlı fark oluşmamıştır. Duygular çoğunlukla yüz ifadelerine yansıyan süreçlerdir. Kavramsal mantık yürütmeyi gereksiz kılacak şekilde, nöronal mekanizmalar başkalarının duygularının doğrudan anlaşılmasına olanak veren bir aynalama sistemini oluşturur.<sup>158</sup> Şizofreni hastaları sağlıklı kontrollere göre hem yüzde ifade edilen duyguyu tanımlamakta, hem de ayırt etmekte güçlük çekmektedir. Şizofrenisi olan hastalarda sosyal ipuçlarını yakalamada ve kişilerin yüzlerindeki duygu dışavurumunu algılamada sorunlar saptanmıştır,<sup>159,160,161</sup> yüzdeki duygu dışavurumunun algılanmasındaki bozukluk sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>160</sup> Bipolar Bozukluk hastalarıyla da yapılan çalışmalarda benzer sonuçların alındığı görülmüştür, ancak şizofreni

hastalarıyla bipolar hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda şizofreni hastaların daha belirgin bozukluk gösterdiği saptanmıştır.<sup>162</sup> Bu çalışmadaki bipolar hastalar ile şizofreni hastaları arasında performans düşüklüğü açısından bir fark saptanmamış, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi testinde hasta gruplarının da sağlıklı kontrollerle arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Duyguları tanımlamanın ayırt etmekten daha güç olduğu düşünüldüğünde bu durum anlaşılır olmakta, hasta sayısının arttırıldığı durumlarda fark oluşabileceğini düşündürmektedir. Yüzde Dışa vuran Duyguların Tanınması Testi'nin özgüllüğü değerlendirildiğinde düşük etki gücünde olduğu görülmüştür (EAA=0,441).

### **Nörobilişsel Testlerin Özgüllük ve Duyarlılığı**

Literatürde ROC eğrisi kullanılarak nöropsikolojik testlerin Bipolar Bozuklukta özgüllük ve duyarlılığını araştıran bir çalışmaya rastlanamamıştır. Uygulanan araştırma bu alanda önemli verilerin elde edilmesine olanak sağlamıştır.

Psikiyatrik hastalıklarda uygulanan tanı sınıflamaları klinik semptomatoloji kullanılarak belirlenmiştir. Bu durum tanı açısından homojen, ancak spektrum açısından heterojen bir grup oluşumu ile sonuçlanmıştır.<sup>140</sup> Psikiyatrik bozukluklardaki bu tanı koyma sorununu objektif kriterlerle çözebilmek ve bozukluğa özgül nöropsikolojik testleri var ise ortaya koyabilmek çalışmadaki amacımızdı.

Çalışmamızda amaçladığımız ayırt edici bir test olabileceği öngörüsünü destekleyecek özgüllüklerin EAA=0,7 hatta 0,8 ve üstü olması gerektiğini düşünürsek önerebileceğimiz bir test çıkmamış, ancak bipolar bozukluk için son yıllarda yapılan çalışmaları destekler biçimde özellikle sözel öğrenme, bellek ve uzamış dikkat fonksiyonlarında belirgin bozulmanın bu çalışmada da saptanmıştır.

### **Üstünlükler ve Kısıtlılıklar**

Araştırmanın üstünlükleri olarak; sık çalışılan nöropsikolojik testlerle ilgili daha önce yapılmış bir özgüllük değerlendiren çalışma olmaması,



testlerin tüm hasta grupları ve kontrollere aynı kişi tarafından uygulanmış olması, kapsamlı olarak tüm nörobilişsel işlevlerin değerlendirildiği testlerin uygulanmış olması, uygulanan testlerin Türk toplumu için geçerlik-güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olması sayılabilir.

Araştırmanın kısıtlılıkları olarak; özgüllük çalışması yapmak için düşük örneklem grubuna sahip olmak, gerçek özgüllük değerlendirilmesi için gerekli olan diğer tanı grubundan hasta almamış olmak, ilaç tedavilerinin etkilerini ortadan kaldırmak için ilaçsız hasta alamamış olmak, örneklem grubunda şizofreni hastalarının daha genç olması sayılabilir.

## VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada öncelikle Bipolar bozukluğun tanımı, tarihçesi, sınıflandırılması, epidemiyolojisi, klinik görünümü, gidişi, sonlanımı ve prognostik göstergeleri sırasıyla ele alınmış, bipolar hastalardaki nörobilişsel fonksiyon kayıplarından ve bu kayıpların şizofreni hastaları ile karşılaştırılmasından bahsedilmiş, çalışmanın deseni açıklanmış, çalışmada kullanılan gereçler ve istatistiksel yöntemler tanıtılmıştır. Sonrasında çalışmanın verileri ayrıntılı tablolarla verilip açıklanmış ve tartışılmıştır.

Krapelin yaklaşık 120 yıl önce şizofreni ve bipolar bozukluk tanımlarını klinik tablo ve izleme dayanarak nitelik olarak farklı hastalıklar şeklinde ayırmış, günümüzde DSM ve ICD sınıflama sistemlerinde de görülen bu kategorik yaklaşımın geçerliliği tartışılmaktadır. Bunun en önemli nedeni iki tanıda da psikotik belirtilerin görülmesi ve ayırıcı tanının özellikle alevli dönemlerde yapılmasının zor olmasının yanı sıra özellikle son yıllarda artan nörobilişsel çalışmalarda benzer bozukluklar saptanması da sayılabilir. Alternatif olarak ileri sürülen boyutsal yaklaşım ise şizofreni ve bipolar bozukluğun çok farklılık taşıyan patolojiler olduğunu ileri sürer ve görüntüleme, genetik, moleküler bulgular, farmakolojik tedavi benzerlikleri gibi alanların yanında bir endofenotip bulma ile ilgili çalışmalarını destekler. Endofenotip kavramı özellikle bu iki hastalık arasındaki ayrılan alanların belirlenmesiyle oluşturulabilir. Bu amaçla nöropsikolojik testlerle birçok karşılaştırma çalışması yapılmıştır.

Belirgin bilişsel bozukluğun şizofreni hastalarında görülme oranı %80'e kadar varan bir sıklıktadır. En çok bellek, sözel olmayan öğrenme, yürütücü ve motor işlevlerin etkilendiği gösterilmiş, bunlarla ilgili de sembol kodlama,

Stroop testi, sözel öğrenme ve kategori akıcılık testlerinde bozulmalar saptanmıştır. Bilişsel bozukluk şizofrenide klinik gidişi ve sosyal işlevselliği diğer belirtilerden daha çok etkiler ve uzun süreli izlemde en iyi öngörücülerden biri olduğu düşünülür.

Bipolar bozuklukta ise şizofreni hastalarına benzer bilişsel bozukluk saptanmış, bu bozukluğun karakteri, şiddeti ve işlevsellik üzerine etkisi üzerine etkisi gibi detaylar özellikle son 10 yılda çokça çalışılmıştır. İlk çalışmalarda görüşler epizot sırasında bilişsel bozukluk saptandığı, ancak ötimide bu bozuklukların düzeldiği şeklinde iken, sonraki çalışmalar bu düşünceyi çürütmüş ve prodromal dönem ve remisyon döneminde de dikkat, bellek ve yürütücü işlev alanlarında kalıcı bozulmalar olduğunu saptanmıştır. Özellikle sözel bellek ve uzamış dikkat bozukluğu ile ilgili çok sayıda yayın vardır. Bipolar bozuklukta etkilenen bilişsel bozukluklar, özellikle dikkate bağlı süreçler, yürütücü işlevler ve sözel bellek çevresindedir. Görsel mekansal bellek, sözel akıcılık ve kelime hazinesi genellikle korunmuş olarak saptanır, saptansa da şizofreni hastalarından daha hafif şiddette, daha az süreklilik ya da kalıcılık gösteren fonksiyonlardır. Görsel bellek, çalışma belleği, risk alma davranışı ötimi sırasında sorunsuz görünürken, seçici dikkat, dikkati değiştirme (bilişsel esneklik), sözel planlama, sözel bellek, işlem hızı, inhibisyon yanıtı, kontrol ve stratejik düşünme gibi yürütücü işlevlerde bozulma o sıradaki duygudurumdan bağımsız süreklilik gösterme eğilimindedir.

Bu araştırmada uygulanan testlerden Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı, Sürekli Dikkat Testi, İz Sürme Testi B, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi puanlarında Bipolar hastalar sağlıklı kontrollere göre kötü performans göstermiş, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve IQ puanlarında şizofreni hastalarından daha iyi performans göstermiş, diğer testlerde şizofreni hastalarınıninkine benzer performans göstermişlerdir. Özgüllük değerlendirilmesi için ROC analizleri uygulandığında da hastalığı ayırt ettirecek yükseklikte eğri altında kalan değerleri saptanmamıştır.

Çalışmanın bulguları ve literatür birlikte değerlendirildiğinde, bipolar bozukluk için nöropsikolojik değerlendirmenin olmazsa olmazların arasına girdiğini, ilaç seçimi, mesleki ve sosyal işlevselliğin sağlanması, prognoz takibinde dikkat edilmesi gerekli bir alan olduğunu söyleyebiliriz.

Nöropsikolojik testlerin genel kullanıma girmesiyle hastanın biyopsikososyal olarak geniş bir çerçevede değerlendirilebileceği söylenebilir. Önerimiz bu testlerden özellikle sözel öğrenme ve bellek ile uzamış dikkati ölçenlerin yaygın olarak genel pratikte kullanılmasıdır. Çalışmamızda uygulanan testler göz önüne alındığında; özellikle Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Stroop Testi, Sürekli Dikkat Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testinin kullanımı önerilebilir. Bu yaygın kullanım gelecekte bu alandaki iyileşmelerin de daha çok önemsenmesini beraberinde getirebilir ve gelecekteki ilaç araştırma geliştirme çalışmalarına da farklı bir boyut kazandırabilir. İleride nörobilişsel fonksiyonlara pozitif etki eden tedaviler de rutin tedavi programlarına girebilir ya da bu alanda psikoterapiler uygulanması gündeme gelebilir.

Gelecekteki çalışmalarla ilgili; bu testlerin özgüllüğünün değerlendirilmesi amaçlandığında daha fazla sayı ve çeşitli tanılı hasta örneklem grupları ile belirli alanlarda yapılmış testler; örneğin bipolar bozukluk için sözel öğrenme ve bellek ile uzamış dikkati ölçen testler uygulanabilir.

## VII. ÖZET

**AMAÇ:** Bipolar Bozukluk tekrarlayıcı manik ve depresif epizotlarla ötimi adı verilen iyilik dönemleriyle karakterize yaşamı etkileyen önemli zihinsel hastalıklardan biridir. Yakın zamana dek, nöropsikolojik yöntemler ile psikiyatrik hastalıklar arasında kesin bir ilişki gösterilemezken daha sonraki gelişmeler sonucunda, hastalıkların yerleşim yeri hakkında da fikir verebilen nöropsikolojik testler araştırma ve uygulamada yerini almıştır. Bipolar bozuklukta bilişsel bozulmanın olabileceği uzun süredir bilinmekte, özellikle son yıllarda bu konu üzerine artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmalarda özellikle sözel öğrenme ve bellek ile uzamış dikkat fonksiyonlarında bipolar hastalarda belirgin performans düşüklüğünün olduğu tekrarlayan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle şizofreni hastaları ile karşılaştırmalı çalışmalar da yapılmakta, şizofreni hastalarındaki nörobilişsel kayıplar ile bipolar hastalardaki nörobilişsel kayıplar karşılaştırılmaktadır. Bu durum özellikle son yıllarda şizofreni ve bipolar bozukluk için uygulanması önerilen nörobilişsel test bataryalarının içinde ayırt edici bir test bataryası ya da test/testler bulma umudunu da içermektedir.

Bu çalışmanın amacı nöropsikolojik testlerin bipolar bozuklukta özgüllük ve duyarlılığını saptamak ve böylece gelecekteki olası tanı ya da tedavi stratejilerinde bilişsel işlev bozukluğunun saptanması için özellikli testlerle ışık tutmak, özgül testler saptayarak günlük pratikte tüm bipolar hastaların gelecekteki tedavi ve izlem sürecinde yapılabilir bir pratiklik sağlamak olarak özetlenebilir.

**YÖNTEM:** Araştırma evreni Celal Bayar Üniversitesi bünyesinde bulunan Psikoz ve Bipolar Bozukluk Polikliniğine 1 yıl boyunca başvuran hastalık

açısından remisyonda hastalardan oluşmaktadır. Örneklem bu polikliniklere rasgele başvuran 50 psikoz, 51 bipolar hastası ile bu hastalarla sosyodemografik olarak uygun 50 kontroldür. Çalışmaya alınma kriterleri; 18-65 yaş arasında, en az ilkokul mezunu, başka bilinen tıbbi bir nörolojik rahatsızlığı olmaması, şizofreni hastasının çalışmaya alınabilmesi için Andreasen kriterlerine göre remisyonda olması, bipolar hastanın çalışmaya alınabilmesi için Young mani ve Hamilton duygudurum değerlendirme ölçeklerinde remisyon kriterlerinde olması olarak belirlendi.

Araştırmaya alınan hastalara ve kontrol grubuna ilk olarak SCID-I (SCID-CV) görüşmesi yapılmış olup hasta grubuna DSM-IV'e göre tanı konulmuştur. Bu görüşmeler sonucu Bipolar Bozukluk saptanan kişilere sosyodemografik veri formu verilerek ve Hamilton Depresyon Değerlendirme ile Young Mani Değerlendirme ölçekleri uygulanarak çalışmaya alınma kriterlerine bakıldı. Şizofreni tanılı hastalara PANNS maddelerinden P1 (Sanrılar), P2 (Düşünce dağınıklığı), P3 (Varsanılar), G5 (Manyerizm ve vücut duruşu), G9 (Olağandışı düşünce içeriği), N1 (Duygularda küntleşme N4 (Pasif, kayıtsız bir biçimde kendisini toplumdan çekme), N6 (Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı) bakılarak Andreasen kriterlerine göre remisyon değerlendirmesi yapıldı. Çalışmaya alınmaya uygun bipolar hastalara sosyodemografik açıdan benzer kontrol grubu seçilmiştir. Kontrol grubunda da SCID-I görüşmesi yapılarak psikiyatrik hastalık dışlanmıştır. Daha sonra tüm hasta ve kontrollerin Wechsler Bellek Ölçeği ile IQ değerlendirilmesi yapılmış, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Stroop Testi, İşaretleme Testi, Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Iowa Kumar Testi, Sürekli Dikkat Testi, İz Sürme Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Yüzde Dışavuran Duyguların Tanınması Testi, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi uygulanmıştır. Test sonuçları düzeltilmiş IQ düzeylerine göre değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede, sosyodemografik verilerde gruplar arasında fark olup olmadığını saptamak için oransal değerler için ki-kare testi, numerik değerler için t testi uygulanmıştır. Test performanslarının değerlendirilmesi ve gruplar arasındaki anlamlılıklarının saptanması için

ANOVA, anlamlılık değerlendirilmesi için Tukey post-hoc analizi uygulanmıştır. IQ puanlarının eşitlenerek testlerin değerlendirilmesi için ANCOVA, testlerin özgüllük-duyarlılık düzeylerinin değerlendirilmesi için ROC (*Receiver operating characteristic curves*) eğrileri kullanılmıştır.

**BULGULAR:** Sosyodemografik açıdan hasta grupları ve kontrol grubu ele alındığında gruplar arasında cinsiyet, eğitim süresi, maddi durum, hastalık süresi ve yatış sayısı açısından istatistiksel fark saptanmadı. Grupların yaş özelliklerinden kaynaklanan istatistiksel farklılığın ( $p=0,027$ ) çalışmaya alınan şizofreni hastalarının yaş ortalamalarının bipolar hastalara ( $40,86\pm 11,50$ ) ve kontrollere ( $39,86\pm 11,20$ ) göre daha genç olması ( $35,8\pm 11,37$ ) nedeniyle olduğu gözlemlendi. Meslek alanında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,019$ ). Bu istatistiksel anlamlılığın şizofreni hastalarındaki yüksek çalışmama durumu ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hasta ve kontrol grupları çalışma durumuna göre karşılaştırıldığında da aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,009$ ).

Bipolar hastaların %56,9'u, kontrollerin %64'ü evli iken, şizofreni hastalarında bu oran %30 bulunmuş, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bipolar ve Şizofreni hastaları arasında ek fiziksel hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Nörobilişsel test performansları değerlendirildiğinde; Wechsler Bellek Ölçeği toplam puanlarından hesaplanan IQ düzeylerine bakıldığında; şizofreni hastalarının IQ düzeyleri bipolar hastalardan ve sağlıklı kontrollerden, bipolar hastalarınki ise sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur. Bu araştırmada uygulanan testlerden Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı, Sürekli Dikkat Testi, İz Sürme Testi B, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi puanlarında Bipolar hastalar sağlıklı kontrollere göre kötü performans göstermiş, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve IQ puanlarında şizofreni hastalarından daha iyi performans göstermiş, diğer testlerde şizofreni hastalarınınkine benzer performans göstermişlerdir. Özgüllük

değerlendirilmesi için ROC analizleri uygulandığında da hastalığı ayırt ettirecek yükseklikte eğri altında kalan değerleri saptanmamıştır.

**SONUÇ:** Çalışmanın bulguları ve literatür birlikte değerlendirildiğinde, bipolar bozukluk için nöropsikolojik değerlendirmenin olmazsa olmazların arasına girdiğini, ilaç seçimi, mesleki ve sosyal işlevselliğin sağlanması, prognoz takibinde dikkat edilmesi gerekli bir alan olduğu söylenebilir. Nöropsikolojik testlerin bipolar bozukluk için genel kullanıma girmesiyle hastanın biyopsikososyal olarak geniş bir çerçevede değerlendirilebileceği ve bu testlerden özellikle sözel öğrenme ve bellek ile uzamış dikkati ölçenlerin öncelikli olarak genel pratikte kullanılması önerilerimiz arasındadır.

Çalışmamızda uygulanan testler göz önüne alındığında; özellikle Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Stroop Testi, Sürekli Dikkat Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testinin kullanımı önerilebilir. Bu yaygın kullanım gelecekte bu alandaki iyileşmelerin de daha çok önemsenmesini beraberinde getirebilir ve gelecekteki ilaç araştırma geliştirme çalışmalarına da farklı bir boyut kazandırabilir. İleride nörobilişsel fonksiyonlara pozitif etki eden tedaviler de rutin tedavi programlarına girebilir ya da bu alanda psikoterapiler uygulanması gündeme gelebilir.



## VIII. SUMMARY

**AIM:** Bipolar disorder is one of the important mental illnesses affecting daily life, characterized with its repetitive, manic ve depressive episodes and well being periods named, euthymia. While until recently, no proved relationship has been shown between neuropsychologic methods, as result of the developments afterwards, neuropsychologic tests that could give an idea about the localization area of the illnesses have found their place at researches and applications. It has been known long before that cognitive breakdown could take place at bipolar disorders, especially in the last years, there has been an increasing number of studies at this subject.

At various studies, it has been repetitively found out that significant performance deficit especially with verbal learning, memory and extended attention functions have been observed at bipolar patients. Comparative studies are being conducted especially with schizophrenia patients and neuro-cognitive deficits at schizophrenia patients and neuro-cognitive deficits at bipolar patients are being compared. Especially at the last years, This situation also includes hope towards finding distinctive test battery or test(s) in the neurocognitive tests proposed for application at schizophrenia and bipolar disorders.

The aim of this study could be summarized as to detect specificity and sensitivity of neuropsychologic tests at bipolar disorder, thereby light the way towards detection of cognitive functioning deficits at diagnosis or treatment strategies possible at future with the help of specified tests and by detecting specified tests, provide a practical aspect which could be applied at the treatment and followup periods of all bipolar patients in future.

**METHOD:** The research population consists of patients who have applied to Psychosis and Bipolar Disorder Policlinic at Celal bayar University in 1 year and whose illness are in remission. The sample is 50 psycosis and 51 bipolar

patients who applied to this polyclinic and a control group of 50 people who are sociodemographically suitable to these patients. The inclusion criteria are; age between 18-65, minimum primary school graduate, no detected medical neurologic disorder, for schizophrenia patients being in remission according to Andreasen criteria, for bipolar patients complying remission criteria according to Young mania and Hamilton mood evaluation scales. A SCID-I (SCID-CV) meeting has been made with the patients and control group included in the research and the patients have been diagnosed according to DSM-IV. A sociodemographic data form was given to the patients with detected Bipolar Disorder as a result of these meetings and Hamilton Depression Evaluation and Young Mania Evaluation scales have been applied to these patients and compliance with the inclusion criteria have been checked. Patients with Schizophrenia diagnosis have been checked according to PANNS items P1 (Delusion), P2 (Distraction), P3 (Hallucination), G5 (Manerism and Body Posture), G9 (Unusual Thought Content), N1 (Emotion Blunting), N4 (Passive, Freewillingly alienation from society), N6 (Loss of natural fluency in speaking) and remission evaluation according to Andreasen criteria have been conducted. A control group with similar sociodemographic characteristics has been determined for the patients who are suitable to be included in the study. SCID-I meeting has been made with control group and psychiatric illnesses have been excluded. Afterwards, IQ evaluation for patients and control group have been conducted according to Wechsler Memory Scale, Serial Digit Learning Test, Stroop Test, Cancellation Test, Judgement of Line Orientation Test, Wisconsin Card Sorting Test, Iowa Gambling Test, Continuous Performance Test, Trail Making Test, Rey Auditory and Verbal Learning Test, Facial Emotion Identification Test, Facial Emotion Discrimination Test have been applied. Test results have been evaluated according to the corrected IQ levels.

At the statistical evaluation, chi-square test for the rational values and t test for numeric values have been applied in order to detect differences in the sociodemographic data of the groups. For the evaluation of test performances and detection of significance levels between groups ANOVA,

for the evaluation of significance levels Tukey post-hoc analysis have been applied. For the evaluation of the tests by equalization of IQ scores ANCOVA, for the evaluation of specificity-sensitivity levels of the tests ROC (*Receiver operating characteristic curves*) curves have been used.

**RESULTS:** Considering patient groups and control group sociodemographically, no statistical difference between the groups in terms of gender, education period, financial condition, illness period ve number of hospitalization have been detected. It has been observed that the statistical difference ( $p=0,027$ ) originated from age characteristics of the groups was due to the younger age average of schizophrenia patients ( $35,8\pm 11,37$ ) compared to that of bipolar patients ( $40,86\pm 11,50$ ) and control group ( $39,86\pm 11,20$ ). Significant statistical difference has been found in the category of occupation ( $p=0,019$ ). The reason for this statistical significance has been thought of being due to high rate of unemployed in the schizophrenia patients. Also a statistically significant difference ( $p=0,009$ ) has been found between patient and control groups, when compared in terms of state of occupation.

While 56,9% of bipolar patients and 64% of the control group were married, the percentage at schizophrenia patients have been found to be 30% and this difference was considered to be statistically significant. There has been no statistically significant difference found between bipolar and schizophrenia patients in terms of presence of additional physical illness.

When neuro-cognitive performances are evaluated and total scores calculated from Wechsler Memory Scale are considered, the IQ levels of schizophrenia patients have been found to be lower than those of bipolar patients and healthy control group, IQ levels of bipolar patients were also found to be lower than those of the control group. Among the applied tests used in this study, Serial Digit Learning Test, Stroop Test, Wisconsin Card Sorting Test number of completed categories, Continuous Performance Test, Trail Making Test, Rey Auditory and Verbal Learning Test showed worse results for bipolar patients compared with the control group and Rey

Auditory and Verbal Learning Test and IQ points showed better results for bipolar patients when compared to schizophrenia patients and at the other tests, bipolar patients showed similar performance to that of schizophrenia patients. When ROC analyses were applied in order to evaluate specificity, values below the curve were not found to be sufficient enough to distinct the illnesses.

**CONCLUSION:** When the results of the study and available literature have been evaluated together, it could stated that neuropsychologic evaluation has become a must for the bipolar disorder and careful attention has to be given during medication choice, establishment of occupational and social functioning and prognosis tracking. It is among our suggestions that if the neuropsychologic tests become a general-use tool for bipolar disorder, the patient could be evaluated biopsychosocially from an extended perspective and among these tests, especially those measuring verbal learning, memory and extended attention should be be priorly used in general practice. Considering the tests applied in our study, use of Wechsler Memory Scale, Serial Digit Learning Test, Stroop Test, Continuous Performance Test, Rey Auditory and Verbal Learning Test could be recommended. Widespread use of these tests could lead considering the future developments in this field more importantly and it could provide a different perspective towards research and development studies of medication in future. In the future, treatments that act to neuro-cognitive functions positively could become a part of routine treatment programs or application of psychotherapies in this field could be brought into agenda of the practice.

## IX. KAYNAKLAR

1. Martinez-Aran, A., Vieta E., Reinares, M., (2004), "Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic bipolar disorder.", *American Journal of Psychiatry* 161, 262-270
2. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, (2006), "Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effect of lifetime history of psychosis". *Bipolar Disord*, 8:117-123
3. Karakaş, S, Karakaş H.M., (2000), "Yönetici işlevlerin araştırılmasında Multidisipliner Yaklaşım: Bilişsel Psikolojiden Nöroradyolojiye" *Klinik Psikiyatri*; 3:215-227
4. Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., (2009), "Cognitive Impairment in Affective Psychoses: A Meta-analysis". *Schizophrenia Bulletin Advance Access*
5. Akiskal Hagop S., Juan Jose Lopez-Ibor, Norma Sartorius, (2002), *Bipolar Disorder*, John Wiley&Sons Ltd., s:1-3.
6. Öztürk MO, (2004), *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, Ankara: 10. Basım
7. Amerikan Psikiyatri Birliği, çeviren Köroğlu E,(2001), *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması* El kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Washington DC: Amerikan Psikiyatri Birliği, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
8. Kaplan H, Sadock B., (2004), *Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri Türkçe*, sayfa 158.
9. Akdeniz, F., (1997), *Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk*. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları .1.baskı, Ege Üniversitesi Basımevi, s:5-8.
10. Ceylan, E., Oral, T., (2001), *Duygudurum Bozuklukları*. 1. baskı, s: 1-11.

11. Leibenluft, E., (1996), "Women with bipolar illness: Clinical and research issues", *Am J Psychiat*, 153: 163-173.
12. Goodwin, F.K., Jamison, K.R., (1990), "Manic Depressive Illness" Oxford University Press, New York, s. 128-152.
13. Kaplan H, Saddock B, Grebb J (1994), *Synopsis of Psychiatry, Seventh Edition*, New York, s.516-523.
14. McInnis, M.G., (1997), "Recent advances in the genetics of bipolar disorder psychiatric annals." *Oxford* 27: 482-488,
15. Kocabıyık, A, (2001), "Bipolar bozuklukta duygu dışavurumu ile relaps ilişkisi", *Uzmanlık tezi*.
16. Mendlewicz, J, (1987), "Genetic linkage in bipolar illness." *Am J. Psychiat*. Apr,142(4):520.
17. Sobczak, S, Honig, A, Riedel, WJ, (2000) "Cauter tryptophan depletion in bipolar disorders." *Acta Neuropsychiatrica*, 12(3), 69-72.
18. Işık, E, (2003), *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar 1. Baskı, Görsel Sanatlar Yayınevi*, s:467-483.
19. Aydemir, A., Uluşahin, A., Akdeniz, F., (2010), *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Klavuzu*, Ankara: TPD Yayınları
20. Eysenck, MW, (1990), *Cognitive Psychology: An International Review*, New York, John Wiley and Sons
21. Newell, A, Shaw, JC, Simon, HA, (1958) "Elements of a theory of human problem solving." *Psychol Rev*, 65: 151-166.
22. Broadbent, DE, (1958), *Perception and Communication*. New York, Pergamon Pr.
23. Chomsky, N, (1986), *Knowledge of Language: Its Nature, Origin and Use*, New York, Praeger.
24. Klatzky, RL, (1980), *Human Memory: Structures and Processes*, New York, WH Freeman.
25. Ellis, HC, Hunt, RR, (1993), *Fundamentals of Cognitive Psychology*, Oxford, Brown and Benchmark
26. Pennington, BF, Ozonoff, S, (1996), "Executive functions and developmental psychopathology." *J Child Psychol and Psychiatry*, 37: 51-87.

27. Welsh MC, Pennington BF (1988) "Assessing frontal lobe function in children: Views from developmental psychology." *Dev Neuropsychol*, 4: 199-230
28. Neisser U, (1967) *Cognitive Psychology*, London, Prentice-Hall.
29. Karakaş S, (1997) A descriptive framework for information processing: An integrative approach. *Brain Alpha Activity: New Aspects and Functional Correlates*, E Başar, R Hari, FH Lopes Da Silva ve ark. (Ed), *Int J Psychophysiol*, 26: 353-368
30. Bower GH, Hilgard ER, (1981), *Theories of Learning*, 5. Baskı, London, Prentice-Hall.
31. Dehaene, S, Changeux, JP, (1991), "The Wisconsin Card Sorting Test: theoretical analysis and modelling in a neuronal network." *Cereb Cortex*, 1: 62-79
32. Karakaş, S, (1996), "Nöropsikoloji bilimi: Tanımı, faaliyet alanları, ülkemizdeki durumu." *Türk Psikoloji Bülteni*, 2 (4): 21-26.
33. Heaton, RK, (1981), "Wisconsin Card Sorting Test Manual." Odessa (F.L): Psychological Assessment Resources
34. Lezak, MD, (1995), *Neuropsychological Assessment*, 3. Baskı, New York, Oxford Univ. Pr.
35. Spreen, O, Strauss, E, (1991), "A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary" New York, Oxford Univ. Pr.
36. Solso, R, (1995), *Cognitive Psychology*, 4. Baskı, Needham Heights, Allyn and Bacon.
37. Fuster, JM, (1995), "Memory in the Cerebral Cortex": An Empirical Approach to Neural Networks in the Human and Nonhuman Primate. Cambridge (MA), The MIT Press
38. Goldman-Rakic, PS, (1987), "Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory." *Handbook of Psychology. The Nervous System: Higher Functions of the Brain*, F Plum (Ed), Bethesda (MD), American Physiology Ass.

39. Luria, A, (1966), Higher Cortical Functions in Man. New York, Basic Books

40. Mesulam, MM, (1990), "Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory." *Ann Neurol*, 28(5): 597-613

41. Başar, E, (1998), "Brain function and oscillations: I. Brain oscillations." Principles and approaches. Springer-Verlag, Heidelberg

42. Başar, E, (1999), "Brain function and oscillations: II. Integrative brain function." Neurophysiology and cognitive processes. Springer-Verlag, Heidelberg

43. Barkley, RA, (1997), "Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD." *Psychol Bull*, 121(1): 65-94.

44. Cohen, JD, Servan-Schreiber, D, (1992), "Context, cortex, and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology and schizophrenia." *Psychol Rev*, 99: 45-77.

45. Roberts, RJ, Hager, L, Heron, C, (1994), "Prefrontal cognitive processes: working memory and inhibition in the antisaccade task." *J Exp Psychol Gen*, 23: 374-393.

46. Baddeley, AD, Logie, RH, Bressi, S, ve ark., (1986), "Senile dementia and working memory." *Q J Exp Psychol*, 14: 585-589.

47. Baddeley, A, (1990), Human memory: Theory and Practice. London, Erlbaum Ass.

48. Shallice, T, (1982), "Specific impairments of planning." *Philosophical Transactions of the Royal Society, London*, s. 298: 199-209.

49. Shallice, T, (1988), From Neuropsychology to Mental Structure. Cambridge, Cambridge Univ. Pr.

50. Pennington, BF, (1994), "The working memory function of the prefrontal cortices: implications for developmental and individual differences in cognition" *The Development of Future Oriented Processes*, MM Haith, J Benson, R Roberts ve ark. (Ed), Chicago, Univ. Chicago Pr.



51. Cavanagh, JT, Van Beck, M, Muir, W ve ark., (2002), "Case control study of neurocognitive function in euthymic bipolar disorder: an association with mania." *Br J Psychiatry*, 180: 320-326.
52. Bearden, CE, Hoffman, KM, Cannon, TD, (2001), "The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review" *Bipolar Disord*, 3:106-150.
53. Robinson, LJ, Ferrier, IN, (2006a), "Evolution of cognitive impairments in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence." *Bipolar Disord*, 8: 103-116
54. Deckersbach, T, Mc.Murrich, S, Ogutha, J, ve ark., (2004), "Characteristics of nonverbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies." *Psychol Med*, 34: 823-832.
55. Robinson, LJ, Thompson, JM, Gallagher, P, ve ark., (2006b), "A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder." *J Affect Disord*, 93: 105-115.
56. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC ve ark. (2006) Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord*, 8: 85-90.
57. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL ve ark. (2001) Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, 102: 9-20.
58. Bora, E, Vahip, S, Gonul, AS, ve ark., (2005), "Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder." *Acta Psychiatr Scand*, 112: 110-116
59. Quraishi, S, Frangou, S, (2002), "Neuropsychology of bipolar disorder: a review." *J Affect Disord*, 72: 209-226
60. Bozikas, VP, Andreou, C, Giannakou, M ve ark., (2005), "Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder." *Schizophrenia Research* 78: 225-233.
61. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM, (2002), "Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*," 180: 313-319.

62. Clark L, Goodwin GM, (2004), "State and trait related deficits in sustained attention in bipolar disorder." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254:61-68.

63. Bora E, Vahip S, Akdeniz F ve ark. (2007) "The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients." *Bipolar Disord*, 9:468-477.

64. Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2006a) "Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:1097-1102.

65. Murphy, FC, Sahakian, B.J., (2001), "Neuropsychology of Bipolar Disorder" *British Journal of Psychiatry* 178 (suppl.41):120-127

66. Dixon T, Kravariti E, Frith C ve ark. (2004) "Effects of symptoms on executive function in bipolar illness." *Psychol Med*, 34: 811-821.

67. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME ve ark. (2003) "Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements." *Bipolar Disord*, 5: 375-380.

68. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S ve ark. (2006) "Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients." *Am J Psychiatry*, 163: 286-293.

69. Rubinsztein JS, Michael A, Underwood BR (2006) "Impaired cognition and decision making in bipolar depression but not affective bias evident." *Psychol Med*, 36:629-639.

70. Malhi, GS, Ivanovski, B ve ark., (2007) "Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia." *Bipolar Disord*, 9: 114-125

71. Sweeney, JA, Kmiec, JA, Kupfer, DJ, (2000), "Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery." *Biol Psychiatry*, 48: 78-84

72. Gruber, S, Rathgeber, K, Braunig, P ve ark., (2007), "Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression." *J Affect Disord*

73. Savitz J, Solms M, Ramesar R., (2005), "Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion." *Bipolar Disord*, 7: 216-235.

74. Goswami U, Sharma A, Khastigir U ve ark. (2006) Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder." *Br J Psychiatry*, 188: 366-373.

75. Frangou S, Donaldson S, Hadjulic M ve ark. (2005) "The Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates." *Biol Psychiatry*, 58: 859-864.

76. Frangou S, Haldane M, Roddy M ve ark. (2005) "Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder." *Biol Psychiatry*, 58:838-839

77. Clark L, Kempton MJ, Scarna A ve ark. (2005) "Sustained attention deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression." *Biol Psychiatry*, 57: 183-187.

78. Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2006b) "Neurocognitive dysfunction in first degree relatives of patients with bipolar disorder." *Uluslararası Duygudurum Günleri, İstanbul*.

79. Ferrier IN, Chowdury R, Thompson JM ve ark. (2004) "Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report." *Bipolar Disord*, 6: 319-322.

80. Keri S, Kelemen O, Benedek G ve ark. (2001) "Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach." *Psychol Med*, 31: 915-922.

81. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B ve ark. (2006c) "Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia: mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning." *Psychiatry Res*, 145: 95-103.

82. Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM ve ark. (1999) "Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder." *Biol Psychiatry*, 45: 639-646

83. Kieseppa T, Tuulio-Herniksson A, Haukka J ve ark. (2005) "Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder and the role of information processing speed." *Psychol Med*, 35: 205-215.

84. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV (2006) "Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder." *Psychol Med*, 36:1119-1129.

85. Bora, E, Vahip, S, Akdeniz, F, (2008) "Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doğası ve Önemi" *Türk Psikiyatri Dergisi*, 19(1):81-93

86. Strakowski, SM, DelBello, M.P., Zimmermann, M.E. ve ark., (2002), "Ventricular and Periventricular Structural Volumes in First- Versus Multiple-Episode Bipolar Disorder", *Am J Psychiat.*, 159: 1841-1847

87. Albus, M, Hubmann W, Wahlheim, C, (1996), "Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders" *Acta Psychiatr Scand* Aug;94(2):87-93.

88. Kolar US, Reddy YCJ, John P ve ark. (2006) "Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder." *Br J Psychiatry*, 189: 453-458.

89. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK ve ark. (2006) "Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders." *J Affect Disord*, 93: 185-192

90. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH ve ark. (2005) "Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder." *Br J Psychiatry*, 186:32-40.

91. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C ve ark. (2006) "Cognitive impairment in bipolar II disorder." *Br J Psychiatry*, 189:254-259.

92. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC ve ark. (1998) "Cognitive impairment in euthymic patients with and without prior alcohol dependence." *Arch Gen Psychiatry*, 55: 41-46.

93. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R ve ark. (2007) "Decreased plasma derived neurotrophic factors levels in unmedicated bipolar patients during manic episode." *Biol Psychiatry*, 61: 142-144.

94. Selva G, Salazar J, Balanza-Martinez M ve ark. (2007) "Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning?" *J Psych Res*, 41:265-272.
95. Summers M, Papadopoulou K, Bruno S (2006) "Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing." *Psychol Med*, 36: 1799-1809
96. Harkavy-Friedman JM, Keilp JG, Grunebaum MF ve ark. (2006) "Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically?" *J Affect Disord*, 94: 255-259
97. Rucklidge JJ (2006) "Impact of ADHD on neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder." *Biol Psychiatry*, 60: 921-928
98. Doyle AE, Wilens TE, Kwon A ve ark (2005) "Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder." *Biol Psychiatry*, 58: 540-548
99. Bearden CE, Glahn DC, Caetano S ve ark. (2007) "Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder." *Bipolar Disord*, 9: 145-159
100. Honig, A, Arts, B.M.G, Ponds, R.W.H.M, Riedel, W.J.,(1999), "Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice" *International Clinical Psychopharmacology*, May, vol 14, issue 3
101. Stip, E, Dufresne, J, Lussier, I, Yatham, L, (2000), "A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning" *Journal of Affective Disorders* 60:147-157
102. Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG ve ark. (2004) "Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar disorder or schizophrenia and normal control subjects." *Biol Psychiatry*, 56: 560-569.
103. Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A ve ark. (1996) "Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series." *J Clin Psychiatry*, 57: 356-359.
104. Şentürk, V., Goker, C., Bilgic, A. ve ark., (2007), "Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on

monotherapy with lithium or valproate." *Bipolar Disord.*, Jun; 9 Suppl 1: 136-144

105. Gualtieri CT, Johnson LG (2006) "Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium." *Med Gen Med*, 8: 46.

106. Donaldson, S., Goldstein, LH, Landau, S., Raymont, V. Ve ark. (2003), "The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder." *Jan*;64(1):86-93.

107. Reinares, M., Martínez-Arán, A., Colom, F. ve ark., (2000) "Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients." *Actas Esp Psiquiatr.* Jul-ug;28(4):231-238.

108. Chengappa KN, Levine J, Gershon S ve ark. (2000) "Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry." *Bipolar Disord*, 2: 191-195.

109. Öztürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999), "DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması." *İlaç ve Tedavi Dergisi*;12:233-6.

110. Aydemir Ö, Deveci A. (2003), "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Yapılandırılmış Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonunun Güvenilirlik ve Geçerliliği." *Bahar Sempozyumları 7. Antalya.*:187-8.

111. Karadağ Figen, Oral TE, Yalçın AF, Erten E. (2001), "Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlilik ve Güvenilirliği." *Türk Psikiyatri Dergisi*; 13(2):107-114.

112. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) "Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği." *Türk Psikoloji Dergisi*, 14: 23-32.

113. Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Kane, J.M. ve ark., (2005), "Remission in Schizophrenia, Proposed Criteria and Rationale for Consensus" Am J Psychiatry; 162:441-449
114. Wechsler, D, Stone, CD. (1945), Wechsler Memory Scale Manual. New York, 1945.
115. Wechsler D. (1987) Wechsler Memory Scale Revised Manual. San Antonio, TX: Psychological Corp/ Harcourt Brace Co.
116. Ormanlıoğlu M., Özgüzel M. (1985), "Hafıza Bozukluğu Gösteren Çeşitli Tanı Gruplarındaki Hastaların Wechsler Hafıza Ölçeği ile Tetkiki" (Poster). XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmaları, Adana, S: 228-233.
117. Dujovne, B.E., Levy, B.I. (1971), "The psychometric structure of the Wechsler Memory Scale." Journal of Clinical Psychology;3:351-354
118. Ryan, J. J., Rosenberg, S. J. Heilbronner, R.L. (1984), "Comparative Relationships of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) and the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) to the Wechsler Memory Scale (WMS)." Journal of Behavioral Assessment; 6:1
119. Karakaş, S., (2004) BİLNOT Bataryası El Kitabı:Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara, Dizayn Ofset
120. Gulec, H., Gulec, M.Y., Kucukali, C.İ. (2007), "Türkiye'de Psikiyatri", 9:2
121. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. "The Continuous Performance Test, identical pairs version (CTPIP): New findings about sustained attention in normal families." Psychiatry Res 1998; 26:223-238
122. Çakıcı, E., Çıtak, M., Çakıcı, M., (2009), "Haloperidol veya Klozapin ile Tedavi Edilmekte Olan Şizofrenik Hastalarda Nöropsikolojik Değerlendirme", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 19:1
123. Reitan, R.M., (1958), "Validity of the Trail making Test as an indicator of organic brain damage" Perceptual and motor skills, 8:271-276

124. Reitan, R.M., Wolfson, D., (1995), "Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions." *The Clinical Neuropsychologist*, 9;1:50-56
125. Cangöz, B., Karakoç, E., Selekler, K., (2007), "İz Sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örnekleme için standardizasyon çalışması" *Turkish Journal of Geriatrics*, 10(2):73-82
126. Rey, A., (1964), *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Press Universitaires France.
127. Taylor, E.M., (1959) "The appraisal of children with cerebral deficits" Cambridge (Mass) Harvard University Press
128. Lezak, M.D., (1983), *Neuropsychological assessment 2*. Baskı
129. Spreen, O., Strauss, E., (1991), *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary*. New York, Oxford University Press.
130. Kerr SL, Neale JM. (1993), "Emotion perception in schizophrenia: Specific deficit or further evidence of generalized poor performance?" *J. Abnorm Psychol*; 102:312-318.
131. Ekman P, Friesen WV. (1976), "Pictures of facial affect." Palo Alto, Consulting Psychologists Press
132. Izard CE. (1971), *The Face of Emotion*. New York, Appleton - Century Crofts, 1971.
133. Erol, A., Ünal, E., Gülpek, D., Mete, L., (2009), "Yüzde dışavuran duyguların tanınması ve ayırt edilmesi testlerinin Türk toplumunda güvenilirlik ve geçerlilik çalışması" *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 10(2):116-123
134. Dirican A. (2001), "Evaluation of the diagnostic test's performance and their comparisons." *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32 (1): 25-30.
135. Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, Burdick KE, Martínez-Arán A, Dittmann S, Goldberg JF, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa KN. (2010), "The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)." *Bipolar Disord.*, Jun;12(4):351-63.



136. akır S, Üçok A (2010), “Bilişsel Bozukluk Açısından Şizofreni ve Bipolar Bozukluk; Benzerlikler ve Farklar, Sistematik Gözden Geçirme.” Nöropsikiyari Arşivi; 47:150-7
137. Tosun M, Duran A, Kalyoncu C, Ziyalar A (1990), “Şizofreni ile medeni durum arası ndaki karşılıklı ilişkilerin araştırılması.” Yeni Sempozyum, 4: 5-14.
138. Karamustafalıoğlu N, Tomruk NB, Pehlivan K, alıkuşu C, Öztekin E, Alpay N (2005) “Marital status, parenthood and sexuality in female psychiatric patients.” 158th American Psychiatry Association Annual Meeting, Atlanta GA, New Research Abstracts 49
139. Balanzá-Martínez, V, Selva, G, Martínez-Arán, A ve ark. (2010), “Neurocognition in bipolar disorders-A closer look at comorbidities and medications.” European Journal of Pharmacology, 626 : 87–96
140. Bora E, Yücel M, Pantelis C. (2010), “Cognitive impairment in schizophrenia, and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond.” Schizophr Bull; 36:36-42
141. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR et al. (2009), “Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders.” Schizophr Bull.; 35:1022-9
142. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V et al. (2009), “Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients.” Psychiatry Res; 169:220-8.
143. Pradhan BK, Chakrabarti S, Nehra R et al. (2008), “Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison.” Psychiatry Clin Neurosci; 62:515-25.
144. Gilvarry CM, Barber JA, van Os J. (2001), “Neuropsychological performance of psychotic patients in community care: results from the UK700 study.” Acta Psychiatr Scand Suppl.; 408:81-91.
145. Czobor P, Jaeger J, Berns SM et al. (2007), “Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia.” Bipolar Disord.; 9:71-92.

146. Zalla T, Joyce C, Szöke A et al. (2004), "Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia." *Psychiatry Res*; 121:207-17.
147. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D et al. (2002), "A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses." *Schizophr Res*; 53:31-44.
148. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR et al. (2004), "Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status." *Psychiatry Res*; 129:45-53.
149. Bora E, Yucel M, Pantelis C. (2009), "Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study." *Br J Psychiatry*; 195:475-82.
150. Servy S, Burdick KE, Visweswarajah H et al. (2007), "Iowa Gambling Task in Schizophrenia: A Review and New Data in Patients with Schizophrenia and Co-Occurring Cannabis Use Disorders." *Schizophr Res.*; 92(1-3): 74–84.
151. Wilder, K. E., Weinberger, D. R. & Goldberg, T. E. (1998), "Operant conditioning and the orbitofrontal cortex in schizophrenia patients: unexpected evidence for intact functioning." *Schizophrenia Research*; 30:169-174
152. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002), "Sustained attention deficit in bipolar disorder." *Br J Psychiatry*; 180:313-319.
153. Sanchez-Morla EM, Barabash A, Martinez-Vizcano V et al. (2009), "Comperative Study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients." *Psychiatry Res*; 169:220-8.
154. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K (2007), "İz sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklem için standardizasyon çalışması" *Turkish Journal of Geriatrics*; 10 (2): 73-82
155. Szoke A, Meary A, Trandafir A et al. (2008), "Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - implications for our understanding of schizoaffective disorder." *Eur Psychiatry*; 23:20-5.

156. Szöke A, Schürhoff F, Golmard J et al. (2006), "Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients." *Psychiatry Research*; 144:131-8
157. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. (2008), "The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period." *Schizophr Bull*; 34:52-9.
158. Gallese V. (2003), "The manifold nature of interpersonal relations: The quest for a common mechanism." *Phil. Trans. Royal Soc. London B*, 358: 517-528.
159. Ihnen GH, Penn DL, Corrigan PW ve ark. (1998), "Social perception and social skills in schizophrenia." *Psychiatry Res*, 80 (3): 275-86.
160. Hooker C, Park S (2002), "Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients." *Psychiatry Res*, 112 (1): 41-50.
161. Kee KS, Gren MF, Mintz J ve ark. (2003), "Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia?" *Schizophr Bull*, 29:487-497
162. Almeida Rocca CC, Heuvel E, Caetano SC, Lafer B (2009), "Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review." *Rev Bras Psiquiatr.*; 31(2):171-80.