

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARDA BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Dr. R. Yasemin TEMUR

Psikiyatri Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA
BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Dr. R. Yasemin TEMUR

Psikiyatri Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Çınar YENİLMEZ

ESKİŞEHİR

2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez danıŐmanım olarak çalıŐmamın her aŐamasında bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. ınar Yenilmez'e; bilgi ve deneyimleri ile eğitimim sũresince bana yol gũsteren ve 'insan olmak' adına da çok Şey ũđreten değerli hocalarım Prof. Dr. Cem Kaptanoğlu'na, Prof. Dr. Gũkay Aksaray'a, Prof. Dr. Gũlten Seber'e, Prof. Dr. Atila Erol'a, Yrd. Doç. Dr. Gũlcan Gũle'e; tez çalıŐmam sırasında gũsterdikleri destek ve yakınlıkları için Klinik Psikolog AyŐe Aydın'a ve Klinik Psikolog zlem Akarsu'ya; birlikte çalıŐmaktan bũyũk keyif aldđđım araştırma gũrevlisi arkadaŐlarım ve kliniğimizde sağlık ekibinde yer alan tũm arkadaŐlarım iten teŐekkũrlerimi sunarım.

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. R. Yasemin TEMUR'a ait "İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar" adlı çalışma jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 24.06.2010

Jüri Başkanı Prof. Dr. Gökay AKSARAY

Üye Prof. Dr. Cem KAPTANOĞLU

Üye Doç. Dr. Çınar YENİLMEZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../2010 Tarih ve Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ

Dekan

ÖZET

Temur, RY. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Bu çalışmada, iki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı hastaların depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik döneminde bilişsel fonksiyonlarında farklılık olup olmadığını saptamak, hastaların klinik özellikleri ile bilişsel bozuklukları arasındaki ilişkiyi incelemek ve bilişsel bozuklukların işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerindeki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hasta grupları ile kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, el dominansı açısından farklılık göstermemekte idi. Üç hasta grubunun klinik özelliklerinin (hastalık süresi, ilk hastalık yaşı, hastaneye yatış sayısı, geçirilen manik dönem sayısı, geçirilen depresif dönem sayısı, geçirilen karma dönem sayısı, geçirilen toplam dönem sayısı, iki uçlu duygudurum bozukluğu tipi, özkıyım öyküsü, psikotik bulgu öyküsü, birinci dereceden akrabalarında iki uçlu duygudurum bozukluğu öyküsü, kullanılan ilaçlar) karşılaştırması yapıldı ve bu klinik özelliklerin nöropsikolojik test performansı ile ilişkisi incelendi. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalarda, Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop testi ile değerlendirilen frontal yürütücü fonksiyonları, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Sayı Dizisi Öğrenme Testi ile değerlendirilen sözel bellek fonksiyonları, Rey Karmaşık Figür Testi ile değerlendirilen görsel ve mekansal bellek fonksiyonları ve İşaretleme Testi ile değerlendirilen sürdürülebilir dikkat fonksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde bozulma göstermekte idi. Her üç gruptaki hastalar nöropsikolojik test performansları açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık göstermediler. Bu çalışmada, iki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı hastalardaki bilişsel bozuklukların depresif ve eşikaltı depresif semptomatolojiden bağımsız olduğu, hastalığın kronisiteye işaret eden bazı klinik özellikleri ile bilişsel fonksiyonların ilişkili olduğu ve bilişsel bozuklukların işlevsellik ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İki uçlu duygudurum bozukluğu, bilişsel fonksiyonlar,

nöropsikolojik testler, eşikaltı depresyon.

ABSTRACT

Temur, RY. Cognitive Functions in Bipolar Disorder. Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Psychiatry, Medical Specialization Thesis, Eskisehir, 2010. In this study it is aimed to describe the cognitive impairment of bipolar disorder patients depression, subthreshold depression, euthymic episodes; to investigate the correlations between clinical properties and cognitive impairment of patients; to evaluate the role of cognitive impairment on social functioning and quality of life. There were no significant difference between all groups (depression, subthreshold depression, euthymic and control groups) in terms of age, gender, educational level and hand dominance. Clinical properties of three patients groups (duration of illness, age of onset, number of hospitalization, number of manic episodes, number of depression episodes, number of mixed episodes, number of total episodes, bipolar type, suicide history, psychotic symptoms history, bipolar disorder histories in first order relatives, drugs used) were compared and these clinical properties were compared with neuropsychological test performance. In depression, subthreshold depression, euthymic patient groups, frontal executive functions were evaluated by Wisconsin Card Sorting Test and Stroop Tests; verbal memory functions were evaluated by Rey Auditory Verbal Learning Test and Serial Digit Learning Test; sustained attention was evaluated by Cancellation Test; visual and spatial memory functions were evaluated by Rey Complex Figure Test showed significant difference compared to control group. Three groups of patients showed no significant difference in terms of neuropsychologic tests within each other. In this study it is concluded that in bipolar disorder patients cognitive disorders are independent of depressive and subthreshold depression symptomatology, disorder is related with some clinical properties pointing chronicity and cognitive functions, cognitive disorders affect functional outcome and quality of life negatively.

Key Words: Bipolar Disorders, cognitive functions, neuropsychological tests, subthreshold depression.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar	xi
1.GİRİŞ	1
1.1.Hipotezler	2
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Tanım ve Tarihçe	4
2.2.Epidemiyoloji	5
2.3.Etiyoloji	5
2.4. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunun Tanı Ölçütleri	11
2.5. Klinik Özellikler	15
2.6. Bilişsel İşlevler	17
2.6.1. Bellek	17
2.6.2.Yürütücü İşlevler	20
2.6.3.Dikkat	21
2.7.İki Uçlu Bozukluk Tanılı Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Örnekleme	27
3.2.Yöntem	28
3.3.Verilerin Toplama Araçları	28
3.4. Verilerin Analizi	37
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	60
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	70

KAYNAKLAR

71

EKLER

- EK1 Sosyo-Demografik Veri Formu
EK2 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
EK3 Young Mani Derecelendirme Ölçeği
EK4 Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
EK5 İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği
EK6 Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği
EK7 Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu
EK8 Wisconsin Kart Eşleştirme Testi
EK9 Stroop Testi
EK10 İşaretleme Testi
EK11 Rey'in İşitsel Sözel Öğrenme Testi
EK12 Sayı Dizisi Öğrenme Testi
EK13 Rey Karmaşık Figür Testi

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Atipik antipsikotik
Ach	Asetil kolin
BİLNOT	Bilişsel potansiyeller için nöropsikolojik test
BPRS	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
CRF	Kortikotropin salıcı hormon
D	Depresyon dönemi
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DST	Deksametazon Supresyon Testi
E	Eşikaltı depresyon dönemi
ECA	Epidemiyolojik Saha çalışması
GABA	Gaba Amino Bütirik Asit
HAMD	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
İGD	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
İT	İşaretleme Testi
İUDB	İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu
K	Kontrol
KSB	Kısa süreli bellek
Lİ	Lityum
MHPG	3-Metoksi 4-Hidroksi Feniletilen Glikol
N	Kişi sayısı
Ort	Ortalama
Ö	Ötimi dönemi
PRL	Prolaktin
r	Korelasyon katsayısı
RİSÖT	Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi
RKFT	Rey Karmaşık Figür Testi
SS	Standart sapma
SDÖT	Sayı Dizisi Öğrenme Testi
SF-36	Yaşam Kalitesi Ölçeği-Kısa Form-36
SUKDÖ	Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği
TRH	Tirotropin Salıcı Hormon)

TSH	Tiroid Salıcı Hormon
USB	Uzun süreli bellek
WCST	Wisconsin Kart Eşleme Testi
V	Valproik Asit
YMRS	Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLOLAR

	Sayfa
1. Depresyon, Eşikaltı Depresyon, Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	40
2. Depresyon, Eşikaltı Depresyon, Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri	41
3. Depresyon, Eşikaltı Depresyon, Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri	41
4. Depresyon, Eşikaltı Depresyon, Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri	42
5. Depresyon , Eşikaltı Depresyon ve Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Kullandıkları İlaçların Karşılaştırması	43
6. Depresyon , Eşikaltı Depresyon ve Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubunun Klinik Değerlendirme Ölçeklerinde Elde Ettiği Puanların Karşılaştırması	45
7. Depresyon, Eşikaltı Depresyon ve Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubunun Frontal Yürütücü Fonksiyonları Değerlendiren Test Performansları Açısından Karşılaştırılması	46
8. Depresyon, Eşikaltı Depresyon ve Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubunun Sözel ve Görsel Bellek Testleri Performansları Açısından Karşılaştırması	47
9. Depresyon, Eşikaltı Depresyon ve Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubunun Dikkat Fonksiyonunu Değerlendiren Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması	48
10. İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının İlişkisi	50
11. İUDB Tip I ve Tip II Tanılı Hastalardaki Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması	51
12. Özkıyım girişimi olan ve olmayan İUDB Tanılı Hastaların Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması	52

13. İUDB Tanılı Hastalarda Ailede İUDB Öyküsü ve Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması	53
14. İUDB Tanılı Hastalarda Psikotik Bulgu Öyküsü ve Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması	54
15. İUDB Tanılı Hastaların İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeğinden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikometrik testler arasındaki ilişki	55
16. Depresyon , Eşikaltı Depresyon ve Ötimi Dönemlerindeki İUDB Tanılı Hastaların SF-36'nın Alt Testlerinden Aldıkları Puanların Karşılaştırılması	56
17. İUDB Tanılı Hastaların SF-36 Ölçeğinin Alt Testlerinden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikolojik Test Performansları Arasındaki İlişki	57
18. İUDB Tanılı Hastaların SF-36 Ölçeğinin Alt Testlerinden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikolojik Test Performansları Arasındaki İlişki	58
19. Depresyon , Eşikaltı Depresyon ve Ötimik Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği'nden Aldıkları Puanların Karşılaştırması	59
20. İUDB Tanılı Hastaların Sosyal Uyum Ve Kendini Değerlendirme Ölçeği'nden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikometrik Testler Arasındaki İlişki	60

1.GİRİŞ

DSM-IV-TR (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV TR*) sınıflandırmasında Duygu Durum Bozuklukları başlığı altında yer alan İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (İUDB), belli bir düzene bağlı olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da karma dönemler ve dönem aralarında kişinin bazen eşik altı belirtiler sergilediği bazen de hiçbir belirtisinin bulunmadığı “sağlıklı” dönemler ile giden kronik bir bozukluktur (1-6). Son yıllarda İUDB’nun heterojen bir yapıda olduğu ve alt tipleri ile ilgili belirteçlerin tanımlanması gerektiği konusunda ortak görüşler bulunmaktadır (7). İUDB’nun yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte DSM- IV TR’de ayrı bir tanı bölümünde yer alan, geçerli, güvenilir, kalıcı ve istikrarlı bir tanı olan İUDB Tip II ile birlikte ele alındığında yaşam boyu yaygınlığının en az % 5’e yükseldiği bildirilmektedir (8).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından toplumda yeti yitimi oluşturan hastalıklar arasında altıncı sırada yer alan İUDB’nun önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu düşünülmektedir (9,10,11). İUDB, kötü akademik başarı, insanlarla sorunlu iletişim, yüksek özkıyım girişimi, yüksek madde kötüye kullanım oranları ve çok sayıda hastaneye yatış gibi nedenlerle hastaların hayatlarına ciddi bir biçimde zarar verebilen kronik bir süreçtir (12).

Son yıllarda İUDB tanılı hastaların, ötimik dönemlerinde de işlevselliklerinin bozulduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Klinik iyileşmenin gerçekleşmesi, işlevsellikte düzelme anlamına gelmemektedir (13-19).

Bir alevlenme (relaps) sonrasında, ötimik hastaların sadece % 40’ının hastalık öncesi işlevselliğine erişebildiği bilinmektedir (20). Son dönemde Rosa ve arkadaşlarının (21), yaptıkları bir çalışmada; eşikaltı depresif belirtiler, daha önceki karma dönem sayısı, hastaneye yatış sayısı ve ileri yaş, işlevsellikte bozulmayı en iyi öngören değişkenler olarak gösterilmiştir. Bunun yanında bilişsel fonksiyonların da işlevsellikte düzelme üzerinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (13,22-27). Klinik belirtiler ve bilişsel bozukluk birbirinden bağımsız değildir, bu nedenle, bunların işlevsellikte bozulma üzerindeki kesin etkisini değerlendirmek ve tartışmak zordur (25). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bilişsel bozuklukların işlevsellik üzerindeki öngörücü değerini anlamak adına, klinik belirtiler ve bilişsel süreçler

arasındaki ilişkiyi anlamının önemine işaret etmektedir (28,16). İUDB'da gözlenen bilişsel bozuklukların hastalığın klinik seyrine etkileri tam olarak bilinmemektedir ancak mesleki ve sosyal işlevsellik ile birlikte yaşam kalitesi üzerine çok büyük etkileri olabileceği düşünülmektedir (29).

İUDB'da bilişsel bozuklukların var olduğu uzun süredir bilinse de, bu bozuklukların hastalık dönemlerine özgü, manik ve depresif belirtilere (30) ya da motivasyonla (31) ilgili etkenlere ikincil olabileceği düşünülmüyordu.

Son yıllarda ise, İUDB tanılı hastaların manik ve depresif duygudurum belirtilerinin iyileşmesi sonrasında da bilişsel bozulma göstermeye devam ettiklerini gösteren kanıtlar hızla artmıştır (13,16,25,26,32-46). Birçok çalışmada İUDB'da görülen bilişsel bozukluklar, özellikle manik dönem sayısı olmak üzere geçirilen toplam dönem sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ve psikotik semptom varlığı gibi spesifik değişkenler de bu bilişsel bozulma ile ilintili bulunmuştur (28). Özellikle eşikaltı depresyon olmak üzere subklinik belirtilerin bilişsel bozukluklarla yakından ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (34,47-50).

Bu çalışmada, İUDB tanılı hastaların depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemde bilişsel fonksiyonlarında farklılık olup olmadığını saptamak; hastaların klinik özellikleri ile bilişsel bozuklukları arasındaki ilişkiyi incelemek ve bilişsel bozuklukların fonksiyonel bozukluk ve yaşam kalitesi üzerindeki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

1.1.Hipotezler

1. İUDB'da sözel bellek, görsel-mekansal bellek, frontal yürütücü fonksiyonlar ve sürdürülebilir dikkat fonksiyonlarında hem depresif dönemde, hem eşik altı depresyon döneminde, hem de ötimik dönemde bozukluklar mevcuttur.
2. Tip II İUDB olan hastalarda görülen bilişsel bozukluklar Tip I İUDB tanılı hastalarda görülen bilişsel bozukluklardan daha hafif değildir.
3. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile klinik özellikler (hastalık süresi, manik dönem sayısı, depresif dönem sayısı, karma dönem sayısı, toplam dönem sayısı, hastanede yatış sayısı, başlangıç yaşı) arasında ilişki vardır.

4. Psikotik bulgu öyküsü olan hastalarda görülen bilişsel bozukluklar psikotik bulgu öyküsü olmayanlara göre daha ağırdır.
- 5.Özkıyım girişimi öyküsü olan İUDB tanılı hastalarda görülen bilişsel bozukluklar, özkıyım girişim öyküsü olmayan hastalara göre daha ağırdır. Diğer bir deyişle daha fazla bilişsel bozulma gösteren hastalarda özkıyım girişimi öyküsüne daha fazla rastlanır.
6. Ailede İUDB öyküsü olan hastalarda görülen bilişsel bozukluklar olmayanlara göre daha ağırdır.
- 7.İUDB tanılı hastalarda görülen bilişsel bozukluklar, işlevsellikteki bozulmanın önemli bir nedenidir.
- 8.İUDB tanılı hastalarda görülen bilişsel bozukluklar düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Tarihçe

Mani ve depresyonun varlığına dair bilgiler antik çağlara kadar dayanmaktadır. Homeros, İlyada destanında Yunanca'da öfke ve gazap anlamına gelen “mani” sözcüğünü kullanmıştır. Milattan önce 400'de Hipokrat keder, sinirlilik ve iştahsızlık şeklindeki klinik görünüm için “melankoli” terimini kullanmıştır. Eski Yunan kaynaklarında yükselmiş duygudurumla giden durumlardan bahsedilmektedir. Milattan sonra (M.S.) birinci yüzyılda Soranus, yükselmiş duygudurumla giden durumların melankoliyle bağlantısına dikkat çekmiştir (51). Daha sonra Kapadokyalı Areatus (M.S. yaklaşık 150) melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu gözlemlemiş ve aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını söylemiştir (52). İlk defa dönemsel hastalık kavramını kullanan kişinin W. Griesinger olduğu bilinmektedir (53).

Jules Falret 1854'te bazı psikotik hastaların kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bu hastalıkları “Folie Circulaire” olarak isimlendirmiştir. Aynı yıllarda başka bir Fransız Jules Baillarger, hastaların ileri düzeyde çökkün olduğu ve sonunda atlattıkları “folie a double forme” durumunu tanımlamıştır. Alman psikiyatrist K.Kahlbaum 1882'de siklotimi terimini kullanarak depresyon ve maniyi aynı hastalığın aşamaları olarak tanımlamıştır (51). Emil Kraepelin 1889'te manik depresif hastalığı ilk tanımlayan kişidir (53). Karma durumları ilk tanımlayan kişi de yine Kraepelin'dir. Bleuler (1930), depresif ve manik dönemlerle giden bu hastalığı “Affektif bozukluklar” olarak adlandırmıştır. 1938 yılında elektrokonvulzif sağaltımın bulunması, daha sonraki yıllarda nöroleptiklerin, antidepresif ilaçların ve lityumun kullanıma girmesi; bu hastalıklarda birçok biyokimyasal kuramın öne sürülmesini beraberinde getirmiştir. Sadece depresif dönemle seyreden tabloya unipolar hastalık, manik depresif dönemlerle ya da sadece manik dönemlerle seyreden tabloya bipolar hastalık demiştir. 1970'li yıllarda İki Uçlu Duygulanım Bozukluğu ve Depresif Bozukluk şeklinde ayrı olarak ele alınmaya başlanmıştır (54).

Major depresif bozukluğun ve iki uçlu duygulanım bozukluğunun ayrı iki hastalık olduğu ilk kez 1980 yılında Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El

Kitabı'nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition; DSM III) resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır (14). Affektif (duygulanım) bozukluklar tanımı kabul edilmiş ve affektif bozukluklar kapsamında iki uçlu duygulanım bozukluğu ile depresyon arasında ayırım yapılmıştır. Dunner ve ark. (1976)'nın önerisiyle iki uçlu duygulanım bozukluğu kendi içinde Tip-I ve Tip-II olarak iki alt gruba ayrılmıştır (55). DSM III-R ile birlikte duygulanım bozuklukları tanımı yerine halen tanı sınıflamalarında kullanılan duygudurum bozuklukları tanımı gündeme gelmiştir (56). Sadece şimdiki durumla sınırlı kalmaması ve sürekli bir emosyonel durumu tanımlaması nedeniyle duygudurum bozuklukları tanımı kabul edilmiştir (57).

2.2.Epidemioloji

İUDB'nun yaşam boyu yaygınlığı %0,4-1,6 (ortalama 1,2) arasındadır. Spektrum olarak ele alındığında, oran %5'i geçmektedir (58-60). İUDB'ta sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 7.4-30/100.000'dir (2,60,61). Hastalık her yaştaki insanı etkileyebilir. Epidemiyolojik Saha çalışmasında (ECA, *Epidemiologic Catchment Area*) en sık 18-24 yaşlarında görüldüğü bildirilmiştir (62,63).

2.3.Etiyoloji

2.3.1.Genetik Faktörler

İUDB'nun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik geçişin önemi bir çok çalışma ile ortaya konmuştur (64,65). İUDB'da genetik etkilerin rolü diğer duygudurum bozukluklarından daha belirgindir (66). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile elde edilen veriler genetik faktörlere işaret etmektedir (67-69).

Aile çalışmaları göstermiştir ki İUDB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında İUDB görülme olasılığı normal nüfusa göre 7 kat daha siktir (69,70). İUDB'un aile içinde kümelenildiği gösterilmiştir ancak bu durum, aynı genlerin paylaşılmasıyla olabileceği gibi, aynı çevrenin paylaşılması sonucunda da olabilir. Biyolojik ebeveynleri hasta olan çocukların, sağlıklı ailelerin yanına verilmesi ile yapılan evlatlık çalışmalarında da görülmüştür ki biyolojik ebeveynleri hasta olan çocuklar hastalığa daha fazla yakalanmaktadır (71).

Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı (*concordance*) %61-75 olarak saptanırken, birinci derece akrabalarda bu oran %1.5-15.5'e düşmektedir (70,72). Monozigot ikizlerde bile eş hastalanma oranının %100 olmaması, gen etkinliği (*penetrans*) tam olmayan genetik ve çevresel nedenlerin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir (64,65,73).

Moleküler genetik alanındaki çalışmalar da, çelişkili sonuçlar vermiştir. İUDB'da 5, 11, 18 ve X kromozomları için bağlantı bildirilmiştir. 18 p bölgesindeki bir lokusun hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (2,65,74-76).

2.3.2.Yapısal Beyin Değişiklikleri

İUDB'da birçok sayıda çalışma nörofizyolojik bozukluğa işaret etmektedir; lateral ve üçüncü ventrikülde genişleme ile subkortikal beyaz maddede yoğunluk artışı (*hiperintensite*) tutarlı bir şekilde tekrarlanmıştır (64,65). Depresyonda ventral prefrontal kortekste aktivite artışı ve dorsal prefrontal kortekste aktivite azalması olduğu(77); manide ise tam tersi söz konusu olduğu ileri sürülmektedir (78,79). Sol hemisfer aktivitesindeki göreceli azalmalar depresyon ile bağlantılı iken, sağ hemisfer disfonksiyonu manik durumlarda daha belirgindir (78,79). Limbik yapıları araştıran çalışmalarda ise en sık tekrarlanan bulgu, amigdala hacmindeki genişleme olmuştur (80). İUDB'nun etiyojisi ile ilişkili çalışmalar, görüntüleme verileri açısından yapısal bir patolojinin varlığını ortaya koyamamıştır (81).

2.3.3. Nörokimyasal Faktörler

Nörotransmitter hipotezlerinin hiçbirisi halen İUDB'nu açıklayabilecek nitelikte değildir (82). İUDB, tek bir nörotransmitter sisteminin regülasyon bozukluğundan ziyade birçok nörotransmitter sistemin regülasyonunun koordinasyonunda bozukluk ile oluşmaktadır (83).

Noradrenalin

İlk defa 1965'de öne sürülen "monoamin hipotezi" ile duygudurum bozukluklarının etiyojisinde monoaminler suçlanmaya başlanmış, manideki hiperaktivitenin noradrenalin fazlalığı ve depresyondaki motivasyon azalmasının da noradrenalin eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (84). Daha sonraki bulgular bu hipotezi desteklememiş, depresyonda noradrenalin aktivitesinde artış; β ve α 2

adrenerjik reseptörlerde ise duyarlılık azalması (*downregulation*) bildirilmiştir (85,86).

Manik hastaların idrarlarında bir noradrenalin metaboliti olan MHPG (*3-metoksi, 4-hidroksi feniletilen glikol*) artmış olması, noradrenalin düzeyinin manik epizod sırasında yükselmiş olduğunu göstermektedir (83).

Serotonin

Serotonin kullanan nöronlar en eski nörotransmitter sistemini teşkil ederler. Duygudurum, uyanıklık, anksiyete, uyarılma, irritabilite, düşünme, kavrama, iştah, seksüel fonksiyon, agresyon, mevsimsel ritimler, ağrı algısı (*nosiception*) ve nöroendokrin fonksiyon gibi alanlarda hem diğer biyojenik aminlerle etkileşime girer hem de duygudurum bozukluklarında kesintiye uğrayan birçok psikobiyolojik fonksiyon ile ilişkilidir (73,86-88).

Dopamin

Dopamini artıran ve dopamin için uyarıcı olan bazı ilaçların mani benzeri tabloları ortaya çıkarması ve dopamin reseptör antagonisti olan antipsikotik ilaçların antimanik etkilerinin varlığı dopaminin etiyojide rol aldığını düşündürmektedir. Mezokortikal ve mezolimbik traktus dopamin aktivitesinin azalması depresyonda, bilişsel, motor ve hedonik bozukluklara yol açar. Duygudurum bozukluklarında dopaminerjik hiperaktivite, manik ve psikotik semptomlarla ilişkili görülmektedir (85).

GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid*)

Dopaminerjik ve noradrenerjik salınımı düzenleme özellikleri olan GABA-B reseptörleri limbik serotonerjik terminallerde de heteroreseptör olarak fonksiyon gördükleri için GABA'erjik ilaçların duygudurum bozukluklarında terapötik etkiye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (73).

Asetil kolin (Ach)

Kolinerjik transmisyonun noradrenerjik transmisyonla göre depresyonda fazla, manide ise eksik olduğu ileri sürülmektedir. Çünkü kolinerjik hiperaktivite depresyonda görülen çekilme (*withdrawal*) davranışına yol açmaktadır. Lesitin gibi Ach öncülleri bazı hastalarda manik belirtileri azaltarak depresyona yol açabilmektedir. Antikolinerjik ilaçların aniden kesilmesi kolinerjik etki ile

depresyonda alevlenme nedeni olmaktadır (89). Ayrıca iyilik halindeki İUDB hastalarında ve onların hasta olmayan birinci dereceden akrabalarında kolinerjik agonistlere duyarlılık tespit edilmiştir (73).

Nörokininler

Duygudurum bozuklukları ile ilişkili bir başka hipotez de nispeten yeni bir sınıf olan ve nörokinin olarak isimlendirilen peptid nörotransmitterlerini (substance P) içermektedir (90).

2.3.4.İkincil Haberciler

İUDB patofizyolojisini, özellikle de karma dönem sırasında aynı anda ortaya çıkan zıt belirtileri anlamada nörotransmitter sistemler ile ilgili hipotezler yetersiz kalmaktadır. İkincil haberciler, nöron membranları üzerinde bulunan iyon kanalları içinde iki yönlü hareket etmektedirler. Bu hareket esnasında birçok nörotransmitterin sentez, salınım, reseptör ve proteinkinaz aktivitesini de düzenledikleri bilinmektedir. İUDB'nun patofizyolojisini açıklamada alternatif bir hipotez de, birden fazla nörotransmittere hücre içinde aracılık eden maddeler olan ikincil habercilerin regülasyon bozukluğudur (91).

2.3.5.Hormonlar

Hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks eksenini yükselmiş glukokortikoid seviyeleri memelilerin stres cevaplarının değişmez işaretidir. Bu eksenin değerlendirilmesinin bir yolu Deksametazon Supresyon Testi'dir (DST). İUDB'da depresyon ve mani dönemlerinde, unipolar melankolik depresyonda olduğu gibi DST'de nonsupresyon tespit edilmektedir (92). DST duruma-bağımlı bir değişkendir, nonsupresyon klinik iyileşmeden 1-3 hafta önce ortadan kalkar, alevlenmeden 1-3 hafta önce tekrar ortaya çıkar (92).

Tiroid hormonları, nörotransmitter ve reseptör fonksiyonlarında, biyolojik ritimlerin regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Tiroid disfonksiyonu duygudurum regülasyonundan sorumlu monoaminerjik sistemlerde anormal dalgalanmalar oluşturabilir (93). TRH (*thyrotropin releasing hormone*) hipofizden TSH (*Thyroid-stimulating hormone*) salınımını uyaran ve ayrıca serotonin ve dopamin salınımının düzenlenmesinde rolü olan bir hipotalamik hormondur (94). Duygudurum bozukluklarında tiroid fonksiyon değişiklikleri iyi bilinmektedir (95).

Hipotiroidi hızlı döngülü İUDB’da özellikle kadın hastalarda daha sık görülmektedir (96).

Melatoninin depresyonda azaldığı, manide ise özellikle gece arttığı bilinmektedir, ancak melatoninin duygudurum üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir (97).

2.3.6.Yaşam Olayları Ve Çevresel Zorlanmalar

Duygudurum bozukluklarında, ilk dönemlerin genellikle bir çevresel stres sonrası ortaya çıktığı, ancak daha sonraki dönemlere stresli yaşam olaylarının eşlik etmesinin daha az olduğu gözlemi ‘Duyarlılaşma modeli’nin (*Kindling model*) geliştirilmesine neden olmuştur (98-100).

İlk atağı genellikle önemli bir yaşam olayı kamçılar, fakat bu yaşam olaylarının çoğu özgül değildir. Sosyal, davranışsal ve travmatik deneyimlerin gen ifadesine (*gene expression*) neden olduğu bilinmektedir. Manik ve depresif dönemlerin yinelenmesi, beyin biyokimyasını değiştirebilir, çevresel stresörlere ve tetikleyicilere hassas hale getirebilir, böylece takip eden dönemlerin oluşmasını kolaylaştırabilir. Sonuçta ataklar, psikososyal bir kolaylaştırıcı olmaksızın kendiliğinden yineleyebilir (101,102).

2.3.7. Psikodinamik Etkenler

Freud’yen ortodoks psikanalitik bakış açısı ile depresif semptomlar libidonun engellenmesine bağlanır. Freud, kendiliğin hayatta kalabilmek için içsel nesnelere tarafından sevildiğini hissetmesi gerektiğini söylemiştir: “Ego için, yaşamak süperego tarafından sevmekle aynı anlama gelir”. Freud melankoliyi, “egonun, süperego tarafından sevilmediği, aksine kendisinden nefret edildiği ve kendisine zulmedildiği için, kendinden vazgeçmesi” olarak betimlemiştir. Freud’a göre ego, kendisini bir nesne olarak görmekte ve saldırgan dürtülerini içselleştirdiği nesneye, böylece bir yandan da kendisine yönelttiğini ileri sürmüştür. Yapısal modelini geliştirdikten sonra ise intiharı sadistik bir süperegonun egoya eziyet etmesi olarak değerlendirmiştir. Freud manik durumu ego ile süperego arasında bir füzyon olarak tanımlamıştır. Freud ayrıca bu füzyonun “biyolojik olarak belirlenen döngüsel dönemlerde” gerçekleştiğini de vurgulamıştır (103).

Melanie Klein'a göre iyi bir içselleştirilmiş nesne ile güvenli bir ilişki kurabilmek yararlı, üretken, yaratıcı bir yaşamın anahtarıdır. Klein, çocuğun gelişim süreci içerisinde depresif pozisyon denen büyük bir ambivalans dönemi tanımlamış ve mani ve depresyonu bu dönemle ilişkilendirmiştir. Depresif pozisyonda bebek için artık anne kimi zaman iyi, kimi zaman kötü olarak algılanabilir; ama bu hem iyi hem de kötü olarak algılanabilen anne artık tek kişidir. Bebek tedricen anneyi bütün bir kişi olarak içselleştirir. Bu dönemde çocuk sevgi nesnesini hem çok ister ve kaybetmekten korkar, hem de nefret eder ve bu nedenle suçlu hisseder. Suçluluk, çocuğun temel duygu yaşantısı haline gelir. Klein depresif kişilerin çocuklukta bu depresif dönemi aşamadıklarını "iyi" içsel nesnelere oluşturamadıklarını kabul eder. Ona göre depresif hastalar, kendi yıkıcılık ve hırsları yüzünden sevdikleri içsel objelerini mahvettiklerini ve bunun sonucunda nefret ettikleri "kötü" içsel objeler tarafından kendilerine kötülük edileceğini hissederler. Bu çatışma çözülmezse kişi çocuklukta normal bir gelişim dönemi olan depresif pozisyondan hiç çıkamayacaktır. Klein, manik ve depresif durumları çocuğun iyi içsel nesnelere kuramamış olmasına bağlar. Klein'e göre depresif hastalar, iç dünyalarında sevdikleri iyi nesnelere, kendi açgözlülükleri ve yıkıcılıkları yüzünden yok ettikleri fantezileri ile umutsuzca meşgul olurlar. İyi nesnelere yok ettikleri, mahvettikleri için, nefret edilen kötü nesnelere tarafından suçlanmakta, eziyet görmektedirler. Kaybedilen iyi nesnelere için hasret çekerken, kötü nesnelere zulmüne uğramaktadırlar. Klein'e göre omnipotans, inkar, ölküleştirme, hor görme gibi manik savunmalar kaybedilen sevgi nesnelere için çekilen hasret nedeniyle üretilir. Klein'e göre depresif pozisyon, kişide önemli bir sevgi nesnesinin kaybı ile ortaya çıkan ve agresyonun neden olduğu yoğun bir anksiyetedir. Klein, manik savunmanın aslında sevgi nesnesi durumunda olan 'iyi nesne' nin korunması ve yeniden inşası amacıyla kullanıldığını ve bunun 'kötü nesne'nin kontrolü için gerekli olduğunu düşünmektedir. Klein, manik hastalardaki kendini üstün ve güçlü görme (omnipotens), gerçeği yadsıma, idealizasyon, kurallara karşı gelme, karşısındaki kişileri aşağılama gibi semptomların aslında kişiyi iyi nesneye ihtiyaç duymadan yaşayabileceğini, başka bir deyişle sevilen nesnelere olan aşırı bağlılığın inkarı olduğunu düşünmektedir. Nesneye olan sonsuz ihtiyacı, küçük düşme ve önemsizlik olarak algılandığı bu düzenekte kayıp ve yas süreci zulmedicilere teslim olma

anlamını taşıdığından manik hasta tarafından şiddetle reddedilir. O hiçbir şey kaybetmemiştir, kaybedenler onun rakipleri, düşmanlarıdır (104-106).

2.4. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunun Tanı Ölçütleri

DSM -IV-TR (2000) ‘Duygudurum Bozukluğu’ başlığı altında şu tanımları getirmiştir ;

1. Depresif Bozukluklar

- Major Depresif Bozukluk
- Distimik Bozukluk
- Başka Türlü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk

2. İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları

- İUDB Tip I
- İUDB Tip II
- Siklotimik Bozukluk
- Başka Türlü Adlandırılmayan İUDB

3. Diğer Duygudurum Bozuklukları

- Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu
- Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu
- Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu

2.4.1. DSM- IV- TR' ye göre İUDB Tip I Tanı Ölçütleri

- A. En az bir manik ya da karma bir dönem vardır.
- B. Depresif dönem geçirilmiştir ya da ilerde ortaya çıkacağı varsayılmaktadır.
- C. Duygudurum dönemleri şizoaffektif bozukluğa uymamaktadır.
- D. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.
- E. Belirtiler bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.4.2. DSM- IV- TR' ye göre İUDB Tip II Tanı Ölçütleri

- A. En az bir major depresif dönemin ya da geçirilmiş major depresif dönem öyküsünün varlığı.
- B. En az bir hipomanik dönemin ya da geçirilmiş hipomanik dönem öyküsünün varlığı.
- C. Manik ya da karma bir dönemin geçirilmemiş olması.
- D. A ve B ölçütlerindeki duygudurum belirtileri şizoaffektif bozukluğa uymaz.
- E. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.

2.4.3. DSM- IV-TR'ye göre Manik Dönem Tanı Ölçütleri

- A. En az 1 hafta süreyle (hastaneye yatış gerekiyorsa süreye bakılmaksızın) anormal ve sürekli şekilde yükselmiş, öforik ya da irritable ayrı bir duygudurum döneminin varlığı.
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az 3'ünün (duygudurum yalnızca irritable ise 4'ünün) önemli derecede ve sürekli varlığı.
 1. Abartılı yükselmiş benlik değer duygusu ya da grandiyözite.
 2. Uyku gereksiminde azalma.
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma.
 4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi peşi sıra gelmesi.
 5. Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konudışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.

6. Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul, ya da cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk verici etkinliklere aşırı girme (örn. Aşırı harcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları).

C. Belirtilerin karma (*mixt*) döneme uymaması.

D. Duygudurum bozukluğunun iş yaşamı, sosyal etkinlik ve ilişkilerde önemli bozulmaya yol açacak ya da kendine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmasını gerektirecek ağırlıkta ya da psikotik özellikte olması.

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. Not: Somatik antidepresan sağaltım (örn. İlaç, elektrokonvulsif terapi, ışık sağaltımı) açıkça neden olduğu manik benzeri dönemler İUDB Tip I olarak sayılmamalıdır).

2.4.4. DSM- IV-TR'ye göre Hipomanik Dönem Tanı Ölçütleri

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

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az 3'ünün (duygudurum yalnızca irritabl ise 4'ünün) önemli derecede ve sürekli varlığı.

1. Abartılı yükselmiş benlik değer duygusu ya da grandiyözite.

2. Uyku gereksiminde azalma.

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma.

4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi peşisıra gelmesi.

5. Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konudışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.

6. Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul, ya da cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk verici etkinliklere aşırı girme (örn. aşırı harcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları).

C. Bu dönem sırasında, kişinin semptomatik olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.

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

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

F. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. Not : Somatik antidepresan sağaltımın (örn. İlaç, elektrokonvulsif terapi, ışık sağaltımı) açıkça neden olduğu hipomanik benzeri dönemler İUDB Tip II olarak sayılmamalıdır).

2.4.5. DSM- IV-TR'ye göre Depresif Dönem Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması;semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

1.Hastanın ya kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

2.Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere).

3.Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahının azalmış ya da artmış olması.

4.Hemen her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyku olması.

5.Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması.

6.Hemen her gün, yorgunluk – bitkinlik ya da enerji kaybının olması.

7.Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması.

8.Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık.

9.Yenileyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen özkıyım düşünceleri, özkıyım girişimi ya da özkıyım için özgül bir tasarının olması.

B. Bu semptomlar bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkileri bağlı değildir.

E. Bu semptomlar yaşla daha iyi açıklanamaz.

2.4.6. DSM- IV-TR'ye göre Karma Dönem Tanı Ölçütleri

A. En az 1 hafta süreyle, hemen hergün, hem manik hem de majör depresif dönem ölçütlerine uyuyor olmak.

B. Duygudurum bozukluğunun iş ya da sosyal yaşamda önemli bozulmaya yol açıyor ya da başkalarına zarar vermesini önlemek amacıyla hastaneye yatırılmasını gerektiriyor ya da psikotik özellikli.

C. Belirtilerin bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmamak.

2.5. Klinik Özellikler

İki uçlu duygudurum bozukluğu (İUDB Tip I); çoğunlukla öfori, grandiyozite, uyku gereksiniminde azalma, psikomotor aktivitede artış ile karakterize manik dönemlerin varlığı ile tanımlanır. Kategorik tanı sistemlerine göre, bu belirtilerin en az 1 hafta sürmesi ve işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açması tanı için gereklidir. Bu duygudurum dönemleri psikotik özellikli olabilir, çoğunlukla manik dönemler ile depresif dönemler ardışıktır. İUDB Tip I'de hastalık seyri değişkenlik gösterir. Kimi vakada duygudurum dönemlerinin sınırları belirgin olup, dönemler arası iyileşme tamdır ve iyileşme dönemi uzun sürer. Bazı vakalarda ise herhangi bir dönemde duygudurum dengelenmesi görülmez, çok daha kronik, döngüsel bir hastalık olarak seyredebilir. Dolayısıyla İUDB Tip I, klinik olarak heterojen bir durum olarak tanımlanabilir. Özellikle şiddetli formlarında manik

dönemlerin ayırt edilmesi kolay olduğundan, İUDBTip I'i tanımlamanın zor olmayacağı düşünülmektedir (7).

İUDB Tip II ise, duygudurum yükselmelerinin sadece hipomani olarak görüldüğü durumlar olarak tanımlanabilir. Hastalığın en önemli belirleyicisi, çoğunlukla hastayı klinisyenle karşılaştıran tekrarlayıcı depresyonların olmasıdır (108).

İUDB, genellikle hayat boyu süren, yineleyici bir hastalıktır. Tipik olarak ergenlik veya 20'li 30'lu yaşlarda başlamaktadır. Cinsiyet oranı aşağı yukarı eşit olduğu halde, erkekler daha fazla manik dönemler, kadınlar ise daha fazla depresif ve karma dönemler geçirmektedir. Her iki cinste de ilk dönem çoğunlukla depresyondur. Sıklıkla ilk manik dönem öncesi hastalar bir kaç depresif dönem geçirirler. Klasik olarak manik dönemler ortalama 2 ay olmak üzere en kısa, karma dönemler ise 5 aydan bir yıla kadar uzayan süreleri ise en uzun süren dönemlerdir. Depresif dönemlerin uzunluğunun iki ile beş ay arasında olduğu söylenebilir (5,108, 109).

Erken dönemde (ergenlikte) başlayan İUDB, klinik görüntüde belirgin karma özelliklerin bulunması, psikotik belirtilerin eşlik etmesi ve hızlı, süreğen döngülerin belirgin olması nedeniyle erişkin İUDB'nun ağır formlarına benzer. Bu hastaların aile öyküsünde çoğunlukla erken başlangıç vardır ve iki yıllık takipleri genellikle yüz güldürücü olarak sonuçlanmamaktadır (110,111). Geç başlangıçlı İUDB'da, belirgin klinik farklılıklar gözlenmemiştir (112).

İUDB tanılı hastaların yaklaşık % 50- 75'i psikotik semptom yaşarlar (14). Hastaların kendi doldurdıkları bir ankete dayalı olarak bir grup İUDB tanılı hastada yaşam boyu psikotik belirti sıklığı % 90 olarak saptanmıştır (113). Sanrılar % 50 den fazla hastada izlenir. Duygudurumla ilgili sanrılar izlenebildiği gibi bizar sanrılar, Schneieder'in birincil sıra belirtileri de görülebilir. Maniye daha çok işitsel tipte olmak üzere % 15 oranında varsanılar eşlik eder (14). Psikotik mani erken başlangıçlı olgularda ve norogelişimsel bozukluğu olan bireylerde daha sık görülür. Psikotik özellik gösterenlerde hastalığın gidişi psikotik özellik göstermeyenlere göre kötü değildir ve psikotik özellik İUDB'un daha ağır veya ilerlemiş formu olarak görülmemelidir. Fakat duygudurum ile uyumsuz psikotik belirtiler kötü prognoz göstergesidir (114).

Tüm İUDB tanılı hastaların % 25-50'sinin özkıyım girişiminde bulunduğu ve % 15-19'unun da bu yolla hayatlarını kaybettiği belirlenmiştir. Bu özkıyım oranı normal popülasyonun 20 katıdır (115-117).

Daha önce özkıyım girişiminde bulunan, alkol kötüye kullanımı olan, hastaneden yeni taburcu olan, hastalığın erken döneminde bulunan genç hastalarda özkıyım riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Özkıyım girişimi olan hastaların hastalıkları süresince daha fazla depresif dönem yaşadıkları bilinmektedir. Tahmin edilebileceği gibi özkıyım davranışı depresif dönemde daha fazladır. Psikiyatrik hastalıklar için özkıyım açısından belirlenmiş risk faktörlerinin çoğu İUDB hastaları içinde geçerlidir (101,115,116).

İUDB'nun seyri, erken başlangıç, ailede İUDB öyküsü, tedaviye geç yanıt, geçirilen dönem sayılarının fazlalığı, eşikaltı belirtilerin dönemler arasında sürmesi, eşlik eden fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar, stresli yaşam olayları, hastalıktan önceki işlevselliğin düşük olması, tedavi uyumsuzluğu, hızlı döngülülük ve kronik gidişten olumsuz etkilenmektedir (118).

2.6. Bilişsel İşlevler

Biliş (*cognition*), birçok zihinsel yapı, süreç ve işlevin bir araya gelerek oluşturduğu bir sisteme karşılık gelmektedir (119).

2.6.1. Bellek

Bellek süreçleri Parkin ve arkadaşları tarafından 1993'de 'çoklu depo modeli' (*multistore model*) ile açıklanmaya çalışılmıştır.

1.Duyusal kayıt aşaması: Uyarıcının içerdiği bilgi, sistemden içeri girer ve kaydedilir, bu kayıt işlemine 'duyusal kayıt' (*sensory register*) adı verilmektedir. Duyusal kayıt duyu organları tarafından iletilen bilgilere dayanmaktadır. Bilgi, duyusal kayıta imgesel ya da sessel olarak kayıt edilmekte ve oldukça kısa süre için kalmaktadır. Bilgi, duyusal kayıta kalma süresi uzadıkça, göreceli olarak silinmeye ya da çürümeye (*decay*) başlamaktadır (120,121).

2.Örüntü Algılama Aşaması: Uyarıcının fiziksel özelliklerinden bir nesne oluşturulmasına, uyarıcıların bir nesne olarak tanımlanmasına ilişkin işlemleri içerir. Duyusal kayıttaki bilgi, bir sonraki sırada yer alan depo olan kısa süreli belleğe

(KSB) ulaşmadan hemen önce, duyuşal kayıttta yer alan bilgi ile uzun süreli bellek arasında kurulan ilişki sonucu algılama (*perception*) gerçekleşmektedir (122). Bu aşamaya ‘örüntü tanıma’ (*pattern recognition*) adı verilmektedir. Örüntü tanıma uyarıcının kodlanması ve sistemdeki diğer evre olan KSB’e geçişin bir önkoşulu olarak tanımlanabilir. Bu işlemler çoğunlukla bilinç öncesindedir, bu nedenle birey nesneyi otomatik olarak algılamış olur (123).

3.Kısa Süreli Bellek (KSB):Uyarıcıya verilecek tepkinin içermesi gereken bilgiye ait kontrol işlemlerini yerine getirmektedir. KSB’te bilgi 2-20 saniye için kalmakta, eğer bu süre içinde tekrar edilmezse unutulmakta, tekrar edilerek pekiştirilirse öğrenilmekte ve kalıcı bir bilgi formu olarak uzun süreli bellekte depolanmaktadır (123). Bu nedenle tekrarlama faaliyeti (*rehearsal*), KSB açısından yeni bir evreye geçişin sağlanması nedeniyle önemli olmaktadır.

Çalışma belleği kısa süreli belleğin bir işlevidir; kapasitesi oldukça sınırlıdır ve ancak 6-7 kadar bilgiyi saklayabilir (123). Çalışma belleği, bilgilerin kısa süre tutulduğu ve adaptif amaçla hemen işlendiği belleği kapsamaktadır. “Primer”, “yakın (*immediate*)” veya “kısa süreli” bellek olarak da bilinen çalışma belleği gerek duyulduğunda bilgilerin akılda tutulduğu ve uzun süreli depolama için işleme sokmak üzere transfer edildiği veya atıldığı işlemlerin toplamıdır. Bu çalışma belleği bilgisi uzamsal (*spatial*) veya sözel olabilir. Yapılan çalışmalarda çalışma belleği kullanımı sırasında prefrontal kortekste bir grup nöronun devamlı surette ateşlendiği görülmektedir. Çalışma belleğinde tutulan bilgiye gereksinim ortadan kalktığında ateşlenmiş olan nöronların söndüğü görülmektedir. Yürütücü işlevlerin gerçekleşmesi için aynı anda çok sayıda bilginin zihne çağırılması ve zihinde tutulması gerekmektedir. Bu nedenle çalışma belleği yürütücü işlevlerin gerçekleşmesi için son derece önemlidir. Çalışma belleğindeki bilgi, işlendikten kısa süre unutulur, bu da gün içerisinde kişilerin maruz kaldığı bilgiler dikkate alındığında, unutmanın adaptif bir işlevi olduğunu göstermektedir (124,125).

4.Uzun süreli bellek (USB): Öğrenilmiş bilgiyi içinde bulunduran ve James’in ikincil bellek olarak adlandırdığı depodur. Bazı yazarlar ise uzun süreli belleği (USB)’i öğrenme olarak da adlandırmaktadırlar. Uzun süreli belleğin işlevleri arasında problem çözme, olayları hatırlama, soyutlama, düşünme faaliyetleri yer almaktadır. Belleğin bu evresinde, sisteme giren uyarıcının özellikleri, ilgili oldukları örüntülerin

soyut sunumlarıyla eşlenmektedir. USB bilgileri özümseyerek kodlama (*encode*) işlevi görür .USB'nin kapasitesi çok büyük, bilgilerin kalım süresi kuramsal olarak daimidir (126).

Depolanan bilgi (USB)'in bilinçlilik düzeyi esas alındığında açık ve örtük bellek olmak üzere iki bileşeni vardır (127).

1. Açık bellek (*Explicit, ifade edilen, declarative*), bilinçli olarak hatırlanan ve kelimelere dökülen yaşanan ve kaydedilen olaylar veya zihinsel süreçlerdir.

2. Örtük bellek (*Implicit , ifade edilemeyen, nondeclarative*); geçmiş yaşantıların bilinçdışı süreçle ilişkili olarak farkında olmadan hatırlanmasından sorumlu hipotetik bellek türü olarak adlandırılmaktadır. Uygun koşullar oluştuğunda, birey farkına varmadan kayıt yapar. Örtük bellek aracılığıyla, bireyin farkındalığı dışında oluşan otomatik davranımlar, o çok değerli dikkat ve bilinçlilik sistemini, yeni ve iyi bilinmeyen olaylarla uğraşması için serbest bırakır (128-130).

Belleğin, içeriği esas alındığında semantik (anlamsal) ve epizodik (olaysal) olmak üzere iki bileşeni vardır. Her iki bellek türü de, bilgiyi uzun süre muhafaza etmekte ve açık bellek içinde yer almaktadır. Bununla beraber depolanan bilgilerin niteliği farklıdır (126).

1.Semantik bellek (Anlamsal bellek): Zaman ve mekandan bağımsız olarak bilginin kodlanmasını yansıtır, ayrıca dili kullanırken gereksindiğimiz bütün bilgileri de kapsamaktadır. Semantik bellekte, sadece kelime ya da semboller değil, kelimenin temelindeki anlamsal, soyut bilgi de depolanmaktadır (120). Uzun süreli belleğin kurallar, genellemeler, kavramlar, problem çözme becerileri gibi genel bilgilerin yer aldığı bölümdür. Anlamsal bellekte bilgi önerme ağları (*propositional networks*) ve şemalar biçiminde depolanır. Önerme, doğru ya da yanlış olduğuna karar verilebilecek bilginin en küçük parçasıdır. Önerme ağı ise bilgi birimleri setidir. Semantik bellekteki bozukluklar frontal lob ve lateral temporal korteksin bazı bölgelerindeki lezyonlara bağlı olarak gelişiyor görünmektedir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları kelime listesi öğrenme sırasında medial temporal lobun, anlamsal bellek sisteminin kullanımı sırasında ise lateral temporal korteksin aktive olduğunu göstermiştir (131,132).

2. Epizodik bellek (Olaysal-anısal-otobiyografik bellek) : Çevresel ve kişisel olaylarla ilgili bellektir. Epizodik bellek, semantik belleğin tersine, olayların içerdiği bilginin zamansal olarak kodlanmasını üstlenmiştir (120). Belirli bir zaman, yer ve olaylarla ilgilidir. Gün içerisinde neler olduğunu, planlanan şeylerin tamamlanıp tamamlanmadığının hatırlanması örneğin; yemekte yediklerimiz, özel bir günde giydiğimiz giysi, yaptığımız gezi epizodik bellektedir. Yaşamımızda başımızdan geçen tüm olaylar, şakalar, dedikodular epizodik bellekte tutulur (132). Anılar güç sarf edilmeden öğrenilir. Fakat anıların birbirine karışma eğilimi vardır. Bu nedenle, bilgiyi geri getirmede zorluk çekilir. Ancak, önemli ve travmatik olaylar ayrıntılı hatırlanır. Bunun yanı sıra olağan ve sürekli yinelenen olayların anımsanması zordur, çünkü yeni olaylar öncekini bozabilir. Medial temporal lob, diensefalon, hipokampus ve ilgili orta hat yapılarındaki lezyonlar epizodik ve açık bellek sistemlerinde (*episodic and declarative memory systems*) belirgin bozukluklara yol açmaktadır, frontal lob lezyonları ise bu tip bozukluklarla daha az ilişkilidir (133).

2.6.2. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler kavramsallaştırma, yineleme, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenme gibi soyutlama yeteneğine ilişkin alt yetenek alanlarını (134-136); ayrıca akıl yürütme, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye (*interference*) karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (*response inhibition*) yapabilmeyi içerir (137). Yürütücü işlevler, algılamadan sonra ve davranıştan önce mutlaka gerçekleşiyor olmalıdır (138).

Yürütücü olarak değerlendirilen bir diğer alan da bazı sözel beceri ödevleridir. Özellikle sözel akıcılık (*verbal fluency*), semantik ve fonolojik ihtiyaca göre sözel yanıt oluşturma sıklıkla yürütücü işlev olarak değerlendirilir. Geçmişte bu tip işlevler “frontal lob işlevleri” olarak bilinirdi. Bununla birlikte yürütücü işlevlerle frontal lob işlevlerinin tam olarak aynı şey olmadığını düşünmek için nedenler vardır. Yürütücü yapıda olmayan bazı frontal lob işlevleri vardır ve yürütücü işlev testlerindeki performanstan sadece frontal lobun sorumlu olmadığını gösteren bazı bulgular vardır. Yürütücü işlev ödevlerinin frontal lobla ilişkili olduğunu gösteren iki ana fizyolojik bulgu alanı vardır. Bunlardan ilki bu testlerin uygulanması sırasında frontal lobun aktive olması (139), ikincisi ise lokalize lezyonlarla yürütücü işlev

testlerinde performansın düşmesidir (140). Ek olarak beynin diğer alanlarındaki lezyonlar da klasik yürütücü işlev testlerinde performans düşüklüğüne yol açmaktadır (141). Yönetici işlevlerin sayısallaştırabilmesi ve özelliklerine ayrıştırılabilmesi, bunun da ötesinde, zihin hakkında bilinenlerin beyin temelinde, beyin hakkında bilinenlerin zihin temelinde incelenmesi nöropsikolojik testlerin kullanımını ile mümkündür (138).

2.6.3. Dikkat

Dikkat, bilgi-işleme süreci ile ilgili kapasitenin genel sınırlılığını ifade etmektedir. Bu sınırlılık ya da kapasite, bilginin kaynağını araştırırken değişim göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, söz konusu sınırlılık filtre işlevi görmektedir. Çünkü sistemde duyuların yarattığı sürekli bir bilgi akışı mevcuttur. Bu nedenle, sistem açısından kritik olan ve olmayan bilgiler analiz edilmekte bunlardan bazıları filtrelerden geçmekte, büyük bir kısmı ise filtrelerde takılmaktadır. Dikkat, bir uyarıcı sınıfının diğerlerine oranla daha iyi algılanabilmesi için, uyarıcıya ait uyarılma eşiğinin seçici ve dereceli bir şekilde azaltılmasına ilişkin faaliyeti yansıtmaktadır.

Dikkatin üç bileşeni olduğu ifade edilmektedir. Bu bileşenler yönelim tepkisi (*orienting response*), odaklanma (*focus*) ve dikkatin sürdürülmesi (*sustain*)'dir. Yönelim tepkisi, evrimsel olarak hemen bütün canlılarda ilkelden karmaşığa doğru örgütlenmiş bir tepkiyi ifade eder. Yani, bir olayın ateşlediği bilginin, organizma ya da sistem tarafından değerlendirmeye alınmasındaki başlangıç basamağıdır. Dolayısıyla yönelim tepkisi, bazı uyarılma eşiklerinin üzerinde ortaya çıkan farklı ya da alışılmadık (*unfamiliar*) bir değer araştırılması sürecine karşılık gelmektedir (142). Odaklanmış ya da seçici dikkat terimi ise genel anlamıyla, bir uyarıcının ayırdedici özelliklerinin farkına varılması karşılığında kullanılmaktadır. Sınırlı bir kapasiteye sahip olan dikkat fenomeninde, sistem eğer uyarıcının o andaki kritik özelliklerinin seçilip alınması süreciyle meşgul ise, organizmanın o uyarıcı boyutları için seçici davrandığı söylenebilir. Diğer bir deyişle, seçici dikkat sırasında uyarıcının ayırdedici olmayan özellikleri uyarılma eşiğini aşmamaktadır. Sistem sürecinde, sürdürülen dikkat ya da canlılık (*vigilance*) ise, yapılan bir faaliyetin icrası esnasında, görevin ya da faaliyetin gerektirdiği kapasite miktarının, organizma tarafından tayin edilmesi ve dikkatliliğin sürdürülmesidir (126).

Klatzky'e (1980) göre, sistem sürecinde sınırlı kapasite ve dikkatin nereden kaynaklandığı sorusu, kısa süreli "çalışan bellek" (*working memory*) fenomeninin doğasının anlaşılmasını gerekli kılmaktadır (120). Diğer bir deyişle, dikkatin ilişkili olduğu süreçler "kontrol süreçleri" olarak bilinmekte ve "çalışan" kısa süreli bellekte yer almaktadırlar. Bu türden etkiler, algısal tanıma ve araştırma faaliyetini meydana getirerek, bilginin kısa süreli belleğe girişini sağlamaktadırlar. Sınırlı kapasite kavramının temel sayılması, dikkatin ve buna bağlı süreçlerin sistemde yer alan diğer otomatik süreçlerden ayrı bir fenomen olarak değerlendirilmesi gerektiği yönünde olmaktadır. Bununla birlikte, uyarıcıya gösterilen duyuşsal tepkideki otomatiklik, kritik bir noktadan sonra, ortadan kalkar ve yerini sistemin sınırlı kapasiteye sahip oluşuna ilişkin "seçici dikkat" e bırakır. Böyle bir durumda ise artık "dikkat" ve dikkatin gerektirdiği süreçler (*attention-demanding process*), organizmanın davranış örüntüsünü belirleyecektir. Dikkat, kısa süreli bellekte depolanan bilginin değişime uğramasında önemli bir işleve sahip olduğu için, "kontrol süreci" olarak da adlandırılmaktadır. Dolayısıyla, bilişsel faaliyet açısından değerlendirildiğinde, dikkat ve bellek fonksiyonları birbirleriyle işlevsel yönden oldukça güçlü ilişkiler içindedirler (120,143,144).

2.7. İki Uçlu Bozukluk Tanılı Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar

2.7.1. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda Bellek

İUDB olan hastalarda bellek bozuklukları en sık rastlanan bilişsel bozukluk çeşididir. Hastaların ötimik, depresif ve hipomanik duygudurumda sözel bellek testlerinde düşük performans gösterdikleri saptanmış olup, özellikle depresif ve hipomanik hastalarda tanıma (*recognition*) fonksiyonlarının yetersiz olduğu rapor edilmiştir (13,16,25,26,145). İUDB'da sözel bellek bozukluklarının sadece depresif döneme özgü olduğu ile ilgili çalışmaların yanında aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (13,25,26,33,36,146). Ayrıca İUDB'da sözel bellek bozukluklarının yanında görsel bellek bozukluğu da bildirilmektedir (43).

2.7.2. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda Yürütücü İşlevler

İUDB'un iyilik döneminde bilişsel bozukluk belirtilerinden bir diğeri yürütücü işlevlerdeki bozukluktur. İUDB'da bilişsel esneklik (*cognitive flexibility*) (40,147), otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, planlama gibi frontal

lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli yürütücü işlevlerde bozukluklar bildirilmiştir (148,149,44). Dixon ve ark. (2004), yürütücü fonksiyonlardaki bozuklukların manik, depresif, ötimik hastalarda ortak bir patern olduğunu saptamışlardır (151). Martinez Aran ve ark., çalışmalarında, İUDB tanılı 30 depresif, 34 manik veya hipomanik, 44 ötimik hasta 30 kontrolle karşılaştırmıştır. Depresyon dönemindeki hastaların sözel belleklerinin diğer iki gruba göre daha kötü olması dışında, her üç gruptaki hastaların klinik durumdan bağımsız olarak sözel bellek ve yürütücü fonksiyonları açısından kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdiklerini saptamışlardır (25).

2.7.3. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda Dikkat

Yaygın görüş İUDB’da seçici dikkat bozukluğundan ziyade sürdürülebilir dikkat bozukluğunun olduğu ile ilişkilidir (146,150). Literatürde sürdürülebilir dikkat değerlendirildiğinde ötimik dönemde de devam eden bozukluklar tespit edilmiştir (32,34,150). Clark ve ark. (2002) ötimik dönemdeki en belirgin bilişsel bozukluğun sürdürülebilir dikkat bozukluğu olduğunu göstermişlerdir (32).

2.7.4. Manik Dönemin Bilişsel Bozukluklara Etkisi

Dixon ve ark. (2004), İUDB’da yürütücü fonksiyonlardaki bozukluğunun manik hastalarda depresif ve ötimik hastalara göre daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir (151). Bunun yanında Fleck ve ark. (2003), manik hastalarda görülen sözel bellek bozukluğunun ötimik hastalarda görülene benzer olduğunu, ancak tanıma fonksiyonunun manik hastalarda daha fazla bozulduğunu saptamışlardır (41). Bazı çalışmalarda ise hastaların manik ve ötimik dönemleri arasında performans farkı saptanmamıştır (24). Göz önüne alınması gereken bir etkende, hastaların manik dönem bulgularının en şiddetli olduğunda çalışmalara alınamamasıdır; bu nedenle gerçekte manik dönemde bilişsel bozukluklar bildirilenden daha şiddetli olabilir (152).

2.7.5. Manik Dönem Sayısının Bilişsel Bozukluklara Etkisi

Yaşam boyu manik dönem sayısı ile bilişsel fonksiyonlar arasında negatif ilişki rapor eden çalışmalarda, manik dönemlerin tutarlı bir şekilde sözel bellek ve yürütücü fonksiyon testlerinde bozulma ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (25,32-

34,36,42,43). Bu çalışmalarda tespit edilen en tutarlı ortak bulgu manik dönem sayısı ve sözel bellek arasındaki negatif ilişkidir. Thompson ve ark. (2005)'nin çalışması beklenmedik bir şekilde manik dönem sayısı ile yürütücü fonksiyonlar arasında pozitif ilişki rapor etmişlerdir (44). Ayrıca manik dönem sayısı ile görsel bellek arasında anlamlı ilişkinin olduğunu rapor eden bir çalışma (43) ile bunun tersine manik dönem ile görsel mekansal bellek testlerinde anlamlı ilişki olmadığını savunan iki çalışma bulunmaktadır (16,39).

2.7.6. Depresif Dönemin Bilişsel Bozukluklara Etkisi

İUDB'un depresif döneminde belirgin bilişsel fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmektedir. Ancak bu bozukluğun ötimik hastalardan ne farkı olduğu yeterince çalışılmamıştır. İUDB'da ötimik dönemdeki hastalarda görülmeyip, depresyon dönemindeki hastalarda saptanan yürütücü fonksiyon (16, 146) ve dikkat bozukluğu (146) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Martinez-Aran ve ark. (2004)'nin çalışmasında ise depresif hastaların ötimik hastalardan farklı olmadığı bildirilmiştir (25). İUDB olan hastalarda depresyondaki bilişsel bozukluğun manide gözlenenenden daha hafif şiddette olduğu da bildirilmiştir. Manide depresyondan daha belirgin bir frontal işlev bozukluğu vardır (25,146). Ancak İUDB'da depresyon ve maniyle daha özgül ilişkili olan bilişsel belirtiler yeterince ortaya konamamıştır (152).

2.7.7. Depresif Dönem Sayısının Bilişsel Bozukluklara Etkisi

Depresif dönem sayısı ile bilişsel bozukluklar arasında düşük düzeyde anlamlı ilişkiler rapor edilmiştir (32,39,40,42-44). Nöropsikolojik literatürde sözel bellek (32, 42), görsel bellek (43) ve frontal yürütücü fonksiyonlar (32,40,44) ile depresif dönem sayısı arasında ilişki gösterilmiştir.

2.7.8. Toplam Dönem Sayısının Bilişsel Bozukluklara Etkisi

İUDB'da çok sayıda hastalık dönemi yaşayan hastalarda, bilişsel bozuklukların daha şiddetli olduğu gösteren bulgular vardır (148). El Badri ve ark.'ı (2001), toplam dönem sayısının yürütücü fonksiyonlar ve görsel bellek fonksiyonları ile negatif ilişkili olduğunu bulmuştur (38). Tersine toplam dönemler ve herhangi bir nöropsikolojik ölçüm arasında anlamlı ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (37, 45). Ferrier ve ark.'nın çalışmasında ise son beş yıl içinde iki major duygudurum

döneminden daha fazla dönemi olmayan hastaları iyi gidişatlı ve son iki yıl içinde en az üç major duygudurum dönemi olan hastaları kötü gidişatlı olarak ele almış ve iyi-kötü gidişli hastalar arasında nöropsikolojik test performansı arasında farklılık olmadığını saptanmıştır (13).

2.7.9. Başlangıç Yaşının Bilişsel Fonksiyonlara Etkisi

Hastalığın başlangıç yaşı ile bilişsel fonksiyonların ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak anlamlı bir ilişki rapor edilmemiştir (25,38,40,42-44). Bu çalışmalarda hastalığın başlangıç yaşı ile sözel öğrenme (26,40,42,44), sözel akıcılık (38,44), yürütücü fonksiyonlar (38,40,44) ve görsel bellek (38,42,44) arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

2.7.10. Hastalık Süresinin Bilişsel Fonksiyonlara Etkisi

İlk dönem sonrasında da ötimik hastalarda bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Kolar ve ark. (2006) hastalık başlangıcı 5 yıldan kısa olan ve en fazla 2 hastalık dönemi olan bir grupta, kontrol grubuna göre yürütücü fonksiyonlar ve dikkati sürdürmede çok belirgin bozulma bildirmişlerdir(153). Nehra ve ark. (2006) ötimik İUDB olan hastalarda tek dönem ve çok dönem yaşayan gruplar arasında bir fark bulmamıştır. Ancak, uzunlamasına çalışmalar olmadan bu konuda bir sonuca varmak olası gözükmemektedir (154). Birçok çalışma da, hastalık süresinin uzunluğunun İUDB’da bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Sözel bellek (25,32,33,42), yürütücü işlevler (23,32,44,155), psikomotor hız (23,25,150) gibi bilişsel fonksiyonlardaki bozukluklar, hastalık süresinin uzunluğu ile ilişkilidir.

2.7.11. Psikotik Belirtilerin Bilişsel Fonksiyonlara Etkisi

Psikoz öyküsünün bilişsel bulgularla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Martinez-Aran ve ark. (2004) sözel bellek bozukluğuyla psikoz öyküsü arasında ilişki saptamıştır (25). Glahn ve ark. (2006) ötimik ve semptomatik hastalardan oluşan karma bir grupta, çalışan bellek bozukluğu ile psikoz öyküsü arasında ilişki bulmuştur (156). Selva ve ark. (2007) ise yine ötimik ve semptomatik hastaları içeren ve küçük örneklemlerle bir çalışmada, psikoz öyküsünün bilişsel bulgular üzerine anlamlı bir etkisini bulmamıştır (157).

2.7.12. İUDB Tipinin Bilişsel Fonksiyonlara Etkisi

Çok az çalışma İUDB Tip I ve Tip II hastalarının bilişsel fonksiyonlarını karşılaştırmıştır. Torrent ve ark. (2006), 33 ötimik İUDB Tip II hastanın nöropsikolojik test performanslarını, 38 ötimik İUDB Tip I ve 35 sağlıklı kontrolle karşılaştırmıştır ve İUDB Tip II hastalarda Tip I hastalara göre daha hafif bilişsel bozukluk saptamışlardır. Bu çalışmada, İUDB Tip II hastalarında dikkat, psikomotor hız yetilerinde Tip I hastalarıyla eşit şiddette bozukluk saptanırken, sözel bellek ve Stroop Testinde Tip II hastalarının performansı Tip I hastalarından daha iyi, kontrol grubundan ise daha kötü olarak bildirilmiştir (23). Martinez-Aran ve ark. (2004) çalışmasında ise İUDB Tip I hastaların sözel bellek performansları İUDB Tip II hastalarından daha kötü bulunmuştur (25).

2.7.13. İlaç Kullanımının Bilişsel Fonksiyonlara Etkisi

İUDB olan hastaların çoğu, duygudurum dengeleyiciler, antidepresan, antipsikotik ve anksiyolitik ilaçlar ile tedavi edilmektedir ve bu ilaçların kombine kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi tartışma konusudur (145,148). Bazı bilişsel bozuklukların aşırı ilaç kullanımına bağlı gelişebildiği ile ilgili anektodal veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar lityumun bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösterse de (158), bu bulguları desteklemeyen ve lityumun uzun dönemde bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır (159,81). Antikonvülzanların İUDB’da bilişsel fonksiyonlara etkisi daha az çalışılmıştır. Valproik asidin ılımlı dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisi olmadığı düşünülmektedir (81). Bir çalışma lityum, karbamazepin, okskarbazepin, valproik asit, lamotrijin ve topiramet kullanan hastaların bilişsel fonksiyonlarını karşılaştırmıştır (160). Bu çalışmanın sonuçlarına göre okskarbazepin ve lamotrijinin en az, topirametin en fazla bilişsel yan etkisi vardı. Lityum ise orta derecede bilişsel bozukluk ile ilişkiliydi. Ayrıca antipsikotik kullanan hastaların bilişsel bozukluklarının daha fazla olduğu ifade edilmekte, antipsikotik ilaç kullanımının hastalardaki bilişsel bozuklukları tek başına açıklayamayacağı düşünülmektedir (161). İlaç kullanmayan hastaların bilişsel fonksiyonlarının ilaç kullananlardan farklı olmadığını tespit eden çalışmalar da mevcuttur (42, 162).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Örnekleme

1 Şubat 2009- 1 Şubat 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı İUDB birimine ardı sıra başvuran ve DSM-IV-TR'e göre İUDB tanısı almış olan,18-65 yaş arasındaki 81 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza alınan İUDB tanılı hastaların 31'i depresyon, 26'sı eşikaltı depresyon ve 24'ü ötimi döneminde bulunmakta idi. Bu üç grubun nöropsikolojik test performansı birbiriyle ve 50 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Mani dönemindeki hastalar nöropsikolojik test bataryasının uygulama zorlukları nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi .

Kontrol grubu, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından benzer özellikler gösteren 50 gönüllüden oluşmakta idi. Bu gruba alınan kişilerde daha önce psikiyatrik bir hastalık tanısı ile tedavi görmemiş olmaları ve birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu ve psikotik bozukluk öyküsünün olmaması koşulu arandı.

Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- 1-18 –65 yaş arasında olmak
- 2-Çalışmaya katıldığına dair bilgilendirilmiş olmak ve yazılı onay vermek.
- 3-DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre İUDB tanısı almış olmak.

Hasta Grubunun Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. Eğitim süresinin 5 yılın altında olması
2. Anlamlı iletişim kuramayacak şekilde zeka geriliğinin olması
3. 18 yaş altı ve 65 yaş üstünde olma
- 4.Demens ve diğer organik mental bozuklukların olması
- 5.Nörolojik bozukluğunun olması
- 6.Kafa Travması öyküsü olması
- 7.Son 1 yıl içinde EKT öyküsü bulunması
- 8.Alkol veya madde bağımlılığı öyküsünün olması
- 9.Psikotik özelliklerin varlığı.

3.2.Yöntem

Klinik ve psikososyal değerlendirme amacıyla klinik görüşmeyi yapan hekim tarafından Sosyo-Demografik Veri Formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, Yaşam Kalitesi Ölçeği-Kısa Form-36, Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği uygulandı. Nöropsikolojik değerlendirme amacıyla denetimli eğitimden geçmiş klinik psikologlar tarafından hastalara nöropsikolojik literatürde sık kullanılan testler (Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Rey Sözel İşitsel Öğrenme Testi, Rey Karmaşık Figür Testi, İşaretleme Testi) uygulandı. Nöropsikolojik testlerin uygulanması klinik durumla ilişkili olarak yaklaşık 2-2,5 saat sürdü.

Depresyon grubuna dahil etmek için DSM- IV-TR (SCID)' e göre İUDB depresyon dönemi tanı kriterlerini (163) karşılaması ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Skoru ≥ 16 olması koşulları arandı. Ötimik gruba dahil etmek için, İUDB Tip I veya II için DSM-IV-TR (SCID) tanı kriterlerini karşılaması, en az 2 aylık remisyon, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Skorunu ≤ 5 olması; Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin ≤ 5 olması koşulları arandı. Eşikaltı depresyon grubuna ise, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skoru 5-15 arasında olan hastalar dahil edildi. Bu grup, ötimik olmasına (HAMD: 0-7) rağmen kontrol grubuna göre daha fazla depresif belirti sergileyen hastaları ve hafif depresyon (HAMD:8-15) olarak değerlendirilen, ancak literatürde İUDB'da depresyon hasta gruplarına dahil edilmeyen hastaları içermektedir.

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komitesinin 4.12.2008 tarih ve 5 nolu kararı ile etik kurul onayı ve çalışmaya dahil edilen tüm kişilerden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyo-Demografik Veri Formu

Çalışmacı tarafından geliştirilen formda bireyin yaşı, cinsiyeti, eğitimi, el dominansı, hastalık süresi, ilk hastalık yaşı, hastaneye yatış sayısı, geçirilen manik dönem sayısı, geçirilen depresif dönem sayısı, geçirilen karma dönem sayısı, geçirilen toplam dönem sayısı, İUDB tipi, özkıyım öyküsü, psikotik bulgu öyküsü,

birinci dereceden akrabalarında İUDB öyküsü, kullanılan ilaçları içeren sorular bulunmakta idi (Bkz.EK 1).

3.3.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)

Depresyonun değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçek Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)'dir (164). Depresyon şiddetini ölçmek amacıyla kullanılır. Orjinal ölçek 17 maddelidir. HAMD'nin en sık olarak kullanılan 17 maddeli formu dışında bulunan diğer formları da zaman zaman kullanımda kendine yer bulmaktadır. Somatik yakınmaları daha ön planda değerlendirmeye eğilimlidir. Her item için 0–4 arası puanlar verilir. En yüksek puan 53'tür. Ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (164,165) (Bkz. EK 2).

3.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)

Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik olarak 1970'li yıllardan itibaren geliştirilmeye başlanmış olan birçok ölçek içinde, günümüzde klinik araştırmalarda en yaygın olarak kullanılanı Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)'dir. YMRS, 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi ölçen bir derecelendirme ölçeğidir. YMRS'nin ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Karadağ ve ark. tarafından yapılmıştır (166) (Bkz. EK 3).

3.3.4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

En eski ve en yaygın kullanılan psikiyatrik değerlendirme aracı olduğu söylenebilir. Özellikle psikotik bozukluklarda depresif, psikotik ve negatif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılır.Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup, 18 maddeden oluşur. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendrom, 30 ya da daha üzeri majör sendromu ifade eder. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Soykan (1989) tarafından yapılmıştır (167) (Bkz. EK 4).

3.3.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD)

Tek bir ölçü kullanarak, genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı bir ölçektir. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeğiyle sadece

psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevsellik derecelendirilirken, fiziksel ya da çevresel kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmaları değerlendirilememektedir. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki veya geçmişteki bir dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek kişinin işlevselliğinin derecelendirilmesi ile yapılır (6) (Bkz. EK 5).

3.3.6. Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği (SUKDÖ)

Sosyal Uyum Kendini Değerlendirme Ölçeği (SUKDÖ) (*Social Adaptation Self-evaluation Scale*), her yaştaki depresyon hastasından klinik araştırma amaçlı olarak sosyal işlevsellik düzeyini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. SUKDÖ, 21-maddeli bir kendini-değerlendirme ölçeğidir ve sosyal işlevselliğin dört ana alanını (iş, boş vakit, aile ve çevreyi düzene koyma ve onunla baş etme yeteneği) sorgulamaktadır. 21 maddeden oluşan ölçeğin, 1. ve 2. Maddelerinden biri meslek durumuna göre doldurulur ve her kişi toplam 0-3 aralığında değerlendirilen 20 maddeye cevap verir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam değere ulaşılır. Ölçeğin puan aralığı 0-60 arasındadır. Kişinin normal bir sosyal işlevselliğe sahip olması için en az 35 puan alması gerekli görülmektedir. Kişinin 25 puanın altında bir puan alması durumunda, sosyal işlevselliğinde sorun olduğu düşünülmektedir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akkaya ve ark. (2008) tarafından yapılmıştır (168) (Bkz. EK 6).

3.3.7. Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (SF-36)

Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Bu ölçek bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Sekiz farklı alanın ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır. Bu alanlar fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, enerji, ağrı ve sağlığın genel algılanmasıdır. Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında puanlarla değerlendirir, 0 kötü sağlık durumunu, 100 iyi sağlık durumunu gösterir (169). Koçyiğit ve ark. tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (170). (Bkz. EK 7).

3.3.8.Bilişsel profili değerlendirmede kullanılan Nöropsikolojik Testler

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

İlk şekli Berg tarafından 1948’de geliştirilmiş, teste son şeklini Heaton 1981’de vermiştir. Heaton ve ark. tarafından 1993’te WCST’nin geliştirilmiş ve genişletilmiş yeni el kitabı hazırlanmıştır. WCST'nin BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışması yapılmıştır (171,172).

4 adet uyarıcı kart ve 64’er tepki kartının olduğu 2 kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk ve miktarda şekiller bulunmaktadır. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız veya üçgen; şekillerin miktarı bir, iki, üç veya dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi veya sarıdır. Dört uyarıcı kart ile tepki kartlarından belli bir kategoride eşleştirme yapabilme ilkesine göre uygulanan bu testte kişiye her tepki sonrası yaptığı eşlemenin “doğru” veya “yanlış” olduğu belirtilmekte ve 10 doğru yanıt bir kategoriyi oluşturmaktadır. Bir kategori oluşturduktan sonra kişiye belirtilmeden eşleme kategorisi değiştirilmektedir. Kişi 6 kategori oluşturana veya tüm kartlar bitene kadar test sürdürülmektedir. WCST’de denekler tepkilerini motor olarak, yani hareketleriyle vermektedir. Bu tepkileri test uygulayıcısı, standart kayıt formunu kullanarak kaydetmektedir. WCST’nin sağlıklı kişilerde uygulama süresi yaklaşık 20 dakikadır. Test , bireysel olarak ve denetimli eğitimden geçmiş test uygulayıcıları tarafından verilmektedir.

WCST’de hesaplanan puanlar şunlardır:

WCST 1:Toplam cevap sayısı (WCST2 ve WCST3 toplamından oluşmaktadır)

WCST 2:Toplam yanlış sayısı

WCST 3:Toplam doğru sayısı

WCST 4:Tamamlanan kategori sayısı (Art arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir)

WCST 5:Perseveratif tepki sayısı (Ardışık 10 doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamından oluşmaktadır)

WCST 6:Perseveratif hata sayısı (Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanlarıdır)

WCST 7:Perseveratif olmayan hata sayısı (Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılarak elde edilmektedir)

WCST 8:Perseveratif hata yüzdesi (Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması, perseveratif hata yüzdesini vermektedir)

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

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

WCST 11:Kavramsal düzey tepki yüzdesi (Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100'le çarpılması ile elde edilmektedir)

WCST 12:Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı (Deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır)

WCST 13:Öğrenmeyi öğrenme puanı (En az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır) (172).

Literatürde en sık bildirilen WCST puanları, tamamlanan kategori sayısı ve perseverasyon sayısı ve perseveratif hata sayısıdır (23,25,27,34,146,178). Çalışmamızda literatürde sık kullanılan tamamlanan kategori sayısı (WCST4), perseverasyon sayısı (WCST5) ve perseveratif hata sayısı (WCST6) puanlarını kullandık.

WCST , özellik belirleme (kritik özelliklerin ayırt edilmesi; bir uyarıcılar dizisindeki ortak özelliklerin çıkarılması, sınıflanması ve bellekte kavramsal olarak özümşenerek kodlanması), perseverasyon (yanlış olduğu yönünde verilen geri bildirimle rağmen önceki tepki eğilimini sürdürmede ısrar etme), çalışma belleği, yönetici işlevler, kavramsallaştırma (bir kavramı temsil eden özelliklerin

soyutlanması), soyut düşünme (mantık kuralları çerçevesinde düşünme, problem çözme ve sonuçlara varma), dikkat gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir. Bir frontal lob testi olarak kullanılan WCST, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir. Soyutlama yeteneğini ve bu yeteneğin çeşitli yönlerini betimleyen bu test frontal lob hastalarına çok duyarlı az sayıdaki testten biridir (172) (Bkz. EK 8).

Stroop Testi

Bu test ilk olarak Stroop tarafından 1935’de deneysel görev olarak geliştirilmiş, daha sonra çeşitli Stroop testlerine temel oluşturmuştur. Türk toplumu için uyarlama çalışmaları ve uygulamanın standardizasyonu BİLNOT Bataryası kapsamında yapılmıştır (171,172).

Stroop Testi, siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu birinci kartın okunduğu birinci bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu ikinci kartın okunduğu ikinci bölüm; farklı renklerde basılmış dairelerin bulunduğu ve renklerinin söylendiği üçüncü bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu dördüncü karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği dördüncü bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu ikinci karttaki kelimelerin renginin söylendiği beşinci bölüm olmak üzere beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Stroop Testinin Türk Formunun sağlıklı deneklerde uygulama süresi yaklaşık 10 dakikadır. Her bölüm için tamamlama süresi, tepkilerdeki hatalar ve kendiliğinden yaptığı düzeltmeler olmak üzere üçer puandan oluşan on beş puan hesaplanmaktadır (172). Çalışmamızda Stroop Testi’nin interferans puanı (5.bölüm için süre puanı) kullanılmıştır.

Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmekte, Stroop bozucu etkisi (*interference*) olarak bilinen olay ise, renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Stroop etkisi, rengi söylemeye odaklanan bireyde aynı zamanda renk ismini okuma eğiliminin de bulunmasından kaynaklanmaktadır. Bu eğilime rağmen renk söyleyebilme, bilişsel esnekliği, algısal kurulumu, dikkat ve davranışı kaydırabilme yeteneklerini gerektirmektedir (173).

Günümüzde Stroop testinin, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır (174) (Bkz. EK 9).

İşaretleme Testi (Cancellation Test, İT)

İşaretleme Testi (*İT;Cancellation Test*) Weintraub ve Mesulam tarafından 1985'te geliştirilmiştir. BİLNOT Bataryasında standardizasyonu yapılmış olan İT'nin Türk Formunun, orjinaline benzer özellikleri ölçtüğü gösterilmiştir (172,175).

İT'nin A4 büyüklüğündeki kağıtlar üzerine düzenlenmiş dört alt testi vardır. Hastanın görevi, sıralı ya da gelişigüzel yayılmış harfler ya da şekiller arasından hedef harfi ya da hedef şekli işaretlemektir. Toplam 60 adet hedef uyarıcı vardır ve ilgili formun her dörtte birlik kısmında 15'er tane olacak şekilde dağılmıştır. Deneğin işaretlerken izlediği yolu sonradan görebilmek için renkli kalemler kullanılır, denek her 10 harfi ya da şekli işaretledikten sonra kendisine değişik renkte bir kalem verilir. İT'nin sağlıklı deneklerde uygulama süresi yaklaşık 20 dakikadır. Bilişsel Potansiyeller İçin Nöropsikolojik Test Bataryası (BİLNOT Bataryası) kapsamında yer alan İT'nde her bir alt test için işaretlenen hedef sayısı, atlanan hedef sayısı, işaretlenen yanlış harf/işaret sayısı, toplam hata sayısı ve tarama süresi olmak üzere beş ayrı puan hesaplanmaktadır. Ayrıca testin kayıt formuna deneğin işaretlemeyi hangi eliyle yürüttüğü, taramaya nereden başladığı, taramanın yönü ve organizasyonu da kayıt edilmektedir (172). İT'nde genel olarak atlanan hedef sayısı (*omission errors*) ve her bir bölüm için tarama süresi puanları kullanılmaktadır (176,177). Çalışmamızda da her dört alt test için saniye cinsinden tarama süresi puanları kullanılmıştır.

İT'inin temelde sürdürülebilir dikkat (*sustained attention /vigilance*) testi olduğu, görsel tarama, tepki hızı, aceleci tepkilerin aktivasyonu ve ketlenmesi gibi davranışları ölçtüğü kabul edilmektedir (126). Ayrıca görsel-motor hız ve uyumun da İT performansında etkili olduğu bildirilmektedir (176). İT'deki düşük performans, tek taraflı dikkatsizliğine, tepki değiştirme kusuruna, dikkatin mekansal dağılımdaki karışıklığa, tepki yavaşlamasına işaret eder. İT'nin sağ hemisfer ve bu hemisferdeki parietal lobla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir(172) (Bkz. EK 10).

Rey'in İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test, RİSÖT)

İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nin orijinal formu Rey tarafından 1940'da geliştirilmiş olup, daha sonra 1959'da testte Taylor tarafından bazı düzenlemeler yapılmıştır. Testin Türk toplumu için standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (179,180).

RİSÖT'de 4 ayrı kelime listesi bulunmaktadır (A,B,C,D LİSTELERİ). Klinikte asıl kullanılan ve İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nin Türk formunda da kullanılan A ve B listeleridir. Her listede 15 kelime vardır. Bu kelimelerin dilbilimsel olarak yapıları incelendiğinde anlamlı, somut, genellikle nesne isimleri oldukları, birbiriyle ilişkisiz oldukları, sık kullanılan kelimeler oldukları gözlenmektedir. RİSÖT'de 15 kelimedenden oluşan A listesi beş kere kişiye sunulur ve her listenin ardından kişinin hatırlayabildiği kelimeleri sıra gözetmeden serbestçe hatırlaması (*free recall*) istenir. B listesi 'bozucu liste' olarak adlandırılmaktadır. B listesinde yer alan 15 kelimenin, daha sonra kişinin tekrar hatırlayacağı A listesi üzerindeki hatırlamayı bozucu etkisi gözlenebilmektedir (126). B listesi bir kez okunduktan sonra A listesi tekrar okunmaksızın A listesindeki kelimelerin hatırlanması istenmektedir. Böylece akılda tutma performansı (*retention*) ölçülmektedir. Son denemeden 20 dakika sonra A listesi okunmaksızın A listesindeki kelimelerin tekrar hatırlanması istenmekte, bu aşamada da gecikmeli hatırlama (*delayed recall*) ölçülmektedir. Testin tanıma (*recognition*) bölümü Kelime listesi kullanılarak yapılmaktadır. Bu listelerde A ve B listesinde yer alan toplam 30 kelimeye anlamsal (*semantik*) ve sessel (*phonemic*) olarak benzeyen 20 farklı kelime yer almaktadır (126). Testin uygulama süresi yaklaşık olarak 20 dakikadır.

Testte beş hatırlama (A1-5), Karıştırma (B), Bozucu etki sonrası hatırlama (A6), Gecikmeli hatırlama (A7), Tanıma denemeleri yer almaktadır. Çalışmamızda literatürde RİSÖT'nin en sık kullanılan puanları olan, toplam serbest hatırlama puanı, bozucu etki sonrası hatırlama puanı, gecikmeli hatırlama puanı ve tanıma listesi-toplam hata puanını kullandık (37,44, 146,181).

RİSÖT, kişinin sözel bilgiyi kodlaması, birleştirmesi, saklaması ve geri çağırmasını araştırmada en yaygın kullanılan araçtır. Sözel öğrenme ve sözel belleği, geriye ve ileriye doğru bozucu etkiyi, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama

ve tanıma süreçlerini ölçmektedir (172). Testin hipokampüsteki ve temporal lobdaki hasarlara duyarlı olduğu gösterilmiştir (183). (Bkz. EK 11)

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (Serial Digit Learning Test, SDÖT)

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT), Zangwill tarafından 1943'de geliştirilmiştir. SDÖT'nin Türk Toplumunu için standardizasyonu yapılmıştır (172).

SDÖT'nin iki ayrı formu vardır. Bu formlardan biri sekiz adet, diğeri ise dokuz adet sayıdan oluşmaktadır. Her formda üç ayrı sayı dizisi seçeneği bulunmaktadır. Sekiz sayıdan oluşan dizilerin çocuklar ve klinik tanı gruplarında, dokuz sayıdan oluşan sayı dizilerinin ise sağlıklı yetişkinlerde uygulanması önerilmektedir. Ayrıca 65 yaş üstü veya en fazla lise eğitimi görmüş olan kişilere sekiz sayıdan oluşan dizilerin uygulanması önerilmektedir.

Test uygulayıcısı dizideki sayıları kişiye sesli olarak okumakta, kişi tepkisini, tüm diziyi sesli olarak tekrar etmek suretiyle vermektedir. Test uygulamasına, dizi iki kez üst üste tamamlanıncaya kadar veya 12. denemenin tümü tamamlayıncaya kadar devam edilir. SDÖT'nin sağlıklı kişilerde uygulama süresi 15 dakikadır (172).

SDÖT'de belirli bir sayı dizisinin iki kere arka arkaya doğru olarak söylenmesi için gerekli tekrar sayısı ölçülmektedir. SDÖT'te bellek söz konusudur; ancak SDÖT'ün ayırt edici özelliği, öğrenme yeteneğini de ölçüyor olmasıdır (172).

SDÖT mezial temporal alan, hipokampus ve diğer limbik sistem yapılarının hasarına duyarlıdır (126,184-186) (Bkz.EK 12).

Rey Karmaşık Figür Testi (Rey Complex Figure Test, RKFT) :

Rey Karmaşık Figür Testi (RKFT), ilk olarak André Rey tarafından 1941'de hazırlanmış, 1944'de Osterrieth tarafından geliştirilmiştir ve 1995'de Meyers ve Meyers tarafından teste tanıma uygulaması eklenmiştir. E.Varan ve ark. (2007) testin Türk yetişkin örnekleminde yaş, cinsiyet ve eğitim değişkenlerine göre normatif değerleri belirlenmiştir. Bu çalışmada RKFT'nin Türk toplumunda klinik uygulamalarda kullanımına olanaklı olduğu belirtilmektedir (187). Bununla beraber RKFT'nin Türk kültürüne standardizasyonu yapılmamıştır ve geniş yorum olanağına sahip bu testi ülkemizde kullanan bir araştırmaya da rastlanamamıştır (188).

RKFT, kopyalama, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama uygulamaları olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. 24 ayrıntıdan oluşan karmaşık şekil kişinin önüne konur ve kopyalaması istenir. Bu kopyalama ‘Kopyalama’ uygulamasından sonra hem karmaşık şekil, hem çizdiği kopya önünden kaldırılır, şeklin tekrar kopya edilmesi isteneceği konusunda uyarılmaz. Bu kez diğer boş kağıda aynı şekli aklında kaldığı kadarıyla yeniden çizmesi istenir. Bu ‘anlık hatırlama’ uygulamasıdır. Anlık hatırlama uygulamasından 30 dakika sonrasında aynı şeklin tekrar kopyalaması söylenir, bu üçüncü aşama da ‘gecikmeli hatırlama’ aşamasıdır. Çalışmamızda RKFT’nin kopyalama, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama puanları kullanılmıştır.

RKFT’nin, görsel-mekansal belleğin yanında görsel mekansal yapılandırma yeteneğini (*visuospatial constructional ability*) ve görsel bellek işlevini değerlendirdiği kabul edilir. Karmaşık bir şeklin çizimini içeren RKFT’deki performans aynı zamanda da planlama, düzenleme ve problem çözme yetenekleri de yansıtmaktadır (136). (Bkz. EK 13).

3.4. Verilerin Analizi

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 13.0 sürümü paket programı ile yapılmıştır. Depresyon, eşikaltı depresyon, ötimik dönemdeki İUDB tanılı hastalar ile kontrol grubununun klinik ve sosyodemografik değişkenler açısından karşılaştırması varyans analizi (ANOVA) ve ki-kare testleri kullanılarak yapılmıştır.

Nöropsikolojik testler açısından gruplar arasındaki farklar ANOVA ile test edilmiş, anlamlı etkiler bulunduğu Tukey Post Hoc, Dunn’s Testi veya minitab ile devam edilmiştir. Bazı klinik bulgular ve psikososyal fonksiyonlar ile nöropsikolojik test performansları arasındaki ilişki Pearson (ya da Spearman's Rho) korelasyonları ile değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

İUDB tanılı 81 hasta duygudurumlarına göre üç ayrı gruba ayrıldı. 31'i depresyon dönemi, 26'sı eşikaltı depresyon dönemi, 24'ü ötimik dönem içinde bulunan 81 hasta ve 50 gönüllü çalışmaya katıldı.

Depresyon grubunda ortalama yaş $37\pm 11,14$, eşikaltı depresyon grubunda ortalama yaş $40,38\pm 11,27$, ötimik grupta ortalama yaş $36,75\pm 8,56$, kontrol grubunda ortalama yaş $34,94\pm 10,34$ idi. Hastaların 56 (%69,1) tanesi kadın, 25 (%30,9) tanesi erkekti. Kontrol grubu ise 24 kadın (%48) ve 26 erkek (%52)'ten oluşuyordu. Depresyon grubunda 20 kadın (%24,7) ve 11 (%13,6)erkek, eşikaltı depresyon grubunda 19 (%23,5) kadın ve 7 (%8,6) erkek , ötimik grupta 17 (%21) kadın ve 7 (%8,6) erkek mevcuttu.Eğitim düzeyi depresyon grubunda $10,87\pm 3,80$, eşikaltı depresyon grubunda $9,96\pm 4,17$, ötimik grupta $10,33\pm 4,54$, kontrol grubunda $11,30\pm 3,85$ idi. İUDB tanılı hasta grubunda 80 (%98,76) , kontrol grubunda ise 40 (%80) kişinin sağ eli dominanttı.

Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastalar birbiri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, eğitim süreleri ve el dominansı açısından aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Depresyon, eşikaltı depresyon, ötimik hastalar ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E), Ötimik(Ö) Dönemdeki İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubunun (K) Demografik Özellikleri.

Demografik Özellikler	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		K (N =50)		ANNOVA
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	p
Yaş	37,00	11,14	40,38	11,27	36,75	8,56	34,94	10,34	p>0,05
Eğitim düzeyi (yıl)	10,87	3,80	9,96	4,17	10,33	4,54	11,30	3,85	p>0,05
	N	%	N	%	N	%	N	%	p
Cinsiyet									
Kadın	20	24,7	19	23,5	17	21,0	56	69,1	p>0,05
Erkek	11	13,6	7	8,6	7	8,6	25	30,9	p>0,05
El dominansı									
Sağ	31	38,3	25	30,9	24	29,6	80	98,8	p>0,05
Sol	0	0	1	1,2	0	0	1	1,2	p>0,05

İUDB başlangıç yaşı, depresyon grubunda $26,39 \pm 10,78$, eşikaltı depresyon grubunda $26,96 \pm 7,93$, ötimik grupta ise $25,58 \pm 7,30$ olarak saptandı. İlk İUDB tanısı alma yaşı açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hastalık süresi, depresyon dönemindeki hastalar için $10,47 \pm 8,08$, eşikaltı depresyon dönemindeki hastalar için $14,04 \pm 9,66$, ötimik hastalar için $10,12 \pm 6,65$ idi. Toplam hastalık süresi (yıl) açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hasta grupları arasında anlamlı yoktu ($p > 0,05$).

Depresyon dönemindeki hastaların ortalama depresyon süresi $7,55 \pm 10,17$ ay idi. Eşikaltı depresyon grubundaki hastaların en son major duygudurum döneminden sonra geçen süre $11,32 \pm 9,95$ ay ve ötimi grubundaki hastaların en son major duygudurum döneminden sonra geçen süre $19,46 \pm 20,73$ ay idi. Çalışmaya katılan depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların klinik özelliklerinin (başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresyon süresi, son ataktan sonra geçen süre) karşılaştırılması Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E), Ötimik(Ö) Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri.

Klinik Özellikler	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		ANNOVA p
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
Başlangıç yaşı	26,39	10,78	26,96	7,93	25,58	7,30	p>0,05
Hastalık süresi (yıl)	10,47	8,08	14,04	9,66	10,12	6,65	p>0,05
Mevcut depresyon süresi (ay)	7,55	10,17	-	-	-	-	
Son ataktan sonra geçen süre (ay)	-	-	11,32	9,95	19,46	20,73	

Manik dönem sayısı ve karma dönem sayısı açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar arasında anlamlı fark yokken ($p>0,05$); depresyon dönemi sayısı ($p<0,01$) ve toplam dönem sayısı açısından ($p<0,05$) anlamlı fark vardı. Depresyon dönemi sayısı depresyon dönemindeki hastalarda ötimik hastalara göre daha fazla idi. Toplam dönem sayısı ise eşikaltı depresyon hastalarında ötimik hastalara göre daha fazla idi. Hastaneye yatış sayıları açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmaya katılan depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların klinik özelliklerinin (geçirilen toplam dönem, manik dönem, depresif dönem, karma dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı) karşılaştırılması Tablo 3’de yer almaktadır.

Tablo 3. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E), Ötimik (Ö) Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri.

Klinik Özellikler	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		ANOVA p	Tukey Post Hoc Test
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS		
Geçirilen Dönem Sayısı								
Total	11,32	6,98	15,88	12,71	9,17	9,24	p<0,05	E > Ö
Manik	4,10	3,40	7,80	6,65	5,88	6,62	p>0,05	
Depresif	6,35	5,35	7,36	8,24	2,83	2,68	p<0,01	D > Ö
Karma	0,84	1,27	0,96	2,05	0,54	1,14	p>0,05	
Hastaneye yatış sayısı	3,32	3,61	4,12	4,20	4,00	5,49	p>0,05	

İUDB tanılı hastaların 64 tanesi (%79,0) İUDB Tip I ,17 tanesi (%21,0) İUDB Tip II tanılarına sahipti. Depresyon hastalarının %12,3 (N=10) tanesi, eşikaltı depresyon hastalarının %7,4 (N=6) tanesi, ötimik hastaların ise %1,2 (N=1) tanesi

İUDB Tip II tanısına sahipti. İUDB tipi açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Hastaların 27 (%33,3) tanesinde özkıyım girişim öyküsü mevcuttu. Depresyon dönemindeki hastalarda özkıyım öyküsü %19,8(N=16), eşikaltı depresyon dönemindeki hastalarda %7,4(N=6), ötimik hastalarda ise %6,2(N=5) idi. Özkıyım girişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktaydı, diğer gruplarla karşılaştırıldığında depresyon grubunda özkıyım girişimi oranı daha yüksekti ($p<0,05$).

Toplam 8 hastada (%9,9) hızlı döngülü İUDB öyküsü vardı. 31 (%38,3) hasta karma dönem geçirme öyküsüne sahipti. 54 (%66,7) hasta psikotik bulgu öyküsüne sahipti. 41 (%50,6) hastada ise ailede İUDB öyküsü mevcuttu. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastalar arasında hızlı döngülülük öyküsü, karma dönem geçirme öyküsü, psikotik bulgu öyküsü ve ailede İUDB öyküsü açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmaya katılan depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların klinik özelliklerinin (tip, özkıyım öyküsü, hızlı döngülülük öyküsü, karma dönem öyküsü, psikotik bulgu öyküsü, ailede İUDB öyküsü) karşılaştırılması Tablo 4’de yer almaktadır.

Tablo 4. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E), Ötimik (Ö) Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri.

Klinik Özellikler	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		Toplam (N =81)		p	Minitab
	N	%	N	%	N	%	N	%		
İUDB Tip I	21	25,9	20	24,7	23	28,4	64	79	$p<0,05$	Ö>D>E
İUDB Tip II	10	12,3	6	7,4	1	1,2	17	21	$p<0,05$	D>E>Ö
Özkıyım öyküsü	16	19,8	6	7,4	5	6,2	27	33,3	$p<0,05$	D>E,Ö
Hızlı Döngülülük	3	3,7	3	3,7	2	2,5	8	9,9	$p>0,05$	
Karma dönem öyküsü	14	17,3	10	12,3	7	8,6	31	38,3	$p>0,05$	
Psikotik bulgu öyküsü	16	19,8	17	21,0	21	25,9	54	66,7	$p>0,05$	
Ailede İUDB öyküsü	17	21,0	13	16,0	11	13,6	41	50,6	$p>0,05$	

37 (%45,7) hasta atipik antipsikotik ve valproik asit ; 22 (%27,2) hasta atipik antipsikotik ve lityum; 8 hasta atipik antipsikotik, lityum ve valproik asit tedavisi almakta idi. Diğer 10 (%12,5) hastadan 2’si atipik antipsikotik ve biperiden; 1’i çoklu atipik antipsikotik ve biperiden ; 2 hasta atipik antipsikotik, valproik asit ve SSRI kombinasyonu; 2 hasta ise valproik asit ve SSRI kombinasyonu ; 2 hasta

lamotrigin ve valproik asit kombinasyonu ve 1 hasta da valproik asit tedavisi almakta idi. Grup genel anlamda kombine ilaç tedavileri almakta olan bir gruptu . En sık kullanılan 4 ilaç kategorisi ve diğer kategorisi adı altındaki ilaç tedavileri ayrı ayrı ele alındığında üç grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmaya katılan depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların kullandıkları ilaç tedavilerinin karşılaştırılması Tablo 5’de yer almaktadır.

Tablo 5. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E) ve Ötimik (Ö) Dönemdeki İUDB Tanılı Hastaların Kullandıkları İlaçların Karşılaştırması

Kullanılan İlaçlar	D		E		Ö		Toplam		ANOVA
	N	%	N	%	N	%	N	%	p
AA + V	15	18,5	14	17,3	8	9,9	37	45,7	$p>0,05$
AA+Lİ	4	4,9	6	7,4	12	14,8	22	27,2	$p>0,05$
AA+V+Lİ	5	6,2	1	1,2	2	2,5	8	9,9	$p>0,05$
Lİ	1	1,2	1	1,2	2	2,5	4	4,9	$p>0,05$
DIĞER *	6	7,4	4	4,9	0	0	10	12,3	$p>0,05$

* Diğer kategorisi kapsamındaki ilaçların kullanım sıklığı açısından , depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastalar arasında fark yoktu.

Depresyon döneminde bulunan hastaların İGD skoru ortalaması $49,84\pm 11,44$; eşikaltı depresyon grubundaki hastaların İGD skoru ortalaması $56,92\pm 10,11$; ötimik dönemdeki hastaların İGD skoru ortalaması $65,83\pm 9,74$ idi. İGD skoru açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Ötimik hastaların İGD skorları, depresyon hastalarından anlamlı derecede daha yüksekti. Depresyon hastaları ile eşikaltı depresyon hastaları ve ötimik hastalar ile eşikaltı depresyon hastalarının İGD skorları arasında farklılık yoktu. Kontrol grubundaki kişilerin İGD skoru $95,58\pm 1,59$ olarak saptandı, İUDB tanılı üç hasta grubu ile kontrol grubu arasında İGD skorları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kontrol grubunun İGD skorları üç hasta grubundan da yüksekti.

Depresyon grubundaki hastaların HAMD skoru ortalaması $30,06\pm 5,28$ idi. Eşikaltı depresyon grubundaki hastaların HAMD skoru ortalaması $11,85\pm 2,22$ idi. Ötimik dönemdeki hastaların HAMD skoru ortalaması $4,33\pm 0,81$ idi, kontrol grubundaki gönüllülerin HAMD skoru ortalaması ise $1,32\pm 1,33$ idi. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar arasında HAMD skorları açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Depresyon hastalarının HAMD skorları eşikaltı depresyon ve ötimik

hastalardan yüksek idi. İUDB tanılı üç hasta grubu ile kontrol grubu arasında da HAMD skorları açısından arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kontrol grubunun HAMD skorları üç hasta grubundan da düşüktü.

Depresyon grubundaki hastaların YMRS skoru ortalaması $1,03\pm 1,35$ idi. Eşikaltı depresyon grubundaki hastaların YMRS skoru ortalaması $0,69\pm 1,12$; ötimik dönemdeki hastaların YMRS skoru ortalaması $0,83\pm 1,55$; kontrol grubundaki gönüllülerin YMRS skoru ortalaması $0,06\pm 0,42$ idi. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar arasında YMRS skorları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). İUDB tanılı üç hasta grubu ile kontrol grubu arasında YMRS skorları açısından arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Depresyon hastalarının YMRS skoru kontrol grubuna göre yüksek idi.

Depresyon grubundaki hastaların BPRS skoru ortalaması $27,42\pm 5,51$; eşikaltı depresyon grubundaki hastaların BPRS skoru ortalaması $9,23\pm 2,30$; ötimik dönemdeki hastaların BPRS skoru ortalaması $5,62\pm 2,08$; kontrol grubundaki gönüllülerin BPRS skoru ortalaması ise $0,84\pm 1,52$ idi. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar arasında BPRS skorları açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Depresyon hastalarının BPRS skorları eşikaltı depresyon ve ötimik hastalardan yüksek idi. İUDB tanılı üç hasta grubu ile kontrol grubu arasında da BPRS skorları açısından arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kontrol grubunun BPRS skorları üç hasta grubundan da düşüktü. Depresyon, eşikaltı depresyon, ötimik hastalar ve kontrol grubunun klinik değerlendirme ölçeklerden elde ettikleri puanlar açısından karşılaştırılması Tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo 6. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E) ve Ötimik (Ö) Dönemdeki İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubunun (K) Klinik değerlendirme Ölçeklerinde Elde Ettiği Puanların Karşılaştırması.

Klinik Değerlendirme Ölçütleri	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		K (N =50)		Tukey Post Hoc Test
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
İGD skoru	49,84	11,44	56,92	10,11	65,83	9,74	95,58	1,59	K>Ö>D; K>D,E ; K>Ö,E *
HAMD skoru	30,06	5,28	11,85	2,22	4,33	0,81	1,32	1,33	D>E,Ö>K *
YMRS skoru	1,03	1,35	0,69	1,12	0,83	1,55	0,06	0,42	D>K *
BPRS skoru	27,42	5,51	9,23	2,30	5,62	2,08	0,84	1,52	D>E,Ö>K *

* p<0,001

İUDB tanılı hastalarda frontal yürütücü fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yapılan WCST ve Stroop testi performanslarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık saptandı. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların WCST performansı (kategori sayısı, perseverasyon sayısı ve perseveratif hata sayısı puanları) ve Stroop Testi performansı (interferans puanları) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (p<0,001). İUDB tanılı üç hasta grubu frontal yürütücü fonksiyon testleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Frontal yürütücü fonksiyonları değerlendiren test performansları açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki İUDB tanılı hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 7. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E) ve Ötimik Dönemdeki (Ö) İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol (K) Grubunun Frontal Yürütücü Fonksiyonları Değerlendiren Test Performansları Açısından Karşılaştırılması.

Nöropsikolojik Testler	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		K (N=50)		Tukey Post	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	ANOVA P	Hoc Test
Frontal yürütücü fonksiyonlar										
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>										
WCST 4:Kategori sayısı	2,68	2,13	2,38	2,10	2,58	2,38	2,60	8,97	p<0,001	D,E,Ö<K
WCST 5:Perseveratif tepki	39,58	28,33	56,81	35,55	40,00	29,60	21,20	15,36	p<0,001	D,E,Ö<K
WCST 6:Perseveratif hata	32,81	20,66	46,04	26,12	32,08	12,72	17,56	12,72	p<0,001	D,E,Ö<K
<i>Stroop Testi</i>										
İnterferans puanı (saniye)	32,33	15,25	32,84	9,96	32,06	12,33	22,46	8,46	p<0,001	D,E,Ö<K

İUDB tanılı hastalarda sözel bellek ve öğrenme fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla uygulanan Sayı Dizisi Öğrenme Testi ve RİSÖT performanslarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede fark saptandı ($p<0,001$). Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların SDÖT performansı (toplam puan) ve RİSÖT performansı (toplam serbest hatırlama puanı, gecikmeli hatırlama puanı ve tanıma listesi toplam hata puanı) , kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). Sözel bellek ve öğrenme test performansları açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların RKFT (anlık ve gecikmeli hatırlama) performansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). RKFT'nin kopyalama puanı açısından ise anlamlı fark yoktu ($p=0,054$). Görsel ve mekansal bellek test performansları açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sözel ve görsel bellek fonksiyonlarını değerlendiren test performansları açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki İUDB tanılı hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo 8. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E) ve Ötimik Dönemdeki (Ö) İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol (K) Grubunun Sözel ve Görsel Bellek Testleri Performansları Açısından Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		K (N=50)		Tukey Post	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	P	Hoc Test
Sözel bellek ve öğrenme:										
<i>Sayı Dizisi Öğrenme Testi</i>										
Toplam puanı	11,94	8,50	8,81	8,20	10,33	7,96	16,80	4,28	p<0,001	D,E,Ö<K
<i>RISOT :İşitsel Sözel Öğrenme Testi</i>										
A 1-6:Toplam serbest hatırlama	41,26	11,26	39,04	9,99	41,08	9,88	49,58	7,90	p<0,001	D,E,Ö<K
A 6:Bozucu etki Sonrası hatırlama	7,77	3,20	7,77	2,86	7,13	2,11	8,96	2,49	p=0,054	D,E,Ö,K
A 7:Gecikmeli hatırlama	7,03	3,43	6,80	3,16	6,42	2,76	9,22	2,61	p<0,001	D,E,Ö<K
Tanıma listesi toplam hata puanı	15,90	5,28	15,80	6,27	18,00	6,21	12,16	3,90	p<0,001	D,E,Ö<K
Görsel bellek ve öğrenme:										
<i>Karmaşık Figür Testi</i>										
Kopyalama puanı	31,06	6,65	29,46	9,39	28,25	9,17	34,10	1,53	p= 0,054	D,E,Ö,K
Anlık hatırlama puanı	15,04	8,09	11,75	9,15	11,02	8,08	22,56	5,93	p<0,001	D,E,Ö<K
Gecikmeli hatırlama puanı	14,84	8,05	11,67	9,06	10,90	8,02	22,05	4,96	p<0,001	D,E,Ö<K

Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların sürdürülebilir dikkat fonksiyonunu değerlendiren İT'deki performansları (düzenli harfler formu, düzenli şekiller formu, düzensiz harfler formu ve düzensiz şekiller formu, tarama süresi puanları) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). İT performansları açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sürdürülebilir dikkat fonksiyonunu değerlendiren İT performansları açısından depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 9'de yer almaktadır.

Tablo 9. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E) ve Ötimik Dönemdeki (Ö) İUDB Tanılı Hastalar ile Kontrol (K) Grubunun Dikkat Fonksiyonunu Değerlendiren Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması.

Nöropsikolojik Testler	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		K (N=50)		Tukey Post	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	ANOVA	Hoc Test
Dikkat										
<i>İşaretleme Test</i>										
Düzenli harfler formu tarama süresi	155,42	133,01	155,58	73,90	132,96	44,06	95,52	19,15	p<0,001	D,E,Ö<K
Düzenli şekiller formu tarama süresi	144,48	81,43	141,19	57,24	147,21	68,21	90,16	19,37	p<0,001	D,E,Ö<K
Düzensiz harfler formu tarama süresi	145,16	61,13	140,42	68,83	134,63	53,28	98,68	25,75	p<0,001	D,E,Ö<K
Düzensiz şekiller formu tarama süresi	122,68	62,02	108,31	49,63	116,58	49,47	84,09	21,67	p<0,001	D,E,Ö<K

Hastalık süresi uzadıkça frontal yürütücü fonksiyonları değerlendiren test performansları anlamlı düzeyde azalmakta idi (Hastalık süresi uzadıkça WCST'de perseverasyon sayısı ve perseveratif hata sayısı puanı artmakta, Stroop testi interferans puanı (saniye) artmakta idi). Hastalık süresi uzadıkça sözel bellek ve öğrenme fonksiyonlarını değerlendiren test performansları anlamlı düzeyde azalmakta idi (Hastalık süresi uzadıkça SDÖT toplam hatırlama puanı azalmakta, RİSÖT toplam serbest hatırlama puanı, bozucu etki sonrası hatırlama puanı azalmakta ve tanıma listesi toplam hata puanı ise artmakta idi). Hastalık süresi uzadıkça görsel ve mekansal bellek fonksiyonunu değerlendiren test performansları anlamlı derecede azalmakta idi (Hastalık süresi uzadıkça RKFT'de kopyalama puanı , anlık hatırlama puanı ve gecikmeli hatırlama puanı azalmakta idi). Hastalık süresi uzadıkça ile sürdürülebilir dikkat fonksiyonunu değerlendiren test performansları anlamlı düzeyde azalmakta idi (Hastalık süresi uzadıkça İT tarama süresi (saniye) puanları anlamlı derecede artmakta idi).

Hastalık başlangıç yaşı ile İT performansı arasındaki negatif ilişki dışında diğer bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirilebilecek anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Toplam dönem sayısı arttıkça sözel bellek fonksiyonunu ölçen test performansı anlamlı derecede azalmakta idi (Toplam dönem sayısı arttıkça SDÖT toplam puanı ve RİSÖT toplam serbest hatırlama puanı anlamlı derecede azalmakta idi). Toplam dönem sayısı arttıkça görsel ve mekansal bellek fonksiyonunu ölçen test performansı anlamlı derecede azalmakta idi (Toplam dönem sayısı arttıkça RKFT

anlık ve gecikmeli hatırlama puanları azalmakta idi) . Toplam dönem sayısı arttıkça sürdürülebilir dikkat fonksiyonunu ölçen test performanları anlamlı derecede azalmakta idi (Toplam dönem sayısı arttıkça İT'nin tarama süresi artmakta idi).

Manik dönem sayısı ile frontal yürütücü fonksiyon test (WCST'de perseverasyon sayısı ve perseveratif hata sayısı puanı) performansı arasında anlamlı negatif ilişki vardı. Manik dönem sayısı ile sözel bellek testleri (SDÖT toplam puanı) ve görsel ve mekansal bellek testi (RKFT anlık ve gecikmeli hatırlama puanları) performansları arasında anlamlı negatif ilişki vardı.

Depresif dönem sayısı ile sürdürülebilir dikkat testi olan İT'nin tarama süreleri açısından anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$), depresif dönem sayısı arttıkça tarama süreleri uzamakta idi. Karma dönem sayısı ile nöropsikolojik test performansları arasında anlamlı ilişki gösterilemedi .

Hastaneye yatış sayısı arttıkça sözel bellek fonksiyonunu değerlendiren test performansı azalmakta idi (Hastaneye yatış sayısı arttıkça SDÖT toplam puanı azalmakta ve RİSÖT'de ise bozucu etki sonrası hatırlama puanı azalmakta ve tanıma listesi toplam hata puanı artmakta idi). Hastanede yatış sayısı ile görsel bellek testi olan RKFT'nin anlık hatırlama ($p<0,01$) ve gecikmeli hatırlama ($p<0,05$) puanları arasında negatif ilişki vardı.

İUDB tanılı hastalarda hastalık süresi, başlangıç yaşı, toplam dönem, manik dönem, depresif dönem, karma dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile nöropsikolojik test performansı arasındaki ilişki Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10. İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının İlişkisi.

Nöropsikolojik testler	Hastalık Süresi	Başlangıç yaşı	Toplam Dönem sayısı	Manik Dönem sayısı	Depresif Dönem sayısı	Karma Dönem sayısı	Hastaneye yatış sayısı
Pearson's correlation (r)							
Frontal yürütücü fonksiyonlar							
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>							
WCST 4:Kategori sayısı	-0,160	0,120	-0,194	-0,091	-0,213	-0,021	-0,159
WCST 5:Perseveratif tepki	0,240*	-0,074	0,161	0,228*	0,088	-0,113	0,144
WCST 6:Perseveratif hata	0,238*	-0,076	0,173	0,231*	0,106	-0,103	0,151
<i>Stroop Testi</i>							
İnterferans puanı (saniye)	0,152	0,179	0,150	0,137	0,131	-0,032	0,135
Sözel bellek ve öğrenme:							
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>							
Toplam puanı	-0,360**	0,025	-0,232*	-0,310**	-0,069	-0,020	-0,295**
<i>RİSÖT :Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>							
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	-0,337*	0,005	-0,228*	-0,187	-0,141	0,060	-0,193
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	-0,290**	0,049	-0,031	-0,154	0,063	-0,059	-0,275*
A 7:Gecikmeli hatırlama	-0,150	0,088	0,021	-0,034	0,056	-0,081	-0,207
Tanımaya listesi toplam hata puanı	0,226*	0,026	0,116	0,213	0,056	0,129	0,402*
Görsel bellek ve öğrenme:							
<i>Karmaşık figür Testi</i>							
Kopyalama puanı	-0,233*	-0,101	-0,169	-0,210	-0,028	0,038	-0,198
Anlık hatırlama puanı	-0,478**	-0,120	-0,223*	-0,328**	-0,031	-0,034	-0,334**
Gecikmeli hatırlama puanı	-0,425**	-0,098	-0,227*	-0,332**	-0,063	-0,027	-0,257*
Dikkat							
<i>İşaretleme Testi</i>							
Düzenli harfler Formu tarama süresi	0,439**	0,151	0,364**	0,232	0,277*	0,100	0,176
Düzenli şekiller formu tarama süresi	0,330**	0,115	0,265*	0,197	0,195	-0,043	0,164
Düzensiz harfler formu tarama süresi	0,288**	0,292**	0,281*	0,135	0,333**	-0,024	0,080
Düzensiz şekiller formu tarama süresi	0,265**	0,225*	0,230*	0,128	0,262*	0,014	0,066

**p< 0,01 * p< 0,05

İUDB Tip I ve İUDB Tip II tanılı hastaların nöropsikolojik test performansları birbiri ile karşılaştırıldığında frontal yürütücü fonksiyon testleri ve dikkat testleri açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Sözel bellek ve öğrenme testi olan SDÖT toplam puanı Tip I hasta grubunda $9,27\pm 8,21$ iken, Tip II hasta grubunda $14,94\pm 6,90$ idi. SDÖT toplam puanı açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$).Yine bir sözel bellek ve öğrenme testi olan RİSÖT'nin bozucu etki sonrası hatırlama puanı Tip I hasta grubunda $7,16\pm 2,75$ iken, Tip II hasta grubunda $9,17\pm 2,38$ idi. Gecikmeli hatırlama puanı Tip I hasta grubunda $6,33\pm 2,98$ iken,Tip II hasta grubunda $8,47\pm 3,18$ idi. Sözel bellek ve öğrenme testi olan RİSÖT'nin özellikle de bozucu etki sonrası hatırlama ve gecikmeli hatırlama puanları açısından İUDB TipI ve Tip II hastalar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,01$). Tip II hastalar sözel bellek testleri açısından daha iyi performans gösterdiler. Görsel ve mekansal bellek testi olan RKFT anlık hatırlama

puanı Tip I İUDB hastalarda $11,51 \pm 7,73$; Tip II hastalarda ise $17,62 \pm 9,84$ idi. Gecikmeli hatırlama puanı ise Tip I hastalarda $11,34 \pm 7,53$, Tip II hastalarda ise $17,62 \pm 10,07$ idi. İUDB Tip I ve Tip II tanılı hastalar görsel ve mekansal bellek açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$) ve Tip II hastaların daha iyi test performansı gösterdikleri görüldü. İUDB Tip I ve Tip II tanılı hastalarda nöropsikolojik test performansının karşılaştırılması Tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 11. İUDB Tip I ve Tip II Tanılı Hastalardaki Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması

Nöropsikometrik testler	İUDB Tip I (N= 64)		İUDB Tip II (N= 17)		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Frontal yürütücü fonksiyonlar					
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>					
WCST 4:Kategori sayısı	3,04	2,24	2,11	2,05	$p > 0,05$
WCST 5:Perseveratif tepki	46,86	33,35	39,12	25,08	$p > 0,05$
WCST 6:Perseveratif hata	37,81	24,45	33,18	19,46	$p > 0,05$
<i>Stroop Testi</i>					
İnterferans puanı (saniye)	33,68	13,27	27,64	9,27	$p > 0,05$
Sözel bellek ve öğrenme:					
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>					
Toplam puanı	9,27	8,21	14,94	6,90	$p < 0,05$
<i>RİSÖT :Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>					
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	39,62	10,54	43,76	9,31	$p > 0,05$
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	7,16	2,75	9,17	2,38	$p < 0,01$
A 7:Gecikmeli hatırlama	6,33	2,98	8,47	3,18	$p < 0,01$
Tanıma listesi toplam hata puanı	16,94	5,72	14,82	6,43	$p > 0,05$
Görsel bellek ve öğrenme:					
<i>Karmaşık figür Testi</i>					
Kopyalama puanı	29,13	9,09	31,94	3,99	$p > 0,05$
Anlık hatırlama puanı	11,51	7,73	17,62	9,84	$p < 0,05$
Gecikmeli hatırlama puanı	11,34	7,53	17,62	10,07	$p < 0,05$
Dikkat					
<i>İşaretleme Testi</i>					
Düzenli harfler Formu tarama süresi	153,75	103,88	130,24	45,69	$p > 0,05$
Düzenli şekiller formu tanıma süresi	148,58	74,47	127,88	45,52	$p > 0,05$
Düzensiz harfler formu tanıma süresi	143,42	64,00	129,59	47,89	$p > 0,05$
Düzensiz şekiller formu tanıma süresi	119,13	57,01	105,47	42,48	$p > 0,05$

Özkıyım girişimi öyküsü olan ve olmayan İUDB tanılı hastalar, gerek frontal yürütücü fonksiyon testleri, gerek sözel ve görsel bellek testleri, gerekse dikkat testleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Tabloda yer almamakla birlikte depresif duygudurumdaki hastalar özkıyım girişimi açısından ayrıca ele alındığında özkıyım girişimi olan ve olmayan

hastalar arasında psikometrik test performansları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Eşikaltı depresyon dönemi ve ötimik dönemdeki özkıyım girişimi öyküsü olan hasta sayısı yetersiz olduğundan bu gruplarda özkıyım girişimi açısından analiz yapılamadı. Özkıyım girişimi öyküsü olan ve olmayan İUDB tanılı hastaların bilişsel fonksiyonlarının karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Özkıyım girişimi olan ve olmayan İUDB Tanılı Hastaların Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması

	Özkıyım girişimi öyküsü olan hastalar (N= 27)		Özkıyım girişimi öyküsü olmayan hastalar (N=54)		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Frontal yürütücü fonksiyonlar					
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>					
WCST 4:Kategori sayısı	2,70	2,22	2,93	2,25	$p>0,05$
WCST 5:Perseveratif tepki	48,33	35,30	43,69	30,14	$p>0,05$
WCST 6:Perseveratif hata	39,67	25,92	35,43	22,23	$p>0,05$
<i>Stroop Testi</i>					
İnterferans puanı (saniye)	34,63	15,32	31,30	11,21	$p>0,05$
Sözel bellek ve öğrenme:					
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>					
Toplam puanı	9,70	7,83	10,83	8,50	$p>0,05$
<i>RİSÖT:Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>					
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	40,44	10,62	40,52	10,36	$p>0,05$
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	7,41	2,94	7,67	2,73	$p>0,05$
A 7:Gecikmeli hatırlama	6,48	3,31	6,93	3,06	$p>0,05$
Tanımaya listesi toplam hata puanı	16,74	5,57	16,37	6,10	$p>0,05$
Görsel bellek ve öğrenme:					
<i>Karmaşık figür Testi</i>					
Kopyalama puanı	30,41	6,31	29,37	9,23	$p>0,05$
Anlık hatırlama puanı	15,10	9,64	11,64	7,75	$p>0,05$
Gecikmeli hatırlama puanı	14,76	9,55	11,60	7,74	$p>0,05$
Dikkat					
<i>İşaretleme Testi</i>					
Düzenli harfler Formu tarama süresi	160,56	142,71	142,94	59,16	$p>0,05$
Düzenli şekiller formu tanıma süresi	151,85	88,95	140,43	58,31	$p>0,05$
Düzensiz harfler formu tanıma süresi	142,89	66,11	139,33	58,84	$p>0,05$
Düzensiz şekiller formu tanıma süresi	120,22	67,88	114,28	46,73	$p>0,05$

Ailesinde İUDB öyküsü olan hastalar ile olmayan hastalar frontal yürütücü fonksiyon testleri, sözel ve görsel bellek testleri ve sürdürülebilir dikkat testlerinden aldıkları puanlar açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). İUDB tanılı hastalarda ailede İUDB öyküsü olan ve olmayan hastaların bilişsel fonksiyonları açısından karşılaştırılması Tablo13’de yer almaktadır.

Tablo 13. İUDB Tanılı Hastalarda Ailede İUDB Öyküsü ve Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması .

Nöropsikometrik testler	Aile öyküsü olanlar (N= 41)		Aile öyküsü olmayanlar (N= 40)		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Frontal yürütücü fonksiyonlar					
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>					
WCST 4:Kategori sayısı	2,48	1,87	3,23	2,51	p>0,05
WCST 5:Perseveratif tepki	46,61	27,92	43,83	35,66	p>0,05
WCST 6:Perseveratif hata	38,17	20,87	35,48	26,03	p>0,05
<i>Stroop Testi</i>					
İnterferans puanı (saniye)	32,89	13,27	31,92	12,30	p>0,05
Sözel bellek ve öğrenme:					
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>					
Toplam puanı	9,51	7,81	11,43	8,66	p>0,05
<i>RİSÖT :Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>					
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	39,80	10,31	41,20	10,54	p>0,05
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	7,56	2,78	7,60	2,83	p>0,05
A 7:Gecikmeli hatırlama	6,44	3,07	7,13	3,20	p>0,05
Tanımaya listesi toplam hata puanı	17,56	6,04	15,40	5,60	p>0,05
Görsel bellek ve öğrenme:					
<i>Karmaşık figür Testi</i>					
Kopyalama puanı	29,41	9,02	30,02	7,70	p>0,05
Anlık hatırlama puanı	11,35	6,31	14,28	10,19	p>0,05
Gecikmeli hatırlama puanı	11,80	6,01	13,53	10,40	p>0,05
Dikkat					
<i>İşaretleme Testi</i>					
Düzenli harfler Formu tarama süresi	146,17	57,73	151,53	122,66	p>0,05
Düzenli şekiller formu tanıma süresi	136,32	47,03	152,35	86,92	p>0,05
Düzensiz harfler formu tanıma süresi	139,93	50,35	141,13	70,87	p>0,05
Düzensiz şekiller formu tanıma süresi	115,83	47,11	116,70	61,47	p>0,05

Öyküsünde psikotik bulgu olan hastalar ile psikotik bulgu olmayan hastaların frontal yürütücü fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla uygulanan WCST ve Stroop Testi'nden ve sürdürülebilir dikkat fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla uygulanan İT'inden aldıkları puanlar açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sözel belleği değerlendirmek için kullanılan testlerden (SDÖT, RİSÖT) sadece RİSÖT'nin gecikmeli hatırlama puanı açısından psikotik bulgu öyküsü olan hastalar, olmayan hastalara göre daha kötü performans gösterdiler ($p<0,05$). Görsel bellek testi olan RKFT'nin kopyalama puanı, anlık hatırlama puanı ve gecikmeli hatırlama puanı açısından karşılaştırıldığında psikotik bulgu öyküsü olan hastalar olmayanlara göre daha kötü performans gösterdiler ($p<0,05$). İUDB tanılı hastalarda psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan hastaların bilişsel fonksiyonlar açısından karşılaştırılması Tablo 14'de yer almaktadır.

Tablo 14. İUDB Tanılı Hastalarda Psikotik Bulgu Öyküsü ve Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması

Nöropsikometrik testler	Psikotik bulgu öyküsü olan hastalar (N=54)		Psikotik bulgu öyküsü olmayan hastalar (N=27)		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Frontal yürütücü fonksiyonlar					
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>					
WCST 4:Kategori sayısı	3,00	2,30	2,56	2,06	p>0,05
WCST 5:Perseveratif tepki	49,28	35,33	37,15	21,61	p>0,05
WCST 6:Perseveratif hata	39,61	25,87	31,30	16,74	p>0,05
<i>Stroop Testi</i>					
İnterferans puanı (saniye)	33,30	11,72	30,64	14,62	p>0,05
Sözel bellek ve öğrenme:					
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>					
Toplam puanı	9,35	8,12	12,67	8,21	p>0,05
<i>RİSÖT :Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>					
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	39,31	10,32	42,85	10,30	p>0,05
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	7,22	2,57	8,30	3,10	p>0,05
A 7:Gecikmeli hatırlama	6,26	2,95	7,81	3,28	p<0,05
Tanıma listesi toplam hata puanı	16,52	5,92	16,44	5,98	p>0,05
Görsel bellek ve öğrenme:					
<i>Karmaşık figür Testi</i>					
Kopyalama puanı	28,10	9,41	32,94	4,19	p<0,05
Anlık hatırlama puanı	11,72	8,81	14,94	7,63	p<0,05
Gecikmeli hatırlama puanı	11,36	8,68	15,24	7,49	p<0,05
Dikkat					
<i>İşaretleme Testi</i>					
Düzenli harfler Formu tarama süresi	159,07	111,93	128,30	39,02	p>0,05
Düzenli şekiller formu tanıma süresi	152,76	79,63	127,19	39,44	p>0,05
Düzensiz harfler formu tanıma süresi	148,06	68,25	125,44	39,82	p>0,05
Düzensiz şekiller formu tanıma süresi	123,19	61,10	102,41	34,27	p>0,05

İGD’de hastaların işlevsellikleri arttıkça, frontal yürütücü fonksiyonları ölçen nöropsikolojik test performansları anlamlı düzeyde artıyordu (WCST’de tamamlanan kategori sayısı artıyor, perseverasyon sayısı ve perseveratif hata sayısı azalıyor, Stroop Testi’nde interferans puanı azalıyor). İGD Ölçeği’nde hastaların işlevselliği arttıkça sözel bellek ve öğrenme fonksiyonları ölçen nöropsikolojik test performansları anlamlı düzeyde artıyordu (RİSÖT’de anlık serbest hatırlama, bozucu etki sonrası hatırlama, gecikmeli hatırlama puanları ve SDÖT’de toplam hatırlama puanı artıyordu). Görsel ve mekansal bellek ile İGD puanları arasında anlamlı ilişki bulunmamakta idi. İGD ile ölçtüğümüz işlevsellik ile sürdürülebilir dikkati ölçen test performansı yine anlamlı derecede ilişkili idi. İGD ile ölçülen işlevsellik arttıkça ile test performansı da artmakta idi (İT’de tarama süreleri anlamlı

derecede azalıyordu). İUDB tanılı hastaların İGD'den aldıkları Puanlar ile nöropsikometrik testler arasındaki ilişki Tablo 15'de yer almaktadır.

Tablo15. İUDB Tanılı Hastaların İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeğinden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikometrik testler arasındaki ilişki

Nöropsikometrik testler	İGD
	Pearson's correlation (r)
Frontal yürütücü fonksiyonlar	
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>	
WCST 4:Kategori sayısı	0,373**
WCST 5:Perseveratif tepki	-0,260*
WCST 6:Perseveratif hata	-0,277*
<i>Stroop Testi</i>	
İnterferans puanı (saniye)	-0,312**
Sözel bellek ve öğrenme:	
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>	
Toplam puanı	0,248*
<i>RİSÖT:Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>	
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	0,349**
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	0,295**
A 7:Gecikmeli hatırlama	0,328**
Tanımaya listesi toplam hata puanı	-0,188
Görsel bellek ve öğrenme:	
<i>Karmaşık figür Testi</i>	
Anlık hatırlama puanı	0,180
Kopyalama puanı	0,200
Gecikmeli hatırlama puanı	0,197
Dikkat	
<i>İşaretleme Testi</i>	
Düzenli harfler Formu tarama süresi	-0,360**
Düzenli şekiller formu tanıma süresi	-0,336**
Düzensiz harfler formu tanıma süresi	-0,331**
Düzensiz şekiller formu tanıma süresi	-0,295**

**p< 0,01 * p< 0,05

Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız SF-36 testinin alt ölçekleri açısından, depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalar birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmakta idi (p<0,001). Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki İUDB tanılı hastaların SF-36'nın alt testlerinden aldıkları puanların karşılaştırılması Tablo 16'da yer almaktadır.

Tablo16. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E) ve Ötimi(Ö) Dönemlerindeki İUDB Tanılı Hastaların SF-36'nın Alt Testlerinden Aldıkları Puanların Karşılaştırılması .

SF-36'nın Alt Ölçekleri	D (N = 31)		E (N =26)		Ö (N =24)		K (N =50)		Dunn's Test
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
Fiziksel fonksiyon	69,84	18,14	73,27	15,68	85,83	14,27	94,90	6,89	K > Ö > E > D *
Sosyal fonksiyon	47,18	15,38	60,58	19,90	72,40	17,67	80,50	13,64	K > D; E > D; Ö > D; K > Ö *
Fiziksel rol güçlüğü	8,06	17,54	15,38	30,88	39,58	42,30	86,00	20,30	K > D; E > D; Ö > D; K > Ö *
Emosyonel Rol Güçlüğü	8,60	19,18	20,51	36,60	44,44	46,80	86,67	19,76	K > D; E > D; Ö > D; K > Ö *
Mental Sağlık	13,81	3,32	19,08	2,28	2,88	2,76	23,14	1,63	K > Ö > E > D *
Enerji	28,87	12,02	50,19	8,77	59,37	11,92	68,30	12,19	K > Ö > E > D *
Ağrı	55,71	30,58	58,42	18,66	65,12	21,74	70,20	20,01	K > D *
Sağlığın Genel Algılanması	35,84	16,00	43,54	13,91	56,21	16,86	75,26	11,59	K > D; E > D; Ö > D; K > Ö *

* p<0,001

İUDB tanılı hastaların SF-36 ölçeğinin alt testlerinden aldıkları puanlar ile frontal yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek, görsel mekansal bellek, sürdürülebilir dikkat ile ilgili nöropsikolojik testler anlamlı düzeyde ilişkili idi. Yaşam kalitesi alt testlerinden (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü) alınan puanlar arttıkça nöropsikolojik test performansları anlamlı düzeyde artmakta idi. İUDB tanılı hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan SF-36'nın alt ölçeklerinden alınan puanlar ile nöropsikolojik test performansı arasındaki ilişki Tablo 17'de yer almaktadır.

TABLO17 . İUDB Tanılı Hastaların SF-36 Ölçeğinin Alt Testlerinden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikolojik Test Performansları Arasındaki İlişki

Nöropsikolojik testler	Fiziksel fonksiyon	Sosyal fonksiyon	Fiziksel rol güclüğü	Emosyonel rol güclüğü
Pearson 's correlation (r)				
Frontal yürütücü fonksiyonlar				
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>				
WCST 4:Kategori sayısı	0,579**	0,508**	0,554**	0,577**
WCST 5:Perseveratif tepki sayısı	-0,470**	-0,416**	-0,406**	-0,451**
WCST 6:Perseveratif hata	-0,480**	-0,420**	-0,424**	-0,469**
<i>Stroop Testi</i>				
İnterferans puanı (saniye)	-0,424**	-0,420**	-0,444**	-0,483**
Sözel bellek ve öğrenme:				
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>				
Toplam puanı	0,452**	-0,420**	0,420**	0,437**
<i>RİSÖT :Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>				
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	0,460**	0,414**	0,354**	0,418
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	0,280**	0,287**	0,175*	0,248**
A 7:Gecikmeli hatırlama	0,335**	0,329**	0,282**	0,343**
Tanım listesi toplam hata puanı	-0,338**	-0,267**	-0,320**	-0,344**
Görsel bellek ve öğrenme:				
<i>Karmaşık figür Testi</i>				
Kopyalama puanı	0,304**	0,244**	0,184*	0,233**
Anlık hatırlama puanı	0,496**	0,334**	0,448**	0,468**
Gecikmeli hatırlama puanı	0,514**	0,369**	0,485**	0,489**
Dikkat				
<i>İşaretleme Testi</i>				
Düzenli harfler Formu tarama süresi	-0,583**	- 0,417**	-0,484**	-0,525**
Düzenli şekiller formu tarama süresi	-0,583**	- 0,457**	-0,499**	-0,560**
Düzensiz harfler formu tarama süresi	-0,513**	- 0,408**	-0,461**	-0,483**
Düzensiz şekiller formu tarama süresi	-0,443**	- 0,349**	-0,364**	-0,415**

**p< 0,01 * p< 0,05

İUDB tanılı hastaların SF-36 ölçeğinin alt testlerinden aldıkları puanlar ile frontal yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek, görsel mekansal bellek, sürdürülebilir dikkat ile ilgili nöropsikolojik testler anlamlı düzeyde ilişkili idi.Yaşam kalitesi alt testlerinden (mental sağlık, genel sağlığın algılanması, enerji) alınan puanlar arttıkça nöropsikolojik test performansları anlamlı düzeyde artmakta idi. Ağrı alt testi özellikle sözel bellek olmak üzere nöropsikolojik test performansları ile düşük düzeyde ilişkili idi (Tablo 18).

Tablo18 . İUDB Tanılı Hastaların SF-36 Ölçeğinin Alt Testlerinden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikolojik Test Performansları Arasındaki İlişki.

Nöropsikolojik testler	Mental Sağlık	Genel Sağlık	Enerji (Vitalite)	Ağrı
Pearson 's correlation (r)				
Frontal yürütücü fonksiyonlar				
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>				
WCST 4:Kategori sayısı	0,501**	0,565**	0,481**	0,250**
WCST 5:Perseveratif tepki sayısı	-0,389**	-0,443**	-0,387**	-0,210*
WCST 6:Perseveratif hata	-0,393**	-0,468**	-0,399**	-0,215*
<i>Stroop Testi</i>				
İnterferans puanı (saniye)	-0,369**	-0,414**	-0,372**	-0,340**
Sözel bellek ve öğrenme:				
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>				
Toplam puanı	0,452**	0,395**	0,302**	0,214*
<i>RİSÖT :Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>				
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	0,362**	0,395**	0,354**	0,220*
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	0,240**	0,240**	0,246**	0,129
A 7:Gecikmeli hatırlama	0,288**	0,332**	0,290**	0,119
Tanım listesi toplam hata puanı	-0,233**	-0,275**	-0,224**	-0,064
Görsel bellek ve öğrenme:				
<i>Karmaşık figür Testi</i>				
Kopyalama puanı	0,178*	0,254**	0,176*	0,166
Anlık hatırlama puanı	0,354**	0,403**	0,352**	0,207*
Gecikmeli hatırlama puanı	0,370**	0,439**	0,378**	0,230**
Dikkat				
<i>İşaretleme Testi</i>				
Düzenli harfler Formu tarama süresi	-0,460**	-0,503**	-0,442**	-0,265**
Düzenli şekiller formu tarama süresi	-0,468**	-0,536**	-0,464**	-0,297**
Düzensiz harfler formu tarama süresi	-0,429**	-0,450**	-0,435**	-0,275**
Düzensiz şekiller formu tarama süresi	-0,360**	-0,348**	-0,374**	-0,299**

**p< 0,01. * p< 0,05.

Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeğinden Depresyon hastalarının aldığı puan $19,68 \pm 4,64$; eşikaltı depresyon hastalarının aldığı puan $27,54 \pm 5,73$; ötimik hastaların aldığı puan ise $33,04 \pm 5,42$ idi. Her üç grubun SUKDÖ'den aldıkları puanlar açısından arasında anlamlı fark bulunmakta idi ($p < 0,001$). Kontrol grubundaki hastaların ise SUKDÖ'den aldıkları ortalama puan ise $49,56 \pm 4,55$ idi. Kontrol grubu ile depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hasta grupları arasında ise anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0,001$). Depresyon , eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki İUDB tanılı hastaların Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği'nden aldıkları puanların karşılaştırması Tablo 19'de yer almaktadır.

Tablo 19. Depresyon (D), Eşikaltı Depresyon (E) ve Ötimik Dönemdeki(Ö) İUDB Tanılı Hastaların Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği'nden Aldıkları Puanların Karşılaştırması

Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği	D (N=31)		E (N=26)		Ö (N=24)		K (N=50)		ANOVA	Dunn's Test
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS		
	19,68	4,64	27,54	5,73	33,04	5,42	49,56	4,55	p<0,001	K>Ö>E>D

İUDB Tanılı Hastaların Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği'nden aldıkları puanlar ile nöropsikometrik testler arasında anlamlı tek ilişki frontal yürütücü fonksiyonlarla ilişkili olan WCST'nin tamamlanan kategori sayısının SUKDÖ ile pozitif ilişkisidir. Ancak hastaların yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek testleri, görsel mekansal bellek, sürdürülebilir dikkat testlerinde gösterdikleri performans ile SUKDÖ puanları arasında anlamlı olmasa da ilişki vardı. İUDB Tanılı Hastaların SUKDÖ'nden aldıkları puanlar ile nöropsikometrik testler arasındaki ilişki Tablo 20'de yer almaktadır.

Tablo 20. İUDB Tanılı Hastaların Sosyal Uyum ve Kendini Değerlendirme Ölçeği'nden Aldıkları Puanlar ile Nöropsikometrik testler arasındaki ilişki

Nöropsikometrik testler	SUKDÖ
	Pearson's correlation (r)
Frontal yürütücü fonksiyonlar	
<i>WCST :Wisconsin Kart Eşleme Testi</i>	
WCST 4:Kategori sayısı	0,357**
WCST 5:Perseveratif tepki	-0,183
WCST 6:Perseveratif hata	-0,200
<i>Stroop Testi</i>	
İnterferans puanı (saniye)	-0,136
Sözel bellek ve öğrenme:	
<i>Sayı dizisi öğrenme Testi</i>	
Toplam puanı	0,037
<i>RİSÖT :Rey İşitsel sözel Öğrenme Testi</i>	
A 1-6:Toplam Serbest hatırlama	0,051
A 6:Bozucu Etki Sonrası hatırlama	- 0,022
A 7:Gecikmeli hatırlama	0,328
Tanımaya listesi toplam hata puanı	0,036
Görsel bellek ve öğrenme:	
<i>Karmaşık figür Testi</i>	
Anlık hatırlama puanı	0,171
Kopyalama puanı	- 0,075
Gecikmeli hatırlama puanı	- 0,053
Dikkat	
<i>İşaretleme Testi</i>	
Düzenli harfler Formu tarama süresi	- 0,152
Düzenli şekiller formu tanıma süresi	- 0,099
Düzensiz harfler formu tanıma süresi	- 0,168
Düzensiz şekiller formu tanıma süresi	- 0,124

**p< 0,01 * p< 0,05

5.TARTIŞMA

İUDB’da bilişsel fonksiyonları inceleyen birçok çalışmada ötimik dönemin ölçütleri iyi tanımlanmamıştır. Eski literatürde ‘ötimik’ teriminin karşılığının belirsiz olduğu, psikozun olmadığı durumla eşdeğer olduğu ifade edilmektedir (13,16,32). Metodolojik farklılıklara bağlı olarak birçok çalışmada, ötimik olarak nitelendirilen hastaların aslında kalıntı duygudurum belirtileri gösterebildiği düşünülmektedir. İUDB tanılı hastalarda bilişsel fonksiyonlarla ilgili son dönemdeki literatür remisyon dönemindeki hastalarla çalışırken düşük düzeydeki duygudurum belirtilerini kontrol etmenin önemine değinmektedir. Bilişsel bozuklukların altında yatan nedenin eşikaltı depresyon olabileceği görüşü öne sürülmektedir (32,81). Çalışmamızda depresyon dönemindeki hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki bozuklukları inceledik. Bu bozuklukları ötimik dönemdeki hastalar ve literatürde ötimi kriterleri oluşturulurken çalışma dışı bırakılabilen eşikaltı depresyon dönemindeki hastalar ile karşılaştırdık.

Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların benzer demografik özelliklerinin olması ile bilişsel fonksiyonların daha nitelikli bir şekilde değerlendirileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde bizim çalışmamızdakine benzer şekilde depresif dönemde yürütücü fonksiyon (189,148,190), sözel bellek (148,191), görsel bellek ve mekansal bellekte (193,194) bozulmalar rapor edilmiştir. Depresyon döneminde görülen bilişsel bozukluk çeşitleri özellikle bellek ve yönetici işlevler açısından (192) major depresyonla örtüşmektedir. İUDB’un depresif döneminde belirgin bilişsel bozukluklar olduğu bilinmektedir. Ancak bu bozukluğun ötimik hastalardan ne farkı olduğu yeterince çalışılmamıştır. Malhi ve ark. (2007) depresif dönemdeki İUDB hastalarında, ötimik hastalarda saptamadıkları yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu saptamışlardır. Bazı bilişsel belirtilerin depresyon dönemine özgü olabileceği ve depresyon dönemi geçtiğinde ortadan kalkacağı için bir ‘durum belirteci’ (*state marker*) olduğu varsayımını öne süren çalışmalar bulunmaktadır (32,195).

Nörobilişsel test sonuçlarının hastanın duygudurumundan etkilenme olasılığına karşı ötimik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ise başta sürdürülebilir dikkat ve görsel bilgi işleme performansları olmak üzere bilişsel test performansının sağlıklı kontrollere göre bozulmuş olduğuna işaret edilmektedir (189,196). Yine

ötistik hastalarda saptanan önemli bir bilişsel bozukluk da sözel bellek bozukluğudur (33, 34,148,149,197). Bunun yanında görsel bellek bozukluğu bildiren çalışmalar da vardır (43). Ötistik hastalarda frontal lobun aktif katkısını gerektiren yürütücü fonksiyonlarda bozukluklar da bildirilmiştir (40,44,147,149,198,199).

Ancak İUDB tanılı hastalarda bilişsel fonksiyonla ilişkili araştırmaların sonuçları eşikaltı semptomların varlığı dolayısıyla kafa karıştırıcıdır. (13,32,199). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda ise eşikaltı depresif bulgular için düzeltme yapılmış, ötistik dönem daha iyi tanımlanmıştır ve benzer bilişsel bozukluklar yine de saptanmıştır. Bu sonuçlar İUDB’da iyilik döneminde de devam eden bilişsel bozuklukların duygudurum semptomlarıyla açıklanamayacağını düşündürmektedir (34). Ancak ötistik hastalar ile yapılan bir çalışma bazı bilişsel bozuklukları depresyon dönemi ile ilişkilendirmiştir ve eşikaltı depresif belirtileri olmayan ötistik hastalarda bazı bilişsel fonksiyonların kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, çalışma belleği ve planlama fonksiyonunun İUDB için bir durum belirteci (*state marker*) olabileceği yorumunu ortaya atmıştır (32).

Bununla birlikte ötistik ve depresif dönemdeki İUDB olan hastaları doğrudan karşılaştıran az sayıda çalışma vardır ve depresif hastaların ötistik hastalardan farklı olmadığı bildirilmiştir (25). Literatürde bilişsel bozuklukların eşikaltı depresyon ve depresif duygudurum ile ilişkisini anlamada, bu grupları ayrı ayrı ele alarak karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda gerek eşikaltı depresyon, gerekse depresyon döneminde olan İUDB tanılı hastalarda ötistik hastalardakine benzer şekilde bilişsel bozukluklar saptadık. Depresyon, eşikaltı depresyon ve ötistik dönemdeki hastalarda bilişsel fonksiyonların benzer olması, major depresif belirtilerden veya eşikaltı depresif belirtilerden bağımsız olarak hastalarda bilişsel bozuklukların var olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak İUDB’da bazı bilişsel bozuklukların sadece hastalık döneminde ortaya çıkan bir ‘durum belirteci’ (*state marker*) mi, yoksa hastalık öncesinde ve sonrasında da devam eden ‘yatkınlık belirteci’ (*trait marker*) mi olduğu sorusu henüz netliğe kavuşmamıştır. Çalışmamız, bilişsel bozuklukların İUDB için bir yatkınlık belirteci (*trait marker*) olabileceği yani hastalığın başından beri var olduğu ve akut dönemin iyileşmesi ile ortadan kalkmayacağı ile ilgili yorumları destekler niteliktedir. (13,24,25,36,33,44,161). Çalışmamızda benzer ilaç tedavilerini alan üç hasta grubunun bilişsel

fonksiyonlarının, depresif ve eşikaltı depresif semptomatolojiden bağımsız olduğunu tespit ettik. Ancak ilaçsız kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda tespit ettiğimiz bu bilişsel bozukluğun İUDB'na ait bir özellik mi olduğu, yoksa ilaç kullanımı olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırılmış olmalarının neticesinde, ilaçların bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi mi olduğu net değildir. Sonuçların yorumlanması nöropsikolojik bakış açısından bakıldığında zordur. Nöropsikolojik literatürde ilaç kullanmayan hastaların bilişsel fonksiyonlarının ilaç kullananlardan farklı olmadığını tespit eden çalışmalar mevcuttur (42, 162). İUDB'da ilaç kullanımının bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayı artırıyor olabileceği de diğer bir görüştür (161).

Bilişsel bozukluklar ile ilişkili çalışmalar çoğunlukla İUDB'nu alt tiplerine ayırmamıştır, Tip II İUDB bilişsel bozukluklar bağlamında değerlendirilmemiş, yapılan çalışmalarda sadece Tip I İUDB olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır (161,200-203). Torrent C. ve ark.nın (2006) çalışması literatürdeki bu boşluğu ele almış ve Tip II İUDB'nun ötimik dönemindeki hastaların, daha hafif düzeyde olmakla birlikte, tıpkı Tip I hastalar gibi süregelen bilişsel bozukluk gösterdiğini bulmuştur. Bizim çalışmamızda bu çalışmayla benzer şekilde İUDB Tip II tanılı hastalardaki bilişsel bozulmaları ortaya koymuştur (23). Çalışmamızda, Tip I ve Tip II hastalar arasında dikkat ve yürütücü fonksiyonlar açısından anlamlı fark olmadığını ($p>0,05$); sözel belleğin (bozucu etki sonrası hatırlama ve gecikmeli hatırlama) Tip II İUDB hastalarda daha az bozulduğunu saptadık ($p<0,01$).Yine RKFT ile değerlendirdiğimiz görsel ve mekansal bellek (anlık ve gecikmeli hatırlama) Tip II İUDB hastalarda daha az bozulmuştu ($p<0,05$).

Çalışmamızda Tip I hastalarda görülene benzer şekilde Tip II hastalarda da yürütücü fonksiyon ve dikkat bozuklukları saptadık. Bu durum, Tip II bozukluğun , İUDB'nun daha hafif bir formu olmadığı, aksine daha kötü seyirli bir alttipi olduğu yorumunu destekler niteliktedir (203) . Tip II İUDB'na sahip hastalar başlangıçta Tip I İUDB tanılı hastalardan daha iyi bir klinik profil göstermektedirler. Ancak geçirilen dönem sayısının fazlalığı ve dönemler arası kısa zaman aralığından dolayı daha kötü hastalık seyrine sahiptirler (203,204).

Çalışmamızda İUDB tanılı hastalarda başta hastalık süresi, manik dönem sayısı, toplam dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı olmak üzere bazı klinik özelliklerle bilişsel bozukluklar arasında ilişki saptadık. Toplam hastalık süresi ile

yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek, görsel mekansal bellek ve sürdürülebilir dikkat fonksiyonlarını değerlendiren test performansı arasında anlamlı negatif ilişki tespit ettik. Literatürde hastalık süresi uzadıkça yürütücü fonksiyonlar (32,44), görsel mekansal bellek (44) ve sözel bellekte (32,33,42,26) bozulmanın arttığı rapor edilmiştir, en tutarlı ortak bulgu sözel bellekteki bozulmalarla ilişkilidir.

Çalışmamızda manik dönem sayısı, başta sözel bellek ve görsel mekansal bellekte, ayrıca yürütücü fonksiyonlarda bozukluk ile ilişkiydi. Literatürde manik dönem sayısı ile bilişsel fonksiyonlar arasında negatif ilişki rapor eden çalışmalarda manik dönemlerin tutarlı bir şekilde sözel bellek ve yürütücü fonksiyon testlerinde bozulma ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tespit edilen en tutarlı ortak bulgu manik dönem sayısı ve sözel bellek arasındaki negatif ilişkidir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca manik dönem sayısı ve görsel bellek arasındaki negatif ilişkiyi gösteren Deckersbach T ve ark.'nın (2004) sonuçları ile uyumlu şekilde görsel bellekte bozulma tespit ettik. (26,32,33,34,36,42,43).

Çalışmamızda depresif dönem sayısı ile sürdürülebilir dikkat fonksiyonunu değerlendirmede kullandığımız İT performansı arasında anlamlı negatif ilişki mevcuttu. Depresif dönem sayısı ile frontal yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek ve görsel mekansal bellek açısından anlamlı bir korelasyon saptamadık. Literatürde depresif dönem sayısı ile nöropsikolojik fonksiyonların çeşitli ölçümleri arasında anlamlı negatif ilişki rapor eden bazı çalışmalar olmakla beraber, elde edilen korelasyonlar manik dönemler için tespit edilenden daha az anlamlıdır (32,39,40,42-44). Tekrarlayan depresyon dönemlerinin sürdürülebilir dikkatte bozulma ile ilişkili olabileceği, ancak diğer bilişsel fonksiyonların depresif semptomatolojiden bağımsız olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda karma dönem sayısı ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Literatürde karma dönem sayısı ile bilişsel fonksiyonların ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda toplam dönem sayısı ile sözel bellek, görsel mekansal bellek ve sürdürülebilir dikkat arasında anlamlı ilişki saptadık. El Badri ve ark.'ları (2001) toplam dönem sayısının yürütücü fonksiyonlar ve görsel bellek performansı ile negatif ilişkili olduğunu bulmuştur. Tersine Kabbendam ve ark.'ları (2000) ve

Kieseppa ve ark.'larının (2005) çalışmalarında toplam dönem sayısı herhangi bir nöropsikolojik ölçüm ile ilişkili bulunmamıştır (13,37,38,45).

Çalışmamızda, İUDB tanılı hastalarda hastaneye yatış sayısı ile sözel bellek ve görsel mekansal bellek arasında anlamlı negatif ilişki saptadık. Literatürde hastane yatış sayısı ile görsel bellek (16,44), yürütücü fonksiyonlar (40,44), sözel akıcılık (44), arasında anlamlı ilişki rapor eden çalışmalar bulunmakta idi.

Bizim çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı ile sürdürülebilir dikkat arasında düşük düzeyde anlamlı bir ilişki saptadık. Başlangıç yaşı ile yürütücü fonksiyonlar, sözel ve görsel bellek testleri açısından anlamlı bir ilişki bulunmamakta idi. Literatürde de bilişsel bozukluklar ile hastalığın başlangıç yaşının değerlendirildiği çalışmalardan (26,38,40,42-44) yalnızca bir tanesinde düşük düzeyde anlamlı bir sonuç elde edilmiştir (26).

Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan İUDB tanılı hastaları bilişsel fonksiyonlar açısından karşılaştırdığımızda, görsel ve mekansal bellek fonksiyonları, psikotik bulguları olan hastalarda anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$). RİSÖT'nin değerlendirdiği gecikmeli hatırlama dışında sözel bellek açısından da anlamlı bir fark saptamadık. Frontal yürütücü fonksiyonlar ve sürdürülebilir dikkat açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık ($p>0,05$). Nöropsikolojik literatürde İUDB hastalarında psikotik bulgu öyküsü ile bilişsel fonksiyonların ilişkisi yeterince incelenmemiştir (23). Glahn ve ark. (2006) ötimik ve semptomatik hastalardan oluşan karma bir grupta, çalışan bellek bozukluğu ile psikoz öyküsü arasında ilişki bulmuştur(156). Selva ve ark. (2006)'nın çalışması, İUDB hastalarında psikotik belirti öyküsüyle bilişsel bozukluklar arasında hiçbir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (157).

Özkıyım riski psikiyatrinin en önemli sorunlarından ve özkıyım riskini ortaya koyacak bir belirleyici arayışı her zaman olmuştur ve halen devam etmektedir. İUDB tanılı hastalarda özkıyım riskinin çok daha yüksek olduğu düşünüldüğünde bu riskli popülasyonun belirlenmesi, koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. Sözel bellek ve öğrenme ile özkıyım girişimi arasında negatif ilişki gösteren bir çalışma (25) dışında bilişsel fonksiyonlarla özkıyım girişimi arasında mevcut literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bir biyolojik işaret olarak bilişsel fonksiyonların anlamlılığını değerlendirdiğimiz çalışmamızda

özkıyım girişimi olan ve olmayan hastaların nöropsikolojik test performanslarını karşılaştırdığımızda herhangi bir bilişsel fonksiyon ile anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızda ailede İUDB öyküsü olan hastalar ile olmayan hastaların bilişsel fonksiyonlarını karşılaştırdık. Ailesinde İUDB öyküsü olan hastalar ile olmayan hastalar arasında frontal yürütücü fonksiyon, sözel, görsel-mekansal bellek ve sürdürülebilir dikkat açısından anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$). Literatürde aile öyküsünün bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemlerdeki hastalarda İGD Ölçeği, SUKDÖ ve SF-36'ı kullanarak işlevsellik, sosyal işlevsellik-sosyal uyum ve yaşam kalitesini değerlendirdik; bunların bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini inceledik.

İUDB tanılı hastaların İGD skoru ile, frontal yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek testleri ve sürdürülebilir dikkat testlerinde gösterdikleri performans anlamlı derecede ilişkili idi.

Hastaların sosyal işlevsellik düzeyini değerlendirdiğimiz SUKDÖ ölçeğinde ise depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastalar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Depresif dönemdeki hastaların sosyal işlevselliği en düşükken, eşikaltı depresyon dönemindeki hastaların sosyal işlevselliği depresyon ve ötimik dönemdeki hastalar arasında yer almakta idi. Her üç gruptaki hastalar SUKDÖ'den kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük puan almakta idi ($p<0,001$). Yine SUKDÖ'nin değerlendirdiği sosyal işlevsellik düzeyi ile frontal yürütücü fonksiyonları değerlendiren WCST tamamlanan kategori sayısı puanı arasında anlamlı ilişki vardı. İUDB tanılı hastaların, ötimik dönemlerinde de işlevselliklerinin bozulduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Klinik iyileşmenin gerçekleşmesi, işlevsellikte düzelme anlamına gelmemektedir (13,15,16). İUDB'da bir alevlenme dönemi sonrası hastaların sadece %40'nın ötimik dönemde, hastalık öncesi işlevselliklerine ulaşabildikleri bilinmektedir (17-19). İUDB'da işlevsellikte bozulmaların altında yatan nedenler henüz net değildir ve nörogörüntüleme tekniklerinin kullanıldığı ve hastalığın biyolojik temellerini araştıran çalışmalar net sonuçlar ortaya koyamamıştır (146). Güncel bulgular, İUDB'da ötimik dönemde de sürmekte olan bilişsel bozuklukların psikososyal işlevlerdeki bozulmalara katkıda bulunduğu yönündedir (13,22,25-27,43,114,205,206,209). Başta bellek bozuklukları

olmak üzere bilişsel bozuklukların hastaların işlevsellikleri üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (25-27). Rosa ve ark. (2009) da, özellikle gecikmeli sözel bellek olmak üzere bazı bilişsel bozukluklar ve eşikaltı depresif belirtilerin, uzun vadede işlevsellik kaybının klinik öngörücüleri olduğu sonucuna ulaşmışlardır (21). Yine yapılan çalışmalarda sözel belek, dikkat ve planlama fonksiyonlarındaki bozuklukların sosyal, kişiler arası ve iş yaşamında bozulmaya neden olabileceği ifade edilmiştir (27,213). Literatürde işlevsellikte bozulma ile sözel bellek arasındaki ilişki tutarlılık göstermektedir. (25,27). Bilişsel bozukluk ve işlevsellik arasında bir bağ olabileceği bu kesitsel çalışmalarda gösterilmiş olsa da (25-27,43); yapılan sınırlı sayıdaki uzunlamasına çalışmanın sonuçlarında bu durumla ilgili yeterli kanıt bulunamamıştır. (21,207,208).

M.Aran ve ark. (2007) bilişsel bozuklukların sadece düşük psikososyal işlevsellikleri olan hastalarda değil, iyi psikososyal işlevsellikleri olan hastalarda da görüldüğünü saptamışlardır. Ancak bilişsel bozuklukların düşük psikososyal fonksiyonları olan hastalarda daha belirgin olduğunu ifade etmişlerdir. İUDB olan hastalarda sözel bellek, psikososyal bozulmaların iyi bir öngörücüsü olarak düşünülmektedir (27).

Literatürde özellikle sözel bellek ile psikososyal işlevselliğin ilişkisinin altı çizilmekte iken bizim çalışmamızda, İGD ile değerlendirilen işlevsellik, frontal yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek testleri ve sürdürülebilir dikkat ile; SUKDÖ ile belirlenen sosyal işlevsellik düzeyi ise yürütücü fonksiyonlar ile anlamlı düzeyde ilişkili idi. İUDB olan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için uygulanan SF-36'nın tüm alt ölçeklerinden depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik hastaların aldığı skorlar birbiri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). SF-36'nın fizyolojik fonksiyon, mental sağlık ve enerji alt testlerinde depresyon, eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastaların aldığı puanlar, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Hasta grupları arasında ise depresyon dönemindeki hastaların skorları en düşükken ,ötimik hastaların en yüksekti. Sosyal fonksiyon, fizyolojik rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sağlığın genel algılanması alt testlerinde ise, depresyon dönemindeki hastalar, eşikaltı depresyon ve ötimik hastalardan daha düşük skorlar aldılar. Eşikaltı depresyon ve ötimik dönemdeki hastalar arasında farklılık yoktu. Ağrı alt testi açısından kontrol grubuna göre

depresyon dönemindeki hastalar daha düşük skor almıştı. Çalışmamızda depresyon dönemindeki hastalarda en düşük olmakla birlikte, eşikaltı depresyon dönemindeki hastalarda ve ötimik dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre azalmış yaşam kalitesinden söz etmek mümkündür. Nöropsikolojik test performansları ile SF-36'nın alt ölçeklerinin ilişkisine bakıldığında, ağrı alt ölçeğinde saptanan düşük düzeyde ilişki haricinde tüm alt testler bilişsel fonksiyonlarla anlamlı düzeyde ilişkili idi. SF-36 ile değerlendirilen fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, genel sağlığın algılanması ve enerji frontal yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek ve öğrenme, görsel mekansal bellek, sürdürülebilir dikkat ile anlamlı derecede ilişkili idi. İUDB'da hastaların sağlıklı ilişkili olarak işlevsellikleri ve yaşam kaliteleri olumsuz olarak etkilenmektedir (27). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Dias ve ark.(2008)'nin çalışmasında İUDB'da bilişsel bozukluklar ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki rapor edilmiştir (210).

Çalışmamız diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu şekilde İUDB tanımlı hastaların işlevsellikleri, sosyal uyumları ve yaşam kalitelerinin major depresif belirtiler ve eşikaltı depresif belirtilerle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde, eşikaltı depresif belirtilerin psikososyal fonksiyonlara negatif bir etkisi olabileceği ifade edilmektedir (32,48,211,212). Bizim çalışmamızda eşikaltı depresyon dönemindeki hastaların İGD ile değerlendirilen işlevselliği, ötimik dönemdeki hastalardan farklı değildi. Depresyon dönemindeki hastaların işlevselliği ötimik hastalardan anlamlı derecede düşüktü. Ancak SUKDÖ ile değerlendirilen sosyal işlevsellik ve sosyal uyum eşikaltı depresyon döneminde ötimik döneme göre daha fazla bozulmuştu. Bu durum İUDB'da eşikaltı depresif belirtilerin sosyal işlevsellik alanında bozulma ile kendini gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Diğer yandan İGD ile değerlendirilen işlevselliğin İUDB'da işlevselliği ölçmekteki kısıtlılığı da söz konusu olabilir. Eşikaltı depresyonu olan hastaların özellikle enerji, mental sağlık ve fiziksel fonksiyonlarda ötimik hastalara göre daha düşük skorlar almaları, eşikaltı depresyonun özellikle bu alanlarda yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte çalışmamız eşikaltı depresif belirtileri olmayan ötimik hastalarda işlevsellik, yaşam kalitesi ve sosyal uyum açısından düşüş saptamakta ve

eşikaltı belirtilerden bağımsız olarak işlevselliğin, yaşam kalitesinin ve sosyal uyumun düşük olduğunun altını çizmektedir. Ötimik dönem sırasında hastalarda bilişsel bozuklukların varlığı göz önüne alındığında ötimik hastalardaki fonksiyonel düşüşün, dolayısıyla sosyal uyum ve yaşam kalitesindeki düşüşün bir nedeni olarak bilişsel bozuklukların olabileceğini düşünmekteyiz.

İUDB olan hastalarda işlevselliğin ötimik dönemi de kapsayacak şekilde bozulduğu göz önüne alındığında, hastalığın ele alınmasında klinik belirtilerin kontrolünün sağlanmasının yanında bilişsel bozuklukların küçümsenmemesi gerektiği açıktır. Hastalığın tedavisinde ilaç yan etkilerin, ilaç etkileşimlerinin ve tolerans gelişiminin dikkate alındığı uzun dönem profilaktik ilaç seçimi ile klinik belirtilerin kontrolünün sağlanmasının ve farmakolojik tedaviyi basitleştirmenin altı çizilmelidir. İUDB tanılı hastalardaki farmakolojik tedavilerin işlevsellikte iyileşme üzerinde kısıtlılıkları mevcuttur, bu yüzden psikoeğitim, ailenin hastalık ve tedavi ile ilişkili bilinçlendirilmesi, bilişsel rehabilitasyon gibi psikososyal müdahaleler yerine getirilmelidir (25-27,213).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın kesitsel olması önemli bir kısıtlılıktır, İUDB olan hastalarda bilişsel bozuklukların seyri ile ilgili daha çok bilgi edinilebilmesi için uzunlamasına çalışmalara gereksinim vardır. Henüz hiçbir çalışma bilişsel fonksiyonlarda hastalık öncesi dönemden itibaren bozulma rapor etmemiştir. Halen hastalığın birbirini izleyen dönemlerinde daha fazla bilişsel kayıp olup olmadığı bilinmezliğini korumaktadır. Bilişsel fonksiyonların hastalık öncesi dönemde de mevcut olup olmadığı ve hastalığın seyri ile ilgili olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Bu yüzden hastalık için risk taşıyan grupları da içeren uzunlamasına çalışmalar yapılması önemlidir. Literatürde az sayıda izlem çalışması mevcuttur, bunlarda akut mani veya depresyon dönemleri sırasında ve sonrasında bilişsel fonksiyonlar araştırılmış olsa da tutarlı bir sonuç rapor edilmemiştir (214).

Çalışmamızda yöntem ile ilgili bir kısıtlılık, öykünün geriye dönük olarak alınması idi. Yöntem ile ilgili diğer bir kısıtlılık ise kullanılan nörokognitif bataryadaki testler içinde RİSOT'un Türk kültürü için standardizasyonunun yapılmamış olması idi.

İlaç kullanımı, İUDB’da yapılan çalışmaların önemli bir kısıtlılığıdır. İUDB olan hastaların çoğu duygudurum dengeleyiciler, antidepresan, antipsikotik ve anksiyolitik ilaçlar ile tedavi edilmektedir ve bu ilaçların kombine kullanımının bilişsel duruma etkisi tartışma konusudur. Belirli bilişsel bozuklukların çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebildiği ile ilgili anektodal veriler bulunmaktadır (148,196). Açıkçası bu ileri çalışma yapılmasını gerektiren bir konudur ancak ilaç kullanmamış risk altındaki bireylerde bildirilen bilişsel bozuklukların ışığında ilaç kullanımının tüm verileri açıklamadığı düşünülmektedir. Teorik olarak ilaç kullanımının bilişsel fonksiyonlara etkileri, ilaç kullanmayan ve ilaç kullanan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar ile değerlendirilebilir, ancak bu durum etik endişe uyandırabilir. Ayrıca ilaç kullanmayan örnekleme daha hafif patolojiler ağırlıklı olacağı için örneklem genel İUDB popülasyonunu yansıtmayabilir.

6.SONUÇLAR

1.İUDB’da sözel bellek, görsel-mekansal bellek, frontal yürütücü fonksiyonlar ve sürdürülebilir dikkat fonksiyonlarında hem depresif dönemde, hem eşik altı depresyon döneminde, hem de ötimik dönemde benzer şekilde bozukluklar mevcuttur. Eşikaltı depresif semptomatoloji ve depresif semptomatoloji göstermeyen hastalarda da bilişsel bozukluklar vardır.

2.İUDB Tip I ve Tip II hastalar arasında, sürdürülebilir dikkat ve frontal yürütücü fonksiyonlar açısından fark bulunmamaktadır. İUDB Tip II’de sözel bellek ve görsel mekansal bellekte bozulma Tip I’e göre daha hafiftir.

3.Uzun hastalık süresi, sözel ve görsel-mekansal bellek, frontal yürütücü fonksiyonlar ve sürdürülebilir dikkatte bozulma ile ilişkilidir.

4.Tekrarlayan manik dönemler, sözel ve görsel-mekansal bellek ve frontal yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir.

5.Tekrarlayan depresyon dönemleri,sürdürülebilir dikkatte bozulma ile ilişkilidir.

6.Geçirilen toplam dönem sayısı, sözel ve görsel-mekansal bellek ve sürdürülebilir dikkatte bozulma ile ilişkilidir.

7.Hastaneye yatış sayısı sözel ve görsel-mekansal bellekte bozulma ile ilişkilidir.

8.Psikotik bulgu öyküsü olan İUDB tanılı hastalarda sözel bellek ve görsel-mekansal bellekte bozulma daha belirgindir.

9.İUDB’da bilişsel bozukluklar ile özkıyım girişimi öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır.

10.İUDB’da aile öyküsü varlığı, bilişsel bozukluklar ile ilişkili değildir.

11.İUDB’da eşikaltı depresif belirtilerden bağımsız olarak ötimik dönemde de devam eden işlevsellikte bozulma mevcuttur.

12.Eşikaltı depresif belirtilerin varlığında sosyal uyumda ve yaşam kalitesinde bozulma artmaktadır.

13.İUDB’da bilişsel fonksiyonlardaki bozukluklar, işlevsellikte, sosyal uyum ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. Abood Z, Sharkey A, Webb M, Kelly A, Gill M. Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group. *Bipolar Disord.* 2002;4(4):243 – 248.
2. Bebbington P.E, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder, a review. *Soc Psychiat Epidemiol.* 1995;30(6):279-292.
3. Bijl RV, Ravelli A. Psychiatric morbidity, service use, and need for care in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Public Health.* 2000a;90(4):602-607.
4. Bijl RV, Ravelli A. Current and residual functional disability associated with psychopathology: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med.* 2000b;30(3):657-668.
5. Marneros A, Brieger P. Prognosis of bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord.* 2002;5:97–148.
6. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Edition-Text Revision, DSM-IV TR). Washington:DC;2000.
7. Leboyer M, Henry C , Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord.* 2005;7(2) :111-118.
8. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. In: Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. New York: Lippincott Williams & Wilkins;2007.p.1575-1582.
9. McKenna MT, Michaud CM, Murray CJL, Marks JS. Assessing the Burden of Disease in the United States Using Disability-Adjusted Life Years. *Am J Prev Med.* 2005;28(5):415-423.
10. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry.* 2004; 184(5): 386-392.
11. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, Lavori P, Lebowitz B, Rudorfer M, Frank E, Nierenberg AA, Fava M, Bowden C, Ketter T,

Marangell L, Calabrese J, Kupfer D, Rosenbaum JF. Rationale, design and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2003; 53(11):1028–1042.

12. Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Bower S, Lampert C, DeAntonio M. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34(6): 724-731.

13. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 1999; 175: 246–251.

14. Goodwin FK, Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York:Oxford University;1990.

15. Chowdury R, Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2003;16: 7–12.

16. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med*. 2000;30:1025–1036.

17. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):183–196.

18. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):45-52.

19. Rosa AR, Franco C, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Functional Impairment in Patients with Remitted Bipolar Disorder. *Psychother Psychosom*. 2008;77(6):390-392.

20. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 2007;164(4): 582–590.

21. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Clinical predictors of

functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):401–409.

22. Murr M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: Executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1078-1086.

23. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;189:254-259.

24. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Yolken RH. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2004; 55: 54-58.

25. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004a;161: 262-270.

26. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugué E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004b; 6: 224-232.

27. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):103-113.

28. Gruber SA, Rosso IM, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *J Aff Disord.* 2008;105:253-260.

29. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murr A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J Aff Disord.* 2010;121(1-2):156-160.

30. McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis evidence for persistent deficits in patients with chronic severe illness. *Br J Psychiatry*. 1995; 167: 51–57.
31. Hockey R. Stress and the cognitive components of skilled performance. 1986;1: 141–178.
32. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;180: 313-319.
33. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DHR. Case control study of neurocognitive function in euthymic bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*. 2002;180:320-326.
34. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairments in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8:103-116.
35. Bora E, Yucel M, Fornito A, Berk M, Pantelis C. Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008;118(3):172-187.
36. VanGorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-46.
37. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EFPM, Hofman PAM, Derix MMA, Nolen WA, Jolles J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(4):274-280.
38. El-Badri S, Ashton C, Moore P, Marsh V, Ferrier I. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3:79-87.
39. MacQueen GM, Young LT, Galway TM, Joffe RT. Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2001;31:1269-1277.

40. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 2001;102: 9–20.
41. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KB, Jak A, Lebowitz BK, Strakowski SM. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord.* 2003;5(5): 375–380.
42. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord.* 2004a;6:233–244.
43. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med.* 2004b;34:823–832.
44. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* 2005;186(1):32–40.
45. Kieseppa T, Tuulio-Herniksson A, Haukka J, Van Erp T, Glahn D, Cannon TD, Partonen T, Kaprio J, Lönqvist J. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder and the role of information processing speed. *Psychol Med.* 2005;35(2):205-215.
46. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck HE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2001;3:58-62.
47. Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1998;11:120–126.
48. Martinez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom.* 2002;71(1): 39–46.

49. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q.* 2000; 71: 309–329.
50. Benazzi F, Akiskal HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna–San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord.* 2001;67:115-122.
51. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. In: Akiskal HS. Mood Disorders: Historical Introduction And Conceptual Overview. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p.1559-1575.
52. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001; 67: 3-19.
53. Oral T. İki Uçlu Bozukluk. İstanbul: WPA Serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı;2002.
54. Işık E. Duygudurum Bozuklukları. Depresyon ve Mani. İstanbul: Boğaziçi Matbaası;1991.
55. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry.* 1976;133: 905- 908.
56. Gelder M, Mayou R, Cowen P. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 4th ed. New York: Oxford University Press;2001.
57. Schou M. The New Bipolar Era And Beyond . *J Affect Disord.*2001; 67: 1-2.
58. Angst J. The Emerging Epidemiology Of Hypomania And Bipolar II Disorder. *J Affect Disord.* 1998;50:143-151.
59. Akiskal HS. The Bipolar Spectrum: Research And Clinical Perspectives. *Encephale.*1995;21(6):3- 11.
60. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-Evaluating The Prevalance Of and Diagnostic Composition Within The Broad Clinical Spectrum Of Bipolar Disorders. *J Affect Disord.* 2000;59(1):5-30.

61. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The Epidemiology Of DSM III-R Bipolar I Disorder In A General Population Survey. *Psychol Med.* 1997; 27: 1079-1089.
62. Keller MB, Baker LA. Bipolar disorder: epidemiology, course, diagnosis, and treatment. *Bull Menninger Clin.* 1991;55(2):172-81.
63. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry.* 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press;1999.
64. Sourney D, Mussat I, Mendlewicz J. Genetics of BPD. *J Affect Disord.* 2000; 18:278-286.
65. Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic Studies of Bipolar affective disorder in large families. *Br J Psychiatry* 2001;41:134-136.
66. Bochereau D, Corcos M, Manic-depressive conditions in adolescents. Epidemiological and clinical aspects. *Presse Med.* 2000;29(3):157-60.
67. Taner E, Yüksel N. Affektif bozuklukların genetiği. *Klin Psikiyat Derg.* 1998;1(1): 5- 12.
68. Smoller JW, Finn CT. Family, twin and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet.* 2003;123:48-58.
69. Işık E, Taner E, Işık U. *Güncel Klinik Psikiyatri.* 2.Baskı. Ankara: Golden Print Matbaası;2008.
70. Craddock N, Jones I, Kirov G, Jones L. The Bipolar Affective Disorder Dimension Scale (BADDS) a dimensional scale for rating lifetime psychopathology in bipolar spectrum disorders. *BMC Psychiatry.* 2004;5(4):19-28.
71. Cadoret RJ. Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry.* 1978;135(4):463-466.
72. Gerson ES, Cloninger CR. *Genetic Approaches to Mental Disorders.* Washington: American Psychiatric Press;1994.
73. Thase ME. How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? *J Clin Psych.*1999;60(4):23-32.
74. Turhan N. *Bipolar Bozukluk: Kesitsel Bir Değerlendirme.* Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2007.

75. MacQ GM, Trevor YL, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2001;103(3):163- 170.
76. Kilzich N, Akiskal HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *Psychiatry Clin North Am.* 1999;22(3):585- 607.
77. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:601-609.
78. Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, Asis J, White T, Epstein J, Isenberg N, McBride PA, Kemperman I, Emmerich S, Dhawan V, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1986-1988.
79. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry.* 2000;48(11):1045-1052.
80. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000;48:147-162.
81. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord.* 2005;7(3):216-235.
82. Sofuoğlu S, Gönül AS. Bipolar Bozukluğun Nörobiyolojisi. 2001;6:288-300.
83. Leonard BE. *Fundamentals of psychopharmacology.* 2nd ed. London;1997.
84. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965;122 (5):509-22.
85. Brown GW, Harris TO, Robinson HR. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes. *Br J Psychiatry.* 1994;165:457-465.
86. Pedro L, Delgado MD, Francisco A. Duygudurum bozukluklarının nörokimyası. İn: Stain DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı.* İstanbul: Sigma Publishing;2007.
87. Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar.* Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003.

88. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Pocket Handbook of Clinical Psychiatry. New York: Lippincott Williams & Wilkins;2009.
89. Dilsaver SC, Coffman JA. Cholinergic hypothesis of depression: a reappraisal. *J Clin Psychopharmacol.* 1989;9(3):173-9.
90. Stahl MS. Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. UK: Cambridge University Press;2000.
91. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Kindling and second messengers: An approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45:137-144.
92. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, Orsulak PJ, Weissenburger JE, Fulton CL, Fairchild CL, Roffwarg HP. Dexamethasone response, thyrotropin releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency and subtypes of depression. *Biol Psychiatry.* 1997;41:915-928.
93. Cowdry RW, Wher TA, Zis AP, Goodwin FK. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40:414-420.
94. Marangell LB, George MS, Callahan AM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, L'Herrou TA, Leverich GS, Post RM. Effects of intrathecal thyrotropin-releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(3):214-222.
95. Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A, Ayuso-Mateos JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. *Eur Psychiatry.* 1999;14:341-345.
96. Dubowsky SL, Buzan R. Mood disorders in *The Textbook of Psychiatry.* Washington: American Psychiatric Press;1999.
97. Ceylan ME, Oral TE. Etiyoloji, Araştırma ve Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Duygudurum Bozuklukları. İstanbul;2001.
98. Coryell W, Scheftner WA, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial conegences of mania and depression. *Am J Psychiatry.* 1993;150:703-720.

99. Lam D, Wong G. Prodromes coping strategies, insight and social functioning in bipolar affective disorder. *Psychiatry Med.* 1997;27:1091-1100.
100. Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı. 2.Baskı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara: Medico Graphics Matbaası;2007.*
101. Post R. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1992;149:999-1010.
102. Weiss S, Post R. Kindling: Separate vs. Shared Mechanisms in Affective Disorders and Epilepsy. *Neuropsychobiology.* 1998;38:167-180.
103. Freud S. Mourning and melancholia. The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud. London: SJ;1963.p.237-260.
104. Klein M. A Contribution to the psychogenesis of manic-depressive states. *Int J Psycho Anal.* 1935;16:145-74.
105. Klein M. Mourning and its relation to manic-depressive states. *Int J Psycho Anal.* 1940;21:125-53.
106. Bella Habip. Sevgi, Suçluluk ve Onarım. İstanbul: Kanat Kitap;2008.
107. Piver A, Yatham LN, Lam RW. Bipolar spectrum disorders. New perspectives. *Can Fam Physician.* 2002;48:896-904.
108. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):45-59.
109. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994;31(4):281-94.
110. Benazzi F. Is there a link between atypical and early onset unipolar depression and bipolar 2 disorder? *Copr Psychiatry.* 2003;44:102-109.
111. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):425-32.

112. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr.* 2002;14:311-322.
113. Dunayevich E, Keck PE. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep.* 2000; 2: 286- 290.
114. Tohen M, Hennen J, Baldessarini R, Strakowski S. Two year and functional recovery in 219 cases of first episode affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry.* 2000;157(2):220-228.
115. Tsai SY, Kuo Cj, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicid in BPB. *J Clin Psyhiatry.* 2002;63(6):469-476.
116. Maria A, Quendo MD, Christine W, Broadsky B, Parsons B, Gretchen L, Kevin MJ. Suicidal behavior in bipolar mood disorder; clinical charecteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord.* 2000; 59:107-117.
117. Jamison KR. Suicide and bipolar disorders. *Ann NY Acad Sci.* 1986;487:301-315.
118. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002; 68:167-181.
119. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD. Imaging of pregnancyassociated breast cancer. *Radiology.* 1994; 191:245-248.
120. Klatzky RL. Human Memory: Structures and Processes. In: WH Freeman. *Memory: Phenomena, experiment and theory.* New York;1980.
121. Parkin AJ, Malden MA. US: Blackwell Publishing;1993.
122. Karakaş S. Cognitive psychological framework for psychophysiological phomena: Demonstration of correspondence between the levels. 10th International conference on Eventrelated potentials of the Brain, Eger, Hungary;1992.
123. Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. Nörokognitif kuram ve modeller. Ankara: Medikal&Nobel Kitabevi;2008.
124. Goldman-Rakic PS. Cellular Basis Of Working-Memory. *Neuron.* 1995;14(3): 477-485.

125. Goldman-Rakic PS. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 1999;46(5):650-61.
126. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University press,1995.
127. Graf P, Schacter DL. Selective effects of interference on implicit and explicit memory for new associations. *J Exp Psych*. 1987;13:45-53.
128. Benjafield JG. *Cognition*. New Jersey: Simon & Schuster;1992.
129. Sternberg RJ. *Cognitive Psychology*. New York: Harcourt Brace;1996.
130. Karakaş S. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. *Türk Nörol Derg*. 2002;8(3):61-69.
131. Woolfolk AE. *Educational Psychology*. Boston:Allyn and Bacon;1993.
132. Eggen P, Kauchak D. *Educational Psychology: Classroom Connections*. New York: Macmillan;1992.
133. Gabrieli JDE, Russell AP, Desmond JE. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:906–913.
134. Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Florida:Psychological Assessment Resources;1981.
135. Kafadar H, Kutlu H. Yönetici/yürütücü işlevler, nöropsikolojik testler. *Anadolu Psikiyatı Derg*. 2009;10:58-59.
136. Spreen O, Strauss E. *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press;1991.
137. Solso R. *Cognitive psychology*. 4. Baskı. Needham Heights: Allyn and Bacon;1995.
138. Karakaş, S. *Nöropsikoloji. Nöropsikolojik Değerlendirme, Klinik Uygulamalar: Ülkemizdeki Durum*. Ankara: Medikal & Nobel;2006.

139. Joseph HC, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJP, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. Physiological Dysfunction of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Revisited. *Cereb Cortex*. 2000;10(11):1078-109.
140. Percecman E. The Frontal Lobes Revisited. In: Stuss DT, Benson DF. *The Frontal Lobes and Control of Cognition and Memory*. New York: The IRBN Press;1987.
141. Anderson SW, Damasio H, Jones RD. Wisconsin Card Sorting Test Performance as a Measure of Frontal Lobe Damage. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991;13(6): 909 -922.
142. Jennings RJ, Coles MGH. *Handbook of cognitive psychophysiology: Central and Automatic Nervous System Approaches*. New York: Allyn & Bacon;1991.
143. Kılıç BG. Yönetici işlevler ve Dikkat Süreçlerine İlişkin Kuramsal Modeller ve Nöroanatomi. *Klin Psikiyatr Derg*. 2002;5:105-110.
144. Solso RL. *Contemporary Issues in Cognitive Psychology*. New York: Halsted Press, A Division of John Wiley & Sons;1973.
145. Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel S. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 1999; 29: 1307–1321.
146. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*. 2007; 9: 114–125.
147. Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz, Alkan M, Ogut M, Eryavuz A. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112: 110-116.
148. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001;3:106-150.
149. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2002;72: 209-226.

150. Bora E, Erkan A, Kayahan B, Veznedaroglu B. Cognitive insight and acute psychosis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(6):634-9.
151. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*. 2004;34(5):811-21.
152. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doğası ve Önemi. *Türk Psikiyatri Derg*. 2007; 19(1):81-93.
153. Kolar US, Reddy YCJ, John JP. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189: 453-458.
154. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Nitasha Khehra. Comparison of cognitive functions between first and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord*. 2006;93: 185-192.
155. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Sabine-Landau S, Goldstein LH. The Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005;58: 859-864.
156. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E, Maples N, Velligan DI, Soares JC. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):117-23.
157. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res*. 2007;4(3-4):265-72.
158. Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(3):167-71.
159. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord*. 2000;60(3):147-57.

160. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med.* 2006 ;23;8(3):46.
161. Altshuler LL, Ventura J, VanGorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry.* 2004;56(8):560-9.
162. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):286-93.
163. First MB, Spitzer R, Gibbon M, Williams M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder, Clinical Version. Washington: American Psychiatric Press;1996.
164. Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ. Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Türkiye'de Psikiyatri.* 2006; 8(1):18-21.
165. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi.* 1994; 4:251-259.
166. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 2001;13:107-114.
167. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. 3.Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği;2009.
168. Akkaya C, Sarandöl A, Danacı AE, Sivrioğlu EY, Kaya E, Kırılı S. Sosyal Uyum Kendini Değerlendirme Ölçeği (SUKDÖ) Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirliği. 2008;19(3):292-299.
169. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
170. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. SF-36'nın Türkçe için Geçerliliği ve Güvenilirliği. *Ege Fiz Tıp Reh Derg.* 1999;2(2):102-6.

171. Karakaş S, Alkan S, Can H, Cantez E, Eski R, Genç-Açıkgöz D, Güleç N, Güngör S, Kafadar H, Soysal AŞ, Şahin A. BİLNOT Bataryasının güvenilirlik ve geçelilik çalışmaları. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. İstanbul;1996.
172. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2.Baskı. Ankara: Eryılmaz Offset Matbaacılık Gazetecilik;2006.
173. Burke DM, Light LL. Memory and aging: the role of retrieval processes. *Psychol Bull.* 1981;90(3):513-4.
174. Malloy PF, Richardson ED. Assessment of frontal lobe functions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994;6(4):399-410.
175. Kurt M, Karakaş S. Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *3P Dergisi.* 2000;8:251-265.
176. Matier K, Wolf LE, Halperin JM. The psychometric properties and clinical utility of a cancellation test in children. *Dev Neuropsychol.* 1994;10:165-167.
177. Weintraub S, Mesulam MM, Dana CA. Personality Disorder Reply. *Arch Neurol.* 1985;42(9):840.
178. Martinez-Aran A, Scatt J, Colom F, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Daban C, Leboyer M, Henry C, Goodwin GM, Gonzalez-Pinto A, Cruz N, Sanchez- Moreno J, Vieta E. Treatment Nonadherence and Neurocognitive İmpairment in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(7): 1017-1023.
179. Genç-Açıkgöz D, Karakaş S. AVL'T'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. İstanbul:1996a.
180. Genç-Açıkgöz D, Karakaş S. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. İstanbul: 1996b.
181. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with Bipolar Disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;188:366-373.

183. Chelune G. Using Neuropsychological Data To Forecast Postsurgical Cognitive Outcome. In: Lüders HO. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press; 1992. p. 477–485.
184. Karakaş HM. *Kognitif Nöroradyolojik Yöntem Ve Yaklaşımlar*. Ankara:Çizgi Tıp Yayın;2000.
185. Kolb B, Whishaw IQ. *Temporal lobe, Fundamentals of Neuropsychology*. 4th Ed. New York: WH Freeman & Company;1996.
186. Penfield W, Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1958;79(5):475-97.
187. Varan E, Tanör Ö, Gürvit H. Rey Karmaşık Figür Testi ve Tanıma Uygulaması (RKFT-T): Bir Yetişkin Türk Örnekleme Üzerinde Norm Belirleme Çalışması. *Türk Nörol Derg*. 2007;13(6): 387-394.
188. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki Bilişsel Süreçlerin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler: Bellek ve Dikkatin Ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi*. 1999;4:132-152.
189. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom*. 2000;69: 2–18.
190. Tham A, Englebreston K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt AS. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 58: 26–29.
191. McClellan J, Prezbindowski A, Breiger D, McCurry C. Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2004; 68: 21–26.
192. Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord*. 1987; 13: 83–92.
193. Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A. Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry*. 2004; 49:813–819.

194. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med.* 1998; 28: 1027–1038.
195. Elliott R, Sahakian BJ, McKay, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological medicine.* 1996;26:975-989.
196. Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorders. *Br J Psych* 178;2001;41:120-127.
197. Şentürk V, Göker C, Bilgiç A, Ölmez S, Tuğcu H, Öncü B, Atbaşoğlu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium and valproate. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 136-144.
198. Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2005; 74(2-3):221-231.
199. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord.* 2006;8(1):85-90.
200. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymond V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(1):86-93.
201. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercós C, Vieta E, Gómez-Beneyto M. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom.* 2005;74(2):113-119.
202. Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Processing efficiency and directed forgetting in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(7):871-880.
203. Vieta E, Benabarre A, Colom F, Gastó C, Nieto E, Otero A, Vallejo J. Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(6):407-409.
204. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the

long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):261-9.

205. Tsuang MT, Dempsey GM. Long-term outcome of major psychoses. Schizoaffective disorder compared with schizophrenia, affective disorders, and a surgical control group. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:1302–1304.

206. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry*. 1995;152:379–384.

207. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord*. 2009;116(1-2):37-42.

208. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord*. 2008; 109(3):286-99.

209. Sanchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285-97.

210. Dias VV, Brissos S, Martínez-Arán A, Kapczinski F. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar type I disorder. *Acta Med Port*. 2008; 21(6):527-38.

211. Cassano GB, Savino M. Chronic and residual major depressions. In: Akiskal HS, Cassano GB. *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions*: New York: Guilford; 1997. pp.54-65.

212. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med*. 1999;29:47-61.

213. Vieta E, Colom F. Psychological interventions in Bipolar Disorder: from wishful thinking to an evidence-based approach. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004; 110:34-38.
214. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 975–982.