

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARIN
YÜKSEK RİSKLİ ÇOCUKLARINDA
KARŞILAŞTIRMALI NÖROBİLİŞSEL ÖZELLİKLER,
DÜRTÜSELLİK VE PSİKOLOJİK SAĞLAMLIK
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖZDE ULAŞ**

İZMİR-2017

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARIN
YÜKSEK RİSKLİ ÇOCUKLARINDA
KARŞILAŞTIRMALI NÖROBİLİŞSEL ÖZELLİKLER,
DÜRTÜSELLİK VE PSİKOLOJİK SAĞLAMLIK
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde ULAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neslihan EMİROĞLU

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLOLAR DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VII
TEŞEKKÜR	IX
ÖZET	1
ABSTRACT	3
BÖLÜM 1 GİRİŞ	5
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	8
2.1. Bipolar Bozukluk Tanımı	8
2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi	8
2.3. Epidemiyoloji	9
2.4. Etiyoloji	10
2.4.1. Genetik Etkenler	10
2.4.2. Nörotransmitterler	11
2.4.3. Nöroendokrin ve İmmünolojik Etkenler	12
2.4.4. Psikososyal Etkenler	12
2.4.5. Kindling(tutuşma)Teorisi	13
2.4.6. Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	13
2.5. Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri	17
2.5.1. Majör(Yeğin) Depresyon Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri	19
2.5.2. Mani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri	20
2.5.3. Hipomani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri	21
2.6. Çocuk ve Ergenlerde BB ve Klinik Görünümler	22
2.7. Yüksek Risk Grubu Çalışmaları	24
2.8. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler	28
2.8.1. Bilişsel İşlevler ve Değerlendirmesi	28
2.8.1.1. Dikkat.....	28
2.8.1.2. Bellek	28
2.8.1.3. Yürütücü İşlevler	29
2.8.1.4. Bipolar Bozuklukta ve Risk Gruplarında Bilişsel İşlevler	30

2.9. Dürtüsellikğin Tanımı ve Değerlendirmesi	32
2.9.1. Bipolar Bozuklukta ve Risk Grubunda Dürtüsellik.....	34
2.10. Psikolojik Sağlamlık.....	35
BÖLÜM 3 AMAÇ VE HİPOTEZLER.....	37
3.1. Amaç	37
3.2. Araştırmanın Hipotezleri	37
BÖLÜM 4 GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4.1. Araştırmanın tipi	38
4.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	38
4.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	38
4.3.1. Yüksek Risk Grubu Olarak Çalışmaya Alınma Ölçütleri	38
4.3.2. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri	39
4.3.3. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	39
4.4. Çalışma Materyali	40
4.5. Veri Toplama Araçları.....	40
4.5.1. Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu	40
4.5.2. Sosyodemografik Veri Formu	40
4.5.3. DSM-IV İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; SCID-I)	40
4.5.4. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version(K-SADS-PL).....	41
4.5.5. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ).....	41
4.5.6. STAI-TX1 ve TX2(Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri.....	42
4.5.7. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) (Young Mania Rating Scale)	42
4.5.8. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-10 (BDÖ-10) (Barratt Impulsiveness Scale- BIS-10).....	42
4.5.9. Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği(ÇPGSÖ-12)	43

4.5.10. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (Children's Global Assesment Scale-CGAS)	43
4.5.11. Nörobilişsel Değerlendirme	44
4.5.11.1. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT; Serial Digit Learning Test).....	44
4.5.11.2. Stroop Testi -Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu (ST-TBAG).44	
4.5.11.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi	45
4.5.11.4. Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi(Auditory Verbal Learning Test: AVLT)	45
4.5.11.5. Stop Sinyal Testi.....	46
4.5.11.6. İz Sürme Testi (Trail Making Test)	46
4.6. Verilerin Toplanması.....	47
4.7. İstatistiksel Değerlendirme	47
4.8. Araştırmanın Değişkenleri.....	47
BÖLÜM 5 BULGULAR	48
5.1. Sosyodemografik Özellikler	48
5.1.1. Yaş	48
5.1.2. Cinsiyet	49
5.1.3. Eğitim Düzeyi	49
5.1.4. Okul Başarısı.....	50
5.1.5. Anne ve Baba Yaşı	50
5.1.6. Ebeveynlerin Çalışma Durumu	51
5.1.7. Anne ve Babanın Eğitim Düzeyleri.....	52
5.1.8. Ebeveynlerin Medeni Durumu	53
5.1.9. Ailenin Algıladığı Sosyoekonomik Düzeyi	53
5.1.10. Ailelerin Yaşadığı Yer	54
5.1.11. Sigara Kullanımı	54
5.1.12. Alkol Kullanımı.....	55
5.1.13. Madde Kullanımı.....	55
5.2. Ebeveynlerdeki Psikiyatrik Hastalıklar	55
5.3. Akrabalardaki Psikiyatrik Hastalıklar	55
5.4. Ailede Bipolar Bozukluk Yüklülüğü	56
5.5. Risk Grubundaki Geçmiş ve Şimdiki Tanılar ve Tedaviler.....	56

5.6. Ruhsal ve Fiziksel Travmaya Maruz Kalma.....	58
5.7. Semptom varlığı	59
5.8. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (CGAS).....	59
5.9. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (CDRS-R), STAI-TX1 ve TX2(Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ)	60
5.10. Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇGPSÖ).....	61
5.11. Dürtüsellik.....	62
5.12. Nörobilişsel Testler	64
BÖLÜM 6 TARTIŞMA	72
BÖLÜM 7 SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	87
7.1. Sonuçlar	87
7.2. Öneriler	89
7.3. Kısıtlılıklar	90
BÖLÜM 8 KAYNAKLAR	91
BÖLÜM 9 EKLER	115

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları açısından karşılaştırılması

Tablo 2: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 3 : Olgu gruplarının ve kontrol grubunun eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Tablo 4: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun okul başarısı açısından karşılaştırılması

Tablo 5: Olgu grupları ile kontrol grubunu baba yaşı açısından karşılaştırılmak amacıyla yapılan One-way ANOVA sonrası Post-hoc Tukey HSD testi sonuçları

Tablo 6: Olgu ve kontrol gruplarının annenin çalışma durumu açısından karşılaştırılması

Tablo 7: Olgu ve kontrol gruplarının babanın çalışma durumu açısından karşılaştırılması

Tablo 8: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Tablo 9: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Tablo 10: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun ebeveynlerinin medeni durumlarının karşılaştırılması

Tablo 11: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun sosyoekonomik düzeyinin karşılaştırılması

Tablo 12: Olgu ve kontrol grubunun hayat boyu sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

Tablo 13: Olgu ve kontrol grubunun alkol kullanımı açısından karşılaştırılması

Tablo 14: Olgu ve kontrol grubunun akrabalarındaki psikiyatrik hastalıkların karşılaştırılması

Tablo 15: Etkilenmiş risk grubunda görüşme ve testlerin yapıldığı andaki mevcut tanılar

Tablo 16: Etkilenmiş risk grubundaki geçmiş tanılar

Tablo 17: Etkilenmiş risk grubundaki görüşme ve testlerin yapıldığı andaki ilaç kullanımları

Tablo 18: Etkilenmiş risk grubunda geçmiş dönemdeki ilaç kullanımları

- Tablo 19:** Olgu gruplarında ve kontrol grubunda mevcut ruhsal travmaların karşılaştırılması
- Tablo 20:** Olgu ve kontrol grubunda mevcut ruhsal travmaların karşılaştırılması
- Tablo 21:** Etkilenmiş grup ve kontrol grubunda mevcut ruhsal travmaların karşılaştırılması
- Tablo 22:** Olgu ve kontrol grubunun CGAS puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 23:** Olgu grubu içinde irritabilite ve labilite belirtileri olanlar ile olmayanların CGAS puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 24:** Etkilenmiş, etkilenmemiş risk grubu ve kontrol grubunun ÇDDÖ puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 25:** Olgu gruplarının ve kontrol grubunun ÇGPSÖ puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 26:** Etkilenmiş ve etkilenmemiş grupların ÇGPSÖ puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 27:** Olgu gruplarının ve kontrol grubunun BDÖ-10 puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 28:** Olgu ve kontrol grubunun BDÖ-10 puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 29:** Olgu gruplarının ve kontrol grubunun SST açısından karşılaştırılması
- Tablo 30:** Olgu ve kontrol grubunun SST açısından karşılaştırılması
- Tablo 31:** Olgu ve kontrol grubunun AVLT puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 32:** Etkilenmiş ve etkilenmemiş olgu gruplarının ve kontrol grubunun AVLT puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 33:** Olgu gruplarının ve kontrol grubunun WKET puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 34:** Olgu ve kontrol grubunun WKET puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 35:** Olgu ve kontrol grubunun iz sürme testleri açısından karşılaştırılması
- Tablo 36:** Olgu grupları ve kontrol grubunun iz sürme testleri açısından karşılaştırılması
- Tablo 37:** Olgu ve kontrol grubunun iz sürme testleri açısından karşılaştırılması
- Tablo 38:** Olgu ve kontrol grubunun Stroop testleri açısından karşılaştırılması
- Tablo 39:** Olgu gruplarının ve kontrol grubunun Stroop testleri açısından karşılaştırılması
- Tablo 40:** Belirtilerin başlama yaşına göre etkilenmiş risk grubunun WKET puanları açısından karşılaştırılması
- Tablo 41:** Belirtilerin başlama yaşına göre etkilenmiş risk grubunun Stroop testleri açısından karşılaştırılması

KISALTMALAR

5HT	: Serotonin
AB	: Anksiyete Bozukluğu
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
APA	: Amerikan Psikoloji Birliği
ASK	: Anterior singulat korteks
AVLT	: Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi (<i>Auditory Verbal Learning Test</i>)
BAR	: Bipolar at-risk
BB	: Bipolar bozukluk
BD	: Bipolar disorder
BDÖ	: Barratt Dürtüsellik Ölçeği
BIOS	: Bipolar Offspring Study
BIS	: Barratt İçtepisellik Ölçeği
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPSS-P	: Bipolar prodrom semptom görüşmesi ve ölçeği (<i>Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective</i>)
BTA	: Başka türlü adlandırılmayan
CGAS	: Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (<i>Children's Global Assessment Scale</i>)
CGAS	: Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
CRH	: Kortikotropin salgılatan hormon
CYRM	: Child and Youth Resilience Measure
ÇDDÖ	: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu
ÇDŞG-ŞY	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-Lifetime Version (K-SADS-PL)</i>)
ÇGPSÖ	: Çocuk Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği
DA	: Dopamin
DB	: Davranım Bozukluğu
DDB	: Duygudurum bozuklukları

DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DSM	: Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DTG	: Diffüzyon tensor görüntüleme
FA	: Fractional anisotropy
fMRG	: Fonksiyonel beyin görüntüleme
HPA	: Hipotalamopitüiter aks
İFK	: İnterior frontal korteks
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MHPG	: 3-metoksi-4hidroksifenilglükol
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
NE	: Norepinefrin
OFK	: Orbitofrontal korteks
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PFK	: Prefrontal korteks
PTSB	: Posttravmatik Stres Bozukluğu
SCID	: DSM-IV İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (<i>Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders</i>)
SDÖT	: Sayı Dizisi Öğrenme Testi
SED	: Sosyoekonomik düzey
SPSS	: The Statistical Package for Social Sciences
SST	: Stop Sinyal Testi
STAI	: Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri
ST-TBAG	: Stroop Testi -Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu
VLPFK	: Ventrolateral prefrontal korteks
VMA	: Vanilmandelik asit
YDDB	: Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu
YMÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, gelişimime büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şahbal ARAS, Prof. Dr. Süha MİRAL, Prof. Dr. Aynur AKAY, Prof. Dr. Özlem GENCER, Doç. Dr. Burak BAYKARA, Doç. Dr. Taner GÜVENİR, Doç. Dr. Aylin ÖZBEK, Doç. Dr. Fatma VAROL TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Sevay ALŞEN GÜNEY, Uzm. Dr. Burcu SERİM DEMİRGÖREN'e ve bölümümüzün kurucusu olan değerli hocam Prof. Dr. Ayşen BAYKARA'ya,

Prof. Dr. Neslihan EMİROĞLU' nun danışmanlığı ile yürütülmüş olan bu tez çalışmasında araştırmacı olarak Uzm. Dr. Güneş Şayan Can, Dr. Elif UYSAL ve Psikolog Ayşegül ILDIZ görev almıştır.

Her zaman bana destek olan, bu tezin oluşumunun her aşamasında bana göstermiş olduğu yoğun destek, emek ve yardımları için minnettar olduğum ve her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Neslihan EMİROĞLU'na,

Tez çalışmamın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan, bilimsel bakış açımı zenginleştiren değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM'e,

Tez çalışmasını birlikte yürüttüğümüz, tezin oluşumunda büyük katkıları olan, çalışma azmi ve disipliniyle bilim dünyasında her zaman adını duyacağımı düşündüğüm meslektaşım Uzm. Dr. Güneş Şayan CAN'a,

Eğitimimin büyük bir bölümünde beraber çalıştığım ve tez sürecimde bana fikirleriyle büyük katkıları bulunan meslektaşım Uzm. Dr.Merve ONAT'a,

Uzmanlık eğitimim süresince zor anlarda desteklerini hep yanımda hissettiğim, her zaman yardımlarıyla beni yalnız bırakmayan çok değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Ayça Ece ÇITAK KARABOĞA ve Dr. Didem SAAT DEMİR'e,

Tez sürecini birlikte yürüttüğümüz, yardımlarını esirgemeyen sevgili meslektaşım Dr. Elif UYSAL'a,

Nöropsikolojik testlerin uygulanmasında zor durumlarda dahi özveri ve disiplinli bir şekilde çalışan psikolog arkadaşım Ayşegül ILDİZ'a,

Asistanlığım boyunca beraber çalışıp her zaman desteklerini aldığım değerli meslektaşlarım Handan, Fatma, Ceren, Canem, Damla, Dilay, Gonca, Yusuf, Eyaz, Enver, Mustafa Can, Murat, Ferhat, Deniz, Burçin, Barış, Önder, Pelin, Didem, Begüm, Mert, Aybüke, Bari, Berrin, Seçil, Serkan, Cansu, Esra, Gökhan, Beste, Fatmanur, Oğulcan, Çağatay, Emin, Mustafa, Doğukan ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını her zaman hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Zeliha TUNCA, Prof. Dr. Can CİMİLLİ, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN, Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM, Prof. Dr. Beyazıt YEMEZ, Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ, Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE, Prof. Dr. Elif ONUR AYSEVENER, Doç. Dr. Halis ULAŞ, Uzm. Dr. Tolga BİNBAY'a ve psikiyatri asistanlarına,

Tezin istatistik analizi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet TOPUZOĞLU ve Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a,

Çocuk nörolojisi rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Özel Eğitim Uzmanı Aysu ÖZCAN, Çocuk Gelişim Uzmanı Oya KASAPÇI, Uzm. Psikolog Esmahan ORÇIN, Psikolog Ümit ŞAHİN, Sosyal Hizmet Uzmanı Tülin ASLANER, Sorumlu Hemşire Emel ÇEVRİM, Psikolog Özge KARAKUŞ, hemşire arkadaşlarım Gülcan, Zeynep, Aysel, Nurgül ve Derya, anabilim dalı sekreterlerimiz Naciye ÖZEGEMEN ve Duygu ÖZBEK'e, poliklinik sekreterimiz Selcan ULUÇAY ve Yasin KÜÇÜKÇAPRAZ'a, servis sekreterimiz Gülçin ALGÜLLER'e, arşiv sorumlumuz Ozan ŞAKAR'a, personelimiz Şerife DİBEK'e ve tüm çalışanlara,

Çalışmayı kabul edip çalışmaya katılan tüm çocuk ve ailelerine,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, tez sürecimde desteklerini esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Yoğun çalışmalarım sırasında bana yardımlarını ve desteklerini hep hissettiğim, Gülbeyaz annem, Faruk babam ve Şima'ya,

Her anımda benim yanımda olan, en büyük destekçim ve çok değer verdiğim sevgili eşim Erdinay ULAŞ'a ve hayatıma anlam katan canım kızım Ada'ya çok teşekkür ederim.

Gözde ULAŞ

ÖZET

Amaç: Bipolar bozukluğun (BB) erken dönemde saptanabilmesi ve biyolojik risk etkenlerinin belirlenmesi amacıyla farklı yüksek risk gruplarında klinik, genetik, nörobiliş ve nörogörüntüleme alanlarında çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Hastalığın genetik temellerinin yanı sıra BB'un erken başlamasında ve epizodik rekürrens oluşumunda stres de önemli rol oynayabilmektedir. Çalışmamızın amacı; BB tanılı hastaların yüksek riskli çocuklarında erken dönemde nörobilişsel özellikler, psikolojik sağlamlık ve dürtüselliğin birbirleriyle olan ilişkisinin ve BB'ü erken dönemde tanımaya yönelik endofenotiplerin saptanmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya DSM-IV'e göre BB tip I ya da II tanılı hastaların 12-18 yaş arasındaki çocukları ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ile Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine herhangi bir yakınma ile başvuran ve ebeveynlerinden en az birinde BB (I veya II) tanısı olup 12-18 yaş arasında olan 30 çocuk ve ergen yapılandırılmış klinik görüşmeler ile psikiyatrik belirtiler açısından etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayrılarak çok yüksek riskli etkilenmiş gruba (n=20), etkilenmemiş yüksek riskli grup (n=10) ve bu olgularla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde ve kendisinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan 33 çocuk ve ergen kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlere tanısal bir psikiyatrik görüşme olan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) uygulanmıştır. Etkilenmiş gruba, etkilenmemiş gruba ve kontrol grubuna Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT), Sayı dizisi öğrenme testi (SDÖT), İz sürme testi, Stop Sinyal Testi (SST), Young Mani ölçeği(YMÖ), STAI (Durumluluk ve sürekli kaygı envanteri), Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (CGAS), Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ) uygulanmış, sosyodemografik ve klinik veri formu, Barratt Dürtüsellik Ölçeği-10 (BDÖ), Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇGPSÖ) verilmiştir. Çalışmanın verileri SPSS 22.0 paket programında değerlendirilmiştir. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uygun olanlara ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney

U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. 0,05' ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Olgu grubunda CGAS puanları kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. ÇGPSÖ puanları etkilenmiş grupta etkilenmemiş gruba ve kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. BDÖ-10 puanları ve SST'nde gruplar arası fark bulunamamıştır. AVLT'nin anlık bellek ölçeği alt testlerinin olgu grubunda azaldığını saptanmıştır. WKET, SDÖT ve Stroop testinde gruplar arası farklılık bulunamamıştır. İz sürme testinde olgu grubunda bozulma olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Etkilenmiş ve etkilenmemiş gruplar arasında nörobilişsel işlevlerde ve dürtüsellikte fark saptanmazken, tüm olgular ile kontroller arasında nöropsikolojik testlerin bir kısmında, işlevsellikte ve psikolojik sağlamlıkta anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Saptanan bu bulgular bipolar prodromal dönemi için öngörücülerden olmaya adaydır. Bu durumun genellenebilmesi için daha büyük örneklemli, uzunlamasına araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, bilişsel işlev, dürtüsellik, psikolojik sağlamlık, yüksek risk

ABSTRACT

Background: Various investigations have been carried out in the fields of clinical, genetic, neurocognitive and neuroimaging in different high risk groups in order to diagnose bipolar disorder (BD) early and to determine biological risk factors. In addition to the genetic basis of the disease, stress can also play an important role in the early onset of the BD and in the episodic recurrence. The aim of this study; early neurocognitive features, resilience, and impulsivity and the relationship with each other in the high-risk children of BD-diagnosed patients and the detection of endophenotypes for the early diagnosis of BD are identified.

Method: This study included 30 children aged 12-18 years, whose parent previously applied to Psychiatry Clinic of Dokuz Eylul University and diagnosed BD type I or II according to DSM-VI-TR scale; and children aged 12-18 years whose parents is diagnosed BD according to DSM-IV-TR scale, applied to Child and Adolescents Psychiatry Clinic of Dokuz Eylul University with any complaint. Children were classified as unaffected high risk group (n=10) and affected high risk group (n=20) by symptoms in terms of structured clinical interviews. 33 healthy children included same age, gender and education levels with the high risk group without any psychiatric disorder in their parents and themselves. Psychiatric diagnostic interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Lifetime Version- K-SADS-PL) were applied to all children and adolescents who admitted to the study. Sociodemographic Data Form, Children Depression Rating Scale-Revised, Young Mania Rating Scale, State-Trait Anxiety Inventory, Barratt Impulsiveness Scale-10 (BIS-10), Child and Youth Resilience Measure (CYRM), Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Auditory Verbal Learning Test, Serial Digit Learning Test, Trail Making Test, Stop Signal Test and Children Global Assessment Scale were applied to both case and control groups. In the analysis of continuous data, t-test and one way ANOVA were applied to the normal distribution groups, and Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis test was applied to the groups where the distribution was not normal. Chi-square test was applied in the analysis of the cut-off data. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In the case group CGAS scores was found lower than control group. The scores of CYRM were significantly lower in the affected high risk group than unaffected high risk group and control group. There was no difference between groups in the BIS-10 scores

and SST. Immediate memory tests and trail making tests were worse in the case group. There were no difference in the Wisconsin Card Sorting Test, Serial Digit learning test and Stroop test between groups.

Conclusion: Significant differences were found in functionality, resilience and in some of the neurocognitive tests between the cases and controls, while there were no difference between affected and unaffected groups in neurocognitive functions and impulsivity. These findings can be candidate of the bipolar predictor for the prodromal period. In order to be able to generalize this situation, there is a need for longitudinal research with larger sampling.

Key words: Bipolar disorder, cognitive function, impulsivity, resilience, high risk



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) genel populasyonun %0.6-2.4'ünü [1], çocuk ve ergenlerin %1.2'sini etkileyen [2] ciddi, tekrarlayıcı, giderek ilerleme potansiyeli olan [3-5], yeti yitimine sebep olan ve bozukluğa sahip kişide, ailesinde ve bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. BB'un güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteçler olmaması nedeniyle tanı klinik yöntemlerle konulmaktadır.

Hastalığın başlangıcı tipik olarak ergenlik sonları ile 30'lu yılların başında ortaya çıkar [6, 7] ve 13 yaşından öncesinde tanı yüksek oranda psikiyatrik komorbidite ve uzun dönemde kötü sonuçlarla ilişkilidir [8]. Ayrıca, BB tanılı yetişkinlerin %16-27'si, ilk duygudurum döneminin 13 yaşından önce oluştuğunu bildirmektedir [8]. Bu bulgulara rağmen BB' un ilk belirtileri başladıktan sonra teşhis çocukluktaiki olgularda 16 yıla, ergenlerde ise 11 yıla kadar gecikebilir [9, 10].

Erken Başlangıçlı BB'un daha sık hospitalizasyon, madde kullanımı ve suisidi de içeren ağır görünüm ve sonuçları olmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken belirteçlerini saptayabilmek çok önemlidir [11]. Son zamanlarda, BB'u önleme, erken teşhis ve müdahale önem kazanmaya başlamıştır. Bu konuda artan dikkat ve stratejilerle BB'u geciktirme, şiddetini azaltma, ilerlemeyi önleme, hatta tamamen BB'luğu önleme gibi bir potansiyele sahip olabiliriz [12, 13]. Bu nedenle BB'un başlangıç safhalarını incelemek, hastalığın erken teşhisi ve tanısız ihmallerin veya iyatrojenik hasarın önlenmesiyle ilgili klinik uygulamaları geliştirebilir. Aslında BB'u en güçlü öngördüren tek faktör aile yüklülüğüdür. Bir ebeveynde BB olması halinde çocuklarında BB oluşma riski %4-5 iken iki ebeveynde de BB bulunması halinde risk %14-35.8'dir[14]. Bu nedenle BB olan ebeveynlerin çocuklarını değerlendirmek bize bu artmış risk grubundaki ilk anormallikleri ve incinebilirlik etkenlerini araştırma fırsatı vermektedir[15].

Bununla birlikte, ailede BB öyküsü sadece BB'un artmış riskini kestirmekle kalmayıp yapılan metaanalizler, diğer çocuklarla karşılaştırıldığında bir BB'luklu ebeveynin çocuklarının, BB gelişimi için yaşam boyu riskini sekiz-on kat arttığını, aynı zamanda yaşam

boyu herhangi bir ciddi zihinsel bozukluk riskini ise üç kat (örneğin, psikoz) artırdığını göstermektedir [16]. Bu nedenle, BB ebeveynlerinin çocuklarında yapılan çalışmalar BB öncülü olabilecek bulguları, psikiyatrik belirtileri ve risk grubundan hastalığa geçiş oranları hakkında bilgi sağlayabilir[17].

Psikososyal incinebilirlikler, erken yaşam stresiyle duygudurum bozukluklarının ortaya çıkışı arasındaki ilişkiyi değiştirebilir. Özellikle, erken stres maruziyeti, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen işlevini etkileyebilir, bu da artmış veya anormal stres tepkileri ile sonuçlanır [18]. Aynı stresöre fizyolojik ve psikolojik yanıtlar bireysel olarak değişebilmektedir [19]. Amerikan Psikoloji Birliği (*American Psychological Association*) (APA) dayanıklılığı (*resilience*, psikolojik sağlamlık) güçlüklerle, travmaya, trajideye (dram, facia), tehdite ve diğer belirgin stres kaynaklarına uyum yapabilme becerisi olarak tanımlamaktadır [20]. Psikolojik sağlamlığın sadece doğuştan gelen bir özellik olmadığı, çevresel faktörlerden etkilenebildiği düşünülmektedir [21]. Fakat BB hastalarında psikolojik sağlamlık ile ilişkili çok az çalışma bulunmaktadır.

Bipolar Bozukluk aynı zamanda artmış impulsivite ile de birliktedir [22]. İmpulsivitenin erken başlangıç [23, 24], yatarak tedavi sayısı [25], işlevsellikte bozulma [26], suisid riski [27] ve düşük yaşam kalitesi [28, 29] ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. İmpulsivite artışı sadece manik dönemde değil ötimik dönemde de görülmektedir [30]. Artmış impulsivite ile BB hastalarındaki bilişsel işlevlerde yetersizlik arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [22, 31]. İmpulsivite ile ilişkili bilişsel yetersizlik BB hastalarında hayattaki güçlüklerle ve stresle başa çıkma becerisini azaltabilmektedir. Diğer yandan düşük psikolojik sağlamlık BB'ta strese impulsif yanıtlar vermeye yatkınlık oluşturabilmektedir [32]. Bu nedenle BB'da psikolojik sağlamlığın impulsivite ile yakın ilişkili olduğu hipotezi öne sürülebilir. Fakat bilimsel yazında bu ilişkiyi gösteren çalışma(lar)a ulaşılammıştır.

Bipolar Bozukluk hastalarında yürütücü işlevler, dikkat, öğrenme, bellek, sözel akıcılık, işlemci hızı gibi bilişsel işlevlerde bozukluk olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır [33-35]. Ayrıca bu bilişsel bozuklukların hastalığın başlangıcından önce başladığına; tekrarlayan epizodlar ve hastalık süresiyle korele olarak artış gösterdiğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Ötimik hastalar ve birinci derece akrabalarında yanıt inhibisyonu, yürütücü işlevler, sözel bellek ve dikkatte bozukluk olduğu gösterilmiştir [33].

Yanıt inhibisyonundaki eksikliğin ventral prefrontal işlev bozukluğunun belirteci olduğunu, şizofreni hastalarında saptanmadığını ve BB'luğun önde gelen endofenotip adaylarından biri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [36]. Daha küçük yaş grubunda yapılmış ve ebeveynleri BB, depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu (bunlardan yalnız biri) tanısı almış çocukların birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada yanıt inhibisyon eksikliği BB hastalarının çocuklarında diğer gruplardan yüksek saptanmıştır [37]. Literatürde yanıt inhibisyonu dürtüsellik kavramının bileşenlerini oluşturmaktadır. Yanıt inhibisyonunu ölçen en önemli testlerden biri Stop Sinyal Testidir. Literatürde yüksek riskli grupta bu test kullanılarak yanıt inhibisyonunun ölçüldüğü çalışmalar bulunmaktadır [38, 39]. BB olan ebeveynlerin çocuklarında daha az çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda [40-42] dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler, görsel bellek veya mekansal bellek gibi bilişsel alanlarda zorluklar bulunurken, bazılarında bulunamamıştır[43].

Prodrom terimi davranışlarda ve mental durumda ilk dinamik değişiklikleri sınıflandırmaktadır. BB'ta prodrom açısından potansiyel öngördürücü etkenler mevcuttur. Bu belirtiler spesifik olmayan bir takım psikopatolojileri, eşikaltı mani belirtilerini, mani ve depresyonda da bulunan eşikaltı belirtileri ve eşikaltı depresif belirtileri içermektedir [44]. Literatürde BB prodromu olabilecek bipolar at-risk (BAR) / çok yüksek riskli olgular tanımlanmıştır. Belirtiler açısından olgular üç gruba ayrılmıştır: Eşik altı mani belirtileri olan bireyler, siklotimik özellikler içeren depresyonu olan bireyler ve depresyonu olup aynı zamanda genetik risk taşıyan bireyler [45].

Bu çalışmada ebeveynlerinden en az biri BB tanısı almış çocuk ve gençlerin yapılandırılmış klinik görüşmeler ile psikiyatrik belirti varlığı açısından etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayrılması; çok yüksek riskli etkilenmiş grup, etkilenmemiş yüksek riskli grup ve sağlıklı kontrolleri erken dönemde nörobilişsel özellikler, psikolojik sağlamlık ve dürtüsellik açısından değerlendirerek bozukluğu erken saptamaya yönelik endofenotiplerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Çok yüksek riskli etkilenmiş grupta; yüksek riskli etkilenmemiş gruba ve kontrol grubuna göre nörobilişsel işlevlerin (özellikle yürütücü işlevler, sözel bellek, dikkat ve yanıt inhibisyon) daha bozuk bulunacağı; özellikle çok yüksek riskli etkilenmiş grupta her iki gruba göre işlev bozukluğunun daha belirgin olacağı; risk grubunda yüksek impulsivitenin düşük psikolojik sağlamlıkla ilişki göstereceği; risk grubunda artmış impulsivitenin düşük bilişsel işlevlerle ilişki göstereceği öngörülmüştür.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk Tanımı:

Bireyin dıştan ve içten gelen uyaranlara gösterdiği duygusal tepkiye duygulanım (*affekt*), belli bir süre belli duyguların baskın olarak yaşanması durumuna ise duygudurum (*mood*) denir [46]. Diğer bir deyişle bireyin o andaki emosyonlarının dışavurumu "duygulanım" sürekli içsel durumuna ise "duygudurum" denir [47].

Bipolar bozukluk, mani, depresyon ya da her ikisini de içeren karma ataklarla giden, epizodik seyirli olan haftalardan aylara kadar sürebilen, bireyin sosyal işlevselliğini ve kişilerarası ilişkilerini bozan ve bu ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimik) dönebildiği, kronik bir ruhsal bozukluktur [47-49]. Tip I BB ataklar dışı dönemlerde normal duygudurum bulgularının olduğu mani ve depresyon dönemleri ile giden BB tipidir. Tip II BB ise manik atak olmaksızın bir ya da daha fazla hipomani ve depresyon atakları ile seyrederek [50, 51].

Dünya Sağlık Örgütüne göre BB engeliliğe yol açan sebepler arasında altıncı sıradadır. BB hastalığında en önemli sorun alanlarından biri BB tanısının gecikmesidir. Bunun en önemli sebepleri; erken ergenlik döneminde başlayan, hastalığa özgü olmayan, tanınması güç belirtiler nedeni ile hastalığın tanınamaması ve hastalığın depresif belirtilerle başladığı bireylerin depresif bozukluk tanısı ile yanlış tanı almalarıdır. Bu gecikme hastalara zarar veren belirtilerin kontrol edilememesine ve bilişsel yetilerin kaybına yol açarak hastalığın prognozunu kötü etkilemektedir. Bu nedenle hipomanik/manik epizod öncesi döneme ait klinik ve nörobiyolojik süreçlerin aydınlatılması için yapılan çalışmalar tüm dünyada artmaktadır [52].

2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi:

Bipolar bozukluk Antik Yunan ve Roma döneminden itibaren bilinmektedir [6]. Tarih öncesi dönemlerde Yunan ve Latin yapıtlarında depresyon ve taşkınlık nöbetleri geçiren bireyler belirtilmiştir. Maninin Yunanca anlamı öfke ve gazaptır. Homeros'un İlyada

destanının giriş bölümünde mani kelimesi kullanmıştır [53]. Melankoli tanımlaması ilk olarak M.Ö. 400 yılında Hipokrat tarafından kullanılmıştır [54]. Hipokrat bu durumu kara safrayla ilişkilendirmiştir [46]. M.S. yaklaşık 150 yıllarında Aretaeus melankoli ile mani arasında ilişki olduğunu farketmiş, melankolinin maninin başlangıcı ve bir parçası olduğunu yazmıştır [53]. 1854'te Falret ve Baillarger birbirini takip eden mani ve depresyon ataklarının tek bir hastalık olduğunu belirterek bu hastalığı “döngülü ruh hastalığı” ve “çifte biçimli ruh hastalığı” olarak tanımlamışlardır [54]. İlk kez Alman psikiyatrist Emil Kraepelin 1899'da bu hastalığı “manik-depresif hastalık” olarak isimlendirerek, hastalığın periyodik ve epizodik seyrinin olduğunu belirtmiştir. Krapelin 1921 yılında puberte öncesi çocuklarda mani görülebileceğini hatta puberte başında mani görülme olasılığının daha yüksek olacağını bildirmiştir [55]. Bleuler 1924 yılında ilk kez “affektif hastalık” tanımını kullanmıştır. Altmışlı yıllarda Lityum tedavisinin yaygınlaşması ve BB'ta etkinliğinin gösterilmesi ile farmakolojiye ve etiyolojiye yönelik daha düzenli biyolojik araştırmalar da yapılmaya başlanmıştır [56]. Dunner 1976 yılında mani olmadan hipomanik ve depresif dönemlerle seyreden BB tip II tanımlamıştır [53]. 1980'de DSM-III ve 1987'de DSM-III-R sınıflandırmaları kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bu ölçütler, erişkinlere özgü olması nedeniyle yaşa ve gelişimsel döneme özgü uyarlamalarla çocuklarda kullanılmıştır [57]. 1994'te DSM-IV sınıflandırmasında dört tip Bipolar Bozukluk; Bipolar I, Bipolar II, Siklotimi ve Başka Türülü Adlandırılamayan Bipolar Bozukluk (BTA BB) yer almıştır. 2000 yılında kullanıma giren DSM-IV-TR sınıflandırmasında ek olarak Genel Tıbbi Duruma ya da Madde Kullanımına Bağlı Duygudurum Bozukluğu belirtilmiştir [58]. DSM-5 ile birlikte karma epizod, karma özellikler gösteren belirtici ile yer değiştirmiştir [59].

2.3. Epidemiyoloji:

Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı %0,4-1,6'dır [60]. Bipolar bir yelpaze tanımı grubu olarak ele alındığında, bu oran %3-6 olarak bildirilmiştir [61]. 12 aylık prevalansı ise %0.6 ve %1.5 arasında bildirilmektedir [1, 62, 63].

Bipolar Bozukluk herhangi bir yaşta başlayabilir. BB I tanısı almış 1665 bireyle yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastalık başlangıcının zirve yaptığı yaş aralığının 15-25 olduğu belirlenmiştir. 12 yaş altında başlangıç bireylerin % 5'inde görülürken, % 28'inde ise 12-18 yaş aralığında başladığı saptanmıştır [64]. 13 yaşından öncesinde tanı yüksek oranda psikiyatrik komorbidite ve uzun dönemde kötü sonuçlarla ilişkilidir [8]. Ayrıca, BB tanılı

yetişkinlerin % 16-27'si, ilk duygudurum döneminin 13 yaşından önce oluştuğunu bildirmektedir [8]. Bu bulgulara rağmen BB' un ilk belirtileri başladıktan sonra teşhis çocuklukta olgularda 16 yıla, ergenlerde ise 11 yıla kadar gecikebilir [9, 10].

Duygudurum bozukluğu belirtilerinin ilk olarak görüldüğü dönemi araştıran bir çalışmada yaş ortalaması; BB tip I için 24.8, BB tip II için 25.4 olarak bulunmuş, belirtilerin ilk ortaya çıktığı zamandan tanı almaya dek geçen süre BB tip I için 5.5 yıl, tip II için 5.7 yıl olarak saptanmıştır [65]. Kraepelin 10 yaş öncesi BB tablosunun % 0.3-0.5 oranında görüldüğünü, yaşam boyu prevalansının % 0.8 oranında olduğunu belirtmiştir [59]. Brotman ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 1420 olgu dahil edilmiş ve BB 13 yaş altında hiç görülmezken, prevalansı ise % 0.1 olarak belirtilmiştir [66]. 2011 yılında yapılan bir metaanalizde BB'un pediatrik yaş grubundaki prevalansı dünya çapında %1,8 olarak belirtilmiştir [67]. BB Tip I, monozigot ikizlerde eş hastalanım oranı % 33-90, dizigotik ikizlerde % 5-25 olarak bildirilmiştir [68]. Akraba çalışmalarında ise Bipolar hastaların birinci derece akrabalarında hayat boyu BB tip I görülme oranı %5-10 olarak belirtilmiştir [69]. Hastalığın kalıtsal yüklülüğü sonucunda bir sonraki nesilde tekrarladığı zaman başlama yaşı daha erken, prognoz daha kötü seyretmektedir [70].

2.4. Etiyoloji:

2.4.1. Genetik Etkenler

Bipolar Bozukluk üzerine yapılan çok sayıda aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları bu bozukluğun genetik geçişini gösterebilmişse de geçiş şekli tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak birden fazla duyarlı genin yatkınlığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir [71, 72]. Yapılan çalışmalarda Bipolar hastaların birinci derece akrabalarında hem BB hem de unipolar depresyon riski artmıştır [48].

Biyolojik anne babasında BB olan çocuklar sağlıklı anne babaya evlatlık verilse bile, çocuklarda BB görülme oranı normalden yüksektir. Biyolojik anne babasında BB olmayan çocuklar, BB tanısı olan anne babaya evlatlık verildiğinde ise BB riski artmamaktadır [71]. BB tip I ile 5,11,18 ve X kromozomları arasındaki ilişki genetik çalışmalarla gösterilmiştir [68]. Aile analizlerinde 21. kromozomun 22.3 bölgesinde şüpheli bir gen saptanmıştır [73]. Yapılan bir çalışmada babaların etkilenmiş fenotipinin, kızlarına ya da oğullarına geçişinin

ardısıra azaldığının saptanması sonucunda anneden kalıtım şüphesi nedeni ile mitokondriyal DNA'nın ve sorumlu tutulan DNA parçaları üzerinde moleküler çalışmaların gerektiği belirtilmiştir [74].

Moleküler genetik araştırmalarda BB'la ilişkili olduğu öne sürülen aday genler MAO-A, Neuregulin-1, DAT, BDNF katekol-O-Metiltransferaz (COMT) ve G-protein reseptör kinaz3, 5-Hidroksitriptamin 2A ve 5-Hidroksitriptamindir [75, 76]. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Kalıtsal geçişin çok sayıda genlerin ve çevresel etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir [77]. Sonuç olarak tüm epidemiyolojik veriler, aile ve ikiz araştırmaları BB oluşumunda genetiğin önemli rol oynadığını göstermektedir [72].

2.4.2 Nörotransmitterler

Duygudurum bozukluklarıyla ilgili çalışmalarda norepinefrin (NE), dopamin (DA) ve serotonin üzerinde durulmaktadır. Ayrıca hücre içinde sinyal yollarındaki farklılıklar sonucunda bu değişimin hücre ölümüne yol açmasının hastalığın nörobiyolojisinde yer almaktadır [78]. NE, serotonin (5HT) ve DA eksikliğinin veya fazlalığının ve fonksiyonlarındaki değişimin veya bu monoaminlerin reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıklarında değişimin hastalığın oluşumunda etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Nörotransmitter kuramlarında düşük NE ve DA seviyelerinin depresyon, yüksek NE ve DA seviyelerinin mani, NE ve DA düzenlenmesinde etkili olan 5HT düzeylerinde düşmenin ise hem mani hem depresyon ile ilişkili olduğunu belirtilmektedir [79].

Manik epizodda hastalardan alınan beyin omurilik sıvısında (BOS) NE'in metaboliti olan 3-metoksi-4hidroksifenilglükol (MHPG) ve idrarda NE, NE metaboliti olan vanilmandelik asit (VMA) düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptandığı ve lityum kullanımıyla BOS'ta MHPG ve idrarda NE düzeylerinde anlamlı ölçüde azalma olduğu bildirilmiştir [71].

Ayrıca NE ile 5HT geri alımını engelleyen trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri manik kaymaya neden olabilmektedir [80]. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında DA ve NE salınımını arttıran metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar belirtilerde düzelme sağlayabilmektedir [81].

Nörotransmitterler dışında hücre içinde sinyal yollarındaki farklılıkların hücre ölümüne yol açması hastalığın nörobiyolojisinde yer aldığı bildirilmektedir [78]. Yapılan çalışmalar sonucunda patofizyolojide tek tek nörotransmitterlerdeki dengesizlikler yerine sinapslar, nöral döngüler ve daha karmaşık nöromodüler sistemler önem kazanmıştır [82, 83].

Beyin görüntüleme çalışmalarında BB'da 5-HT duyarlılığında azalma olduğu, deneysel olarak 5-HT depleasyonu oluşturulmuş ailede BB öyküsü olan kişilerde bilişsel yetersizliğin daha fazla olduğu saptanmıştır [79].

2.4.3 Nöroendokrin ve İmmünolojik Etkenler

Bipolar Bozukluğun patofizyolojisinde yer aldığı bildirilen diğer bir alan nöroendokrin sistemdir. BB hastalarında tüm epizodlarda kortikotropin salgılatan hormona (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol yanıtlarında bozulma bildirilmiştir [84]. Ayrıca ataklar dışında da hipotalamopitüiter aks (HPA) bozuklukları olabilmektedir [85]. Bipolar hastaların çocuklarında da gündüz kortizol seviyelerinde artma olduğu, psikososyal strese kortizol yanıtında kontrollerle arasında farkın olmadığı saptanmıştır [86].

Ayrıca endokrin sistem değişikliklerinin dışında hastalarda depresif dönemlerde mitojenlere yanıt olarak lenfosit proliferasyonunda azalma ve hücrel immünite bozuklukları görülebilmektedir [82].

2.4.4. Psikososyal Etkenler

Stres veren yaşam olaylarının BB'un başlangıcında ve seyrinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir [87]. Bu durumu açıklamak için öne sürülen duyarlılaşma modeli ile ilk epizoddaki stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı belirlenmiştir [88]. Stres etkenlerinin sonraki ataklarla karşılaştırıldığında ilk epizodda daha etkili olabileceği belirtilmektedir [89, 90]. İlk epizodu tetikleyen streslerin biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda rahatsızlığın başlamasında önemli etken oldukları bildirilmiştir [91]. Genetik yatkınlığı olan kişilerde BB'un daha erken yaşta başladığı ve stres etkenlerinin hastalık başlangıcıyla ilişkisinin az olduğu, geç başlangıçlı BB'ta ise stresörlerin önemli rol oynadığı belirtilmektedir [89, 90]. Aynı zamanda erken bebeklik ve ilk çocukluk yıllarında anne

babadan uzun süreli ayrılma durumlarında oluşmuş bir bebeklik ya da çocukluk depresyonu yaşamın sonraki yıllarında görülebilen depresyonun en önemli nedenlerinden biridir. Bu durum çocukta strese karşı HPA aksındaki tepkimeyi artırarak beyin gelişiminde önemli izler bırakabilir [91].

Stresörlerin BB'ta hem depresif epizodlar hem de manik ya da hipomanik epizodlar açısından risk artışı yapabildiği belirtilmektedir [92]. Ayrıca olumlu yaşam olaylarının da manik ya da hipomanik belirtilere yol açabileceği bildirilmektedir [93]. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı travmasının ilk majör manik epizoddan önceki spesifik prodromal özelliklerle ilintili olduğu bulunmuştur [94]. Başka çalışmalarda da çocukluk çağı travması ile yanlış tedavilerin bipolar manik ve depresif epizodu tetiklediği ve bu olguların daha kötü klinik gidişatı olduğu belirtilmiştir [91, 95, 96].

BB'a sahip ebeveynlerde ve çocuklarında eşduyum yoksunluğu ve çatışmaları normal olmayan biçimde çözmek gibi belirtilerin mevcut olduğu bilinmektedir. BB'a sahip kişilerin irritabilitesinin geç yatıştığı, bu nedenle bu durumun anne baba çocuk ilişkilerine yansıdığı düşünülmektedir [97].

2.4.5.Kindling(tutuşma)Teorisi

Tutuşma fenomenine göre ilk manik ya da depresif atak stresli yaşam olaylarıyla tetiklenir ve sonraki ataklar da kişinin beyinde bir takım biyokimyasal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler bireylerde duyarlılığı artırır ve sonraki streslere yatkınlığını arttırır. Bu duyarlılaşma süreci, bir stres olmadan da atakların kendiliğinden oluşmasına kadar devam eder [98].

2.4.6.Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Bipolar bozuklukta yapısal manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ile yapısal değişikliklerin en çok rastlandığı bölgeler: dorsolateral ve subgenual prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus, talamus, bazal ganglia ve serebellum olarak bildirilmiştir [99]. BB hastalarında yapılan bir metaanaliz çalışmasında sol rostral anterior singulat korteks ve sağ fronto-insular korteks hacminde azalmanın BB ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalık süresinin uzun olmasının ise bazal gangliyonlar, subgenual anterior singulat ve amigdalayı

kapsayan gri cevher hacminde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir [100]. Erişkin BB hastalarındaki çalışmaların incelendiği bir meta-analizde sol anterior singulat korteks (ASK), sağ fronto-insular kortekste gri cevherde azalma olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada bu bölgelerden ASK'nın amaca yönelik davranış, insulanın karar verme davranışı, ventrolateral prefrontal korteksin (VLPFK) tepki ketleme ve subkortikal yapıların inhibisyon kontrolü gibi BB'un patofizyolojisinde önemli olan duygusal işleme süreçleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir [100]. Ayrıca prefrontal korteksin (PFK) gelen tüm bilgileri (iç, dış, bilinçli ve bilinçdışı, bellekte depolanmış olan ve organ merkezlerinden gelen) düzenleyip birleştirerek sergilenecek davranışa karar verilen bir alan olduğu bilinmektedir [99]. Ayrıca PFK'in sağlıklı gençlerde erken yetişkinliğe kadar olgunlaşmaya devam ettiği ancak BB olan gençlerde bu olgunlaşmanın aksadığı bildirilmiştir [101].

BB hastalarında yapılan önemli bir meta-analizde ergen BB'lu hastalarda amigdala hacminde azalma saptanırken, erişkin BB'lu hastalarda amigdala hacminde farklılık bulunmamış ya da amigdala hacmi daha büyük bulunmuştur [102]. Bu farkın gelişimsel kompensatuvar mekanizmalardan, ilaç kullanımından, cinsiyet farklılığından, komorbiditelerin varlığından veya hastalığın erken ya da geç başlamasının getirdiği patofizyolojik farklardan kaynaklanabileceğine işaret edilmiştir [102, 103]. BB'lu ergenlerde yapılmış küçük örneklemli bir çalışmada ise BB'lu ergenlerde serebral hemisferlerde yapısal asimetride azalma; beyaz cevherde ise artmış yoğunluk saptanmıştır [104]. BB'ta risk grubunu araştıran çalışmaların bulunduğu bir metaanalizde de striatum, talamus, amigdala, hipokampus, and pituitar hacimlerde sağlıklı bireylere göre farklılık saptanmamıştır [105].

Inferior frontal korteks (İFK), tepki ketleme ve duyguların düzenlenmesinde; serebellumun ise PFK, ASK ve limbik sistemle kurduğu bağlantılarla biliş ve davranış süreçlerinde çok önemli rolleri mevcuttur [106]. Son yıllarda BB hastaları ve birinci derece akrabalarında insula ve İFK hacimlerinin daha büyük, serebellum ve orbitofrontal korteks (OFK) hacimlerinin ise daha küçük olduğu saptanmıştır [106-108]. Aynı çalışmada akrabalarda parahipokampal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) hacimlerinin daha büyük olduğu [106, 107] bulunmuştur. BB'un risk döneminde de beyinde ventral striatum, medial frontal korteks, ASK, presantral girus, insular korteks ve OFK'de değişiklikler mevcuttur [109]. Çocuk ve ergen BB tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre OFK ve subgenual PFK hacimlerinde azalma saptarken [110] bazı çalışmalarda farklılık bulunamamıştır [111].

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında BB hastalarında subkortikal, periventriküler ve kallosal bölgelerde yaygın beyaz cevher hiperintensinin gösterilmesi ile son yıllarda beyaz cevheri göstermede duyarlı bir yöntem olan diffüzyon tensor görüntüleme (DTG) çalışmalarında artış olmuştur [112]. BB hastalarında yapılan DTG çalışmalarında fronto- limbik bağlantı yollarında bozulma olduğu bulunmuştur. Bu bağlantı yolları duyguların işlenmesi, düzenlenmesi ve ödül mekanizması ile bağlantılıdır. DTG’de bulunan temporal ve parietal korteksteki beyaz cevher anormalliklerinin bilişsel işlevlerdeki sorunlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [112]. Korpus kallosum ön bölgesi (rostrum, genu ve body’nin bir kısmı), singulum, unsinat fasikül, superior longitudinal fasikül DTG’de en sık bulgu veren alanlardır [113]. Bu yolakların aynı zamanda dikkat ve bellek gibi işlevlerinden sorumlu olduğu bilinmektedir [112, 113].

Yazında BB için risk grubu olarak sağlıklı birinci derece akrabalarla çalışmalar yapılmıştır. Erişkinlerde yapılmış DTG çalışmalarında korpus kallosum, unsinat fasikül, süperior longitudinal fasikül, inferior longitudinal fasikül, inferior fronto-oksipital fasikül, internal kapsül ve talamik radyasyonda hem BB’ta hem de sağlıklı birinci derece akrabalarda sağlıklı kontrollere göre farklılıklar saptanmıştır [114, 115]. Son dönemde yapılan araştırmalarda eşikaltı mani belirtileri olan bireylerde benzer beyaz cevher yolaklarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir [116]. Bu yolaklar BB patofizyolojisinde yeri olan dikkat, dürtüsellik, risk alma, tepki ketleme ve kurulumu değiştirme ile bağlantılıdır [114].

Son zamanlarda yapılan bir yüksek risk çalışmasında BB’u olan ebeveynlerin çocuklarında gri cevherde fronto-limbik bölgelerde, serebellum, supramarjinal girusta hacim, beyaz cevherde de korpus kallosum, forniks ve serebrospinal yolakta FA (fractional anisotropy) değişiklikleri bulunmuştur. Aynı çalışmada BB patofizyolojisinde önemli yeri olduğu bilinen korpus kallosumda çok yüksek risk grubunda; yüksek risk grubu ve sağlıklılara göre azalmış FA düzeyi diğer önemli bulgudur. Sonuç olarak BB için çok yüksek riskli olan grupta yüksek riskli ve sağlıklı gruba göre bilişsel ve yapısal değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin hastalık gelişiminde öngördürücü olabileceği gösterilmiştir [117].

Kan oksijen düzeyindeki değişimlerin belirlendiği fonksiyonel beyin görüntüleme (fMRG) yöntemi ise beyindeki nöronal aktiviteyi göstermektedir [112, 113]. fMRG nörobilişsel testler uygulanırken beyin aktivasyonunun incelenmesine de olanak sağlar. BB’ta yapılan fMRG çalışmalarının incelendiği bir derlemede; ventral striatum, ventral ASK,

ventral PFK, amigdala ve insulayı içeren ‘ventral sistem’de aktivasyonun arttığı; dorsal ASK, dorsal PFK ve hipokampusu de kapsayan ‘dorsal sistem’de aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir [103]. Erişkinlerde yapılan bir derlemede ödül mekanizmasını ölçen task boyunca ventral striatum, VLPFK ve OFK aktivitesinin arttığı, tepki ketlemeyi, emosyonel yanıtı ve bilişsel işlevleri ölçen task boyunca VLPFK aktivitesinin azaldığı, medial PFK, OFK, amigdala, striatum ve temporal korteks aktivitesinin arttığı saptanmıştır [113]. Bilişsel ve emosyonel task boyunca dorsal yapıların (İFK, medial frontak korteks, dorsal ve posterior singulat korteks ve prekuneus) aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir [118]. Manik epizodda ise VLPFK aktivitesinde azalma; amigdala, insula ve orta temporal korteks aktivitesinin artış olduğu saptanmış olup; depresif epizod boyunca da kaudat çekirdek aktivitesinin arttığı ve kaudat çekirdeği inhibe eden globus pallidus aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Remisyonda ise VLPFK aktivitesinin arttığı, ASK aktivitesinin de azaldığı bulunmuştur [119].

BB tanılı gençlerde bilişsel ve emosyonel işleyişin gösterildiği fMRG çalışmalarında en azından dört alanın normalin dışında fonksiyonlar gösterdiği belirlenmiştir: Emosyonel yüz işleme, yanıt inhibisyonu, fröstürasyon ve bilişsel esneklik [120]. Yüz ifadelerini işleme alanında görülen yetersizlikler BB tanılı gençlerde en sık rastlanan değişikliklerden olduğu söylenebilir. Özellikle kontrol grubuyla kıyaslanan BB tanılı gençlerin emosyonel yüz ifadelerini kategorize etmekte daha fazla hata yaptığı ve mutlu yüzlere karşı daha az duyarlılık gösterdikleri saptanmıştır [121]. Benzer bulgular BB tanılı ebeveynlerin çocuklarıyla yapılan çalışmalarda da bulunmuştur [122]. Çeşitli fMRG çalışmalarının sonucunda kontrol grubuyla kıyaslanan BB’lu gençlerde mutlu, kızgın ve nötral yüz ifadelerine bakarken, normal olmayan PFK-amigdala-striatal nöral aktivasyon saptanmıştır [123, 124]. Başka çalışmalarda da çocuk ve ergen BB’ta kognitif tasklar ve emosyonel uyarınları işleme sırasında daha fazla striatal aktivasyon bulunmuş olup [125] davranışsal tasklar sırasında daha düşük aktivasyon saptanmıştır [126]. Yanıt inhibisyon, distraktibilite ve dürtüsellikle bağlantılıdır. Bu alanda yapılan fMRG çalışmalarında başarısız motor inhibisyon sırasında BB tanılı gençlerde daha düşük striatal hata sinyali saptanmıştır [127]. Kontrol grubuyla karşılaştırılan BB tanılı gençlerde no-go ya karşı go denemelerinde sağ DLPFK’de daha fazla nöral aktivasyon olduğu gösterilmiştir [128]. Bilişsel esneklik, ödül ve cezanın değişmesine yanıt olarak kişinin bu duruma düşünce ve davranışlarla uyum yapabilme becerisidir. BB’un klinik özellikleri, ödülün davranışları nasıl hatalı biçimde şekillendirdiğine yönelik spesifik değişiklikleri yansıtabilmesi nedeniyle bilişsel esneklik BB ile bağlantılıdır. Bu durum manik dönemde

görülen hiperhedoni (sıkıntı veren sonuçlar doğurabilecek aktivitelere aşırı katılım) ve depresif dönemde de hipohedoni (anhedoni) ile ilişkilidir [129]. Bilişsel esneklik tersten öğrenme gerektiren tasklarla ölçülebilir. Katılımcılar, ilk belirlemede deneme yanılma ile öğrenmeyi kullanır, bir nesnenin başlangıçta ödüllendirildiğini ve daha sonra bu uyaran/ödül ilişkisinin değiştiğini ve böylece daha önce ödüllendirilmiş nesne ile cezalandırıldığını ve bunun tersinin de doğru olduğunu öğrenir. Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu (YDDB) tanılı gençler ve kontrol grubu ile karşılaştırılan BB'lu gençlerde, bilişsel esneklik ve tersten öğrenme becerilerinde bozulma olduğu saptanmıştır [130]. Yapılan fMRI çalışmalarında da, BB tanılı gençlerin tersten öğrenme sırasında kontrol grubu katılımcıları ile karşıt sinirsel yanıtlara sahip olduğu gösterilmiştir [131].

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ise BB'ta nöron içinde bulunan ve seviyeleri patoloji olması halinde düşen N-asetil aspartat ve hücre içindeki sekonder mesajıcılardan olan myo-inositol üzerine odaklanır. Yapılan çalışmalarda N-asetil aspartat ve myo-inositolün manide olağandan fazla bulundukları ve lityum tedavisi ile seviyelerinde düşme olduğu gösterilmiştir [132]. Kontrol grubu ve Aralıklı patlayıcı bozukluk tanılı gençlerle karşılaştırıldığında ailesel BB'lu olan gençlerde [133] ve BB tanılı erişkinlerde [134] DLPFK'te N-asetil aspartat düzeylerinde belirgin düşme, ASK'te myo-inositol düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir [135]. Tüm bu MRS çalışmaları BB tanılı gençlerde psikofarmakolojik tedaviye yanıt olarak spesifik nörokimyasal değişimlerin oluştuğunu göstermektedir.

2.5. Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri:

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan ve tüm dünyada psikiyatrik hastalıkların tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabının (DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 2013 yılında DSM 5 olarak yayınlanması sonrası duygudurum bozuklukları başlığı altında yer alan BB için ayrı bir başlık oluşturularak Bipolar ve İlişkili Bozukluklar olarak yeniden tanımlanmıştır. Bipolar ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında BB I, BB II, siklotimi bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk; tanımlanmış, diğer bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk şeklinde sınıflandırılmıştır [50].

Sınıflandırmanın yanında hastalık dönemlerine ait tanı ölçütlerinde de değişiklikler yapılarak karma epizod ayrı bir epizod olmaktan çıkarılarak bipolar ve ilişkili bozukluk belirleyicileri kısmında “karma özellikler gösteren” şeklinde incelenmiştir. Bununla birlikte antidepresan tedavi (ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren mani/hipomani belirtileri, manik/hipomanik epizod tanısı için yeterli kabul edilmiştir. Ayrıca manik ve hipomanik dönem A tanı ölçütlerinde bulunan kabarmış, taşkın ya da irritabl duygudurumun yanına “amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte artış” ifadesi eklenmiştir. Gidiş belirleyicilerine bunaltılı sıkıntı eklenmiş; postpartum dönem belirleyicisi peripartum olarak değiştirilmiştir [50, 136].

DSM-5’ e göre BB tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir:

Bipolar tip I Bozukluğu: Mani dönemi ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani dönemlerinin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir.

Bipolar tip II Bozukluğu: Majör depresyon ve en az bir hipomanik dönemi tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gereklidir.

Siklotimi Bozukluğu: En az 2 yıl süreyle bir mani döneminin tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif dönemin tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok dönemin olması gereklidir. Çocuk ve ergenler için belirtilerin olması gereken süre en az 1 yıl olarak kabul edilmektedir.

Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğu madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında veya ertesinde, ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.

Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğunun başka bir sağlık durumunun, doğrudan patofizyolojisi ile ilgili, bir sonucu olduğuna yönelik kanıtlar vardır.

Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Kısa süren hipomani ve major depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemleri ve major depresyon dönemleri, major depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Tanımlanan bozukluklardan herhangi biri için tanı ölçütlerinin tam karşılanmadığı veya klinisyen tarafınca karşılamamanın özel nedeni belirlenmek istenmediğinde ya da daha özgül tanı koymak için yeterli zaman olmadığında kullanılır.

2.5.1. Majör (Yeğin) Depresyon Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri

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

(1) hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.5.2. Mani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. En az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün günün büyük bölümünde süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir döneminin olması

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

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma

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

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

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

(6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

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

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

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. (Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi hariç)

2.5.3. Hipomani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Kabarmış, taşkın ya da irritabl, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun varlığı ile, etkinlikte ve cinsel güçte olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az 4 gün, neredeyse her gün günün büyük bölümünde bulunması

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

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma

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

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

(5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı)

(6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

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

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

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

E. Bu atak, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler varsa mani dönemi olarak tanımlanır.

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. (Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi hariç) Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM 5' te ayrıca belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katotoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak betimlenmiştir [136].

2.6. Çocuk ve Ergenlerde BB ve Klinik Görünümler

Bipolar bozukluk en az bir hipomanik, manik atakla seyreder. Çocukluk çağında görülen BB ise ciddi ve kronik gidişli bir hastalıktır. Erişkinler ile karşılaştırıldığında farklı klinik görünümleri mevcuttur. Çocukluk çağı BB'da manik atak belirtilerinden iritabilite ve disfori, öforiden daha sık görülür, ayrıca çocuklarda karışık ve hızlı döngüler belirgindir. Bu nedenle atağın başlangıcını saptamak kolay olmamaktadır [137]. Tanı alanındaki zorluklar sebebiyle gençlerde BB tanısını doğru koyabilmek adına bazı kilit noktalara dikkat etmek gereklidir. Birçok araştırmacı, gençlere BB tanısı konarken dönemsellik ölçütünün

karşılanması gerekliliğini önermektedir. DSM'den farklı olarak tanı özgüllüğü artırmak ve yanlış tanıları engellemek amacıyla yükselmiş duygudurum ve grandiyözitenin BB tanısı koymak için gerekli olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [138]. Çocukluk ve ergenlik döneminde BB ile ilgili yapılan bir meta analizde BB tanılı gençlerde yükselmiş duygudurumun %70, grandiyözitenin ise %78 oranında görüldüğü saptanmıştır [139]. Çocuk ve ergenlerde görülen BB'da en sık karşılaşılan belirtilerden biri olan irritabilite, manik dönem belirtisi olarak kabul edilebilmesi için epizodik olmalıdır. Çocuk ve ergenler için önceden de irritabilite belirtileri (örn. anksiyete bozukluğu, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) nedeniyle) olması halinde manik epizodda bu irritabilitenin artması gereklidir [140].

Depresif epizodlar; erişkinlerdeki gibi çocuk ve ergenlerde de BB'luğun en sık göstergelerindendir [141]. Bipolar depresyon unipolar depresyona göre psikososyal bozulma ve suisid için artmış risk taşır [142]. Küçük çocuklarda kötüleşen yıkıcı davranışlar, huysuzluk, gece geç yatma, impulsivite, hiperaktivite ve dikkatte azalma olabilir. Ayrıca döngüsel dikkat süresindeki kısalık, engellenmeye karşı toleransın azalması, patlayıcı öfke nöbetleri, depresyon ve okul performansında azalma görülebilmektedir [143]. Ergenlik öncesinde BB öncül belirtileri üzerinde yapılan çalışmalarda depresif belirtileri olan bazı çocukların ilerleyen yıllarda BB'a dönüştüğü düşünülmektedir [144]. Özellikle depresif ergenlerde, aile öyküsünde BB'u olan bireylerin bulunması, hızlı ve ani başlangıç, psikomotor retardasyon, depresyonun atipik olması, sanrılar ve ilaçla ortaya çıkan manik belirtiler BB öncül belirtileri olarak dikkate alınmalıdır [145].

Bipolar çocuklarda irritabilite belirtisi sık görülmekte ve 1 yaşından itibaren başlayabilmektedir. Manik belirtiler ise 5-7 yaşlarından itibaren gözlenebilmekteyken, depresif belirtiler ise 6-8 yaşlarında görülebilmektedir. Psikoz ve/veya suisidalite ise 9 yaşında başlayabilmektedir [146]. Çocukluk çağı gelişimsel dönemlere özgü davranışlarla patolojik bulguları ayırt etmek gerekir [147]. Çocukluk döneminde görülen manide duygudurum labilitesi ve irritabilite ergenlik dönemindeki maniye göre daha spesifiktir. BB, ergenlerde yetişkinlere benzer mani belirtileriyle gözlenebilirler [148]. BB'ta gelişimsel ve sosyal sınırlara uygun olmayan okul devamsızlığı, fikir uçuşmaları, tehlikeli oyunlar ve uygunsuz artmış seksüel aktivite gibi davranışlar görülebilir [149]. Ergenlik döneminde manik belirtiler karmaşık da olabilir. Bu dönemde manik epizod sırasında psikotik belirtiler, duyguduruma uygun olmayan varsanılar, düşünce bozuklukları, duygudurumda dalgalanmalar

daha sık gözlenebilir ve psikotik bozukluklarla ayırım yapmak gereklidir [147]. Çocuk ve ergenlere BB tip II tanısı koyabilmek için, bir majör depresif atak geçirilmişse, dikkatli bir öyküyle hipomani dönemlerinin olup olmadığı saptanmalıdır [147].

Çocukluk döneminde BB'ta komorbid durumlar olabilir. BB'a eşlik eden tanılar yıkıcı davranış bozuklukları (% 30-50), DEHB (% 50-80) ve anksiyete bozukluklarıdır (% 30-70). Çocuklarda DEHB ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) daha sık, ergenlerde ise davranım bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu daha sık görülmektedir. Yüksek komorbidite, diğer psikiyatrik hastalıklarla belirtilerin örtüşmesi, klinik görünümünün değişken olması, çocukların kendilerindeki belirtileri ifade etmedeki zorlukları, gelişim düzeyinin semptomlar üzerine olan etkisi gibi nedenlerden dolayı çocuk ve ergenlerde BB tanısı koymak zordur [150].

2.7.Yüksek Risk Grubu Çalışmaları

Bipolar ebeveynlerin çocukları yüksek risk grubu olarak BB'un erken görünümü hakkında ipuçları verebilirler [151]. Her iki ebeveynde de BB olması halinde ebeveynlerinin birinde BB olan çocuklara göre BB görülme riski daha fazladır [152]. Son yıllarda yapılan çalışmalarla BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında BB tip I veya tip II gelişmesinden yaklaşık 10 yıl önce BB'un yüksek riskli eşikaltı görünümleri tanımlanmaktadır [153]. Bu eşikaltı öncüllerin genel işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir [154]. Majör Depresif Bozukluk (MDB) tanısı alan çocuk ve ergenlerin ilk depresyon döneminden yaklaşık 2-4 yıl sonra % 15-49 oranında BB tip I veya BB tip II' ye geçiş gösterdiği bilinmektedir [155].

Bipolar bozuklukta prodrom terimi davranışlarda ve mental durumda ilk dinamik değişiklikleri sınıflandırmaktadır. BB'ta prodromal açıdan potansiyel prediktif faktörler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda ilk epizodun başlamasından önce hastaların %50'sinde prodromal belirtiler gözlenebilmektedir. Bu belirtiler spesifik olmayan bir takım psikopatolojileri (işlevsellikte azalma, duygudurumda dalgalanma, öfke nöbetleri, sosyal izolasyon ve karşıt olma), eşikaltı mani belirtilerini (irritabilite, düşüncelerin birbiriyle yarışması, enerji artışı/amaca yönelik aktivite artışı), mani ve depresyonda da bulunan eşikaltı belirtileri (dikkat eksikliği ve psikomotor ajitasyon) ve eşikaltı depresif belirtileri (depresif duygudurum ve anhedoni) içermektedir [44]. BB prodromal belirtilerinin taranması açısından

Correll tarafından Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Pro prospective (BPSS-P) (Bipolar prodrom semptom görüşmesi ve ölçeği) geliştirilmiştir. Ölçeğin 12-23 yaş aralığındaki gençlerde geçerlik güvenirlik çalışmaları 2014 yılında yapılmıştır. Aynı zamanda literatürde BB' u erken dönemde tanımaya yönelik BB prodromu olabilecek BAR (Bipolar At Risk)/çok yüksek riskli olgular tanımlanmıştır. BB belirtileri olan fakat tanımı sıklık, süre veya şiddet açısından karşılamayan olguların hastalığın başlangıç fazında olduğu öne sürülmüştür [156]. Belirtiler açısından olgular üç gruba ayrılmıştır: Eşik altı mani belirtileri olan bireyler, siklotimik özellikler içeren depresyonu olan bireyler ve depresyonu olup aynı zamanda genetik risk taşıyan bireyler [45].

BAR ölçütleri

- Son 12 ayda aşağıdaki gruplardan en azından birinin tüm ölçütlerini içeren 15-25 yaş aralığındaki bireyler

GRUP 1: Eşikaltı mani belirtileri olan bireyler

- o 4 günden az olmak kaydıyla en azından ardışık 2 gün boyunca süren anormal ve sürekli yükselmiş, taşkın veya irritabl duygudurum ile birlikte aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi:

- § Artmış benlik saygısı veya grandiyözite
- § Uyku ihtiyacında azalma (3 saatlik uyku sonrası dinlenmiş hissetme)
- § Normalden farklı olarak çok konuşma veya baskılı konuşma
- § Düşünce uçuşması veya düşüncelerin yarışması
- § Distraktibilite
- § Amaca yönelik aktivite artışı (sosyal olarak, işte veya seksüel açıdan) veya psikomotor ajitasyon

GRUP 2: Depresyon ile birlikte siklotimik özellikler

- o En azından son 1 haftada var olan depresyon: depresif duygudurum veya zevk veren aktivitelere ilgi kaybı ile aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi:

- § Belirgin kilo kaybı
- § Hemen hergün olan insomni veya hipersomni
- § Psikomotor retardasyon veya ajitasyon
- § Halsizlik veya enerji kaybı
- § Değersizlik veya suçluluk düşünceleri
- § Dikkat veya düşünme yetisinde azalma
- § Rekürren suicidal düşünceler veya ölüm düşünceleri

ARTI

- o Siklotimik özellikler: Eşikaltı manik belirtileri olan ve grup 1 ölçütlerini karşılamayan birçok sayıda epizod ve depresif belirtileri içeren sayısız epizod; örneğin grup 1 de tanımlanan bir gün içinde sadece 4 saat süren ve en azından hayat boyu toplam 4 güne takabül eden eşikaltı mani belirtileri

GRUP 3: Genetik risk taşıyanlarda depresyon

- o En azından 1 hafta süren depresyon: depresif duygudurum veya zevk veren aktivitelere ilgi kaybı ile aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi:

- § Belirgin kilo kaybı
- § Hemen her gün olan insomni veya hipersomni
- § Psikomotor retardasyon veya ajitasyon
- § Bitkinlik veya enerji kaybı
- § Değersizlik ve suçluluk düşünceleri
- § Odaklanma ve düşünme yetisinde azalma
- § Rekürren ölüm düşünceleri veya suicidal düşünceler

o Genetik risk: Birinci dereceden akrabada BB tanısı [45]

Birinci veya ikinci dereceden akrabalarında mani öyküsü olan ve işlevselliği etkileyen kısa, tekrarlayan eşik altı hipomani/mani ve depresif epizodları olan gençlerin % 50'sinden fazlasının 5 yıl içinde BB I veya BB II tanısı aldığını gösterilmiştir [157]. Pittsburgh Üniversitesinde yapılan BIOS (Bipolar Offspring Study) çalışmasında her iki ebeveynde BB tanısının olduğu grupta daha fazla oranda BB tanısını olduğu, ebeveyninde ve kendisinde BB olan gençlerin % 75'inin 12 yaşından önce BB-BTA veya depresyon için tanı ölçütlerini karşıladığı bildirilmiştir [158]. Bu çalışmada 233 BB tanılı ebeveynin 7-17 yaş arasındaki 388 çocuğu incelenmiş ve 41 çocuk BB tanısı almıştır. Kız cinsiyet, sosyoekonomik düzeyin düşük olması, annelerinin daha erken yaşta doğum yapması, fiziksel veya cinsel istismar öyküsü, antidepresan veya stimulan kullanımı BB tanısı alan grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuştur [159]. Bipolar ebeveynlerin çocuklarında suisid düşüncesi de kontrol grubuna göre daha sıktır [160].

BB'a sahip anne-babaların okul öncesi çocuklarında DEHB'nin 8 kat fazla görüldüğü saptanmıştır [161]. Bu çocukların dış uyaranlarla kolayca dikkatlerinin dağıldığı, hareketli ve daha enerjik bir yapıya sahip oldukları belirlenmiştir [162]. BB bozukluk tanılı ebeveynlere sahip yüksek riskli çocuk ve ergenlerin aynı zamanda diğer duygudurum bozuklukları, anksiyete bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları gelişimi açısından da risk altında olduğu gösterilmiştir [152, 159]. Çocukluk döneminde anksiyete veya dışa yönelim bozukluklarının ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek duygudurum bozukluğu için öncül belirti olabileceği öne sürülmüştür [163]. Bu yüksek riskli çocukların bir duygudurum atağı geçirmeden önce prodromal duygudurum belirtileri ve davranışsal belirtiler [164] ile nörobilişsel fonksiyonlarında [42] ve beyin aktivasyonunda [165] değişimlerin olduğu belirtilmektedir.

2.8. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler

2.8.1. Bilişsel İşlevler ve Değerlendirmesi

Biliş, algı ve duyumlardan elde edilen verilerin beyinde işlenmesiyle oluşan, düşünme ve problem çözme gibi karmaşık süreçlere verilen isimdir [166]. Bilişsel sistemin etkili olabilmesi için, şemaları okuyabildiği, yeni şemalar oluşturabilmesi, bozucu etkilere karşı koyabilmesi, zaman ve yer üzerindeki olayları bütünleştirebilmesi, belleği tarayabilmesi, bellek izleri üzerinde çalışabilmesi, stratejiler kurup değiştirebilmesi ve plan yapabilmesi gerekmektedir [167]. Yani bilişsel işlevler; düşünce, kavrayış, bilgi edinme, deneyim ve algılara ait zihin işlevleridir [168]. Bilişsel işlevler dikkat, bellek, dil, yürütücü işlevler, görsel-algısal işlevler, motor işlevler gibi alanlardan oluşmaktadır.

2.8.1.1.Dikkat

Dikkat diğer uyarıları dışarıda bırakarak ilgili uyarana odaklanmayı (seçici dikkat), uyarın üzerindeki odaklanmanın sürdürülmesini (sürekli dikkat) ve eşzamanlı iki uyarın arasında odaklanmanın paylaşımını (bölünmüş dikkat) sağlayan işlemlerden oluşan toplam gayret ile ilişkili bilincin bir bölümüdür [169, 170]. Dikkat aynı zamanda kısa süreli belleğin, amaçlı öğrenme ve düşünmenin ön şartıdır [171]. Kalabalıkta belli yüzler üzerinde durabilme, dikkati farklı uyarıcılar arasında kaydırabilme seçici dikkate örnek verilebilir. Sürekli dikkat vijilans olarak isimlendirilir ve dikkatin belirli bir görev üstünde birkaç dakikadan bir saate kadar uzanan odaklanabilme becerisini gösterir. Bölünmüş dikkat, uyarının birden fazla özelliğine veya birden fazla uyarana aynı anda dikkat edebilme becerisini gösterir [166].

2.8.1.2 Bellek

Bellek; yaşanan ve öğrenilmiş olan bilgilerin kaydedilmesi, bunun belirli bir derecede saklanması ve istenildiğinde yeniden çağırılabilmesi ile ilişkili olan bir bilişsel süreçtir [169]. Aslında Öğrenme de bu süreç içinde yer almaktadır [87]. 1968 yılında Atkinson ve Shiffrin tarafından bellek, çok kısa süreli bellek, kısa süreli bellek (çalışma belleği), ve uzun süreli bellek olmak üzere üç grupta tanımlanmıştır [172]. Kısa süreli bellek işlevleri bilgiyi depolamak ve depolanan bilgilerin üzerinde işlemler yapmaktır. Kısa süreli bellekte bilgilerin saklanma süresi 2 saniye ile dakikalar arasındadır, bu süre içinde uzun süreli belleğe

geçirilmeyen bilgiler unutulur. Tekrarlama ve özümseme ile öğrenme gerçekleşir. Bilgilerin bir takım yollarla öğrenilip belleğe atılması, özümseme sürecidir. Zihinde depolanan bilgilerle zamansal, nedensel, işlevsel, mekansal ve anlamsal çıkarsamalar yapılır. Bu nedenle çoğu zaman hatırlanan bilgi, başta öğrenilen bilgi değil, bunun bellek tarafından yeniden düzenlenmiş halidir [173].

Bazı durumlarda öğrenilmiş olan bilgi hatırlanamayabilir. Bilginin kullanılmaması, bozucu etkiler nedeniyle ortadan kalkması ya da bilgiyi geri çağırmada sorun olması bu duruma neden olabilir [173, 174].

2.8.1.3 Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, belirli bir hedefi gerçekleştirmek için bireyin davranışlarını organize edebilme becerisi olarak tanımlanabilir. Bir hedefe ulaşabilmek için uygun olan problem çözme kurulumunu sürdürme ve gerektiğinde değiştirebilme, ilişkisiz uyaranları ketleyebilme, plan yapma, sıraya koyma, soyutlama, zaman ve mekanda olayları bütünleştirme, akıcılık ve çalışma belleğini içerir [173]. Yürütücü işlevlerin kontrol edilmesinde özellikle DLPFK'in önemli rol oynadığı gösterilmiş olsa da [175] son yıllarda yapılan çalışmalar her bir işlevin neredeyse tüm beyni kapsayan karmaşık yolaklar ve bu yolakların birbiri ile olan ilişkileri sonucu oluştuğunu göstermektedir [176]. Nöron yapısı, işlevi ve nöronlar arasındaki uyarıları etkileyen her durum bilişsel işlevleri olumsuz etkiler. Birçok psikiyatrik hastalığın bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir.

Beyin fonksiyonları ile davranışlar arasındaki ilişkiyi ve hastalıkların bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkilerini gösterebilmek amacı ile standardize edilmiş nöropsikolojik testler kullanılmaktadır. Bu testlerden sıklıkla kullanılanlar aşağıdaki gibidir:

Dikkat testleri

- Sürekli Performans Testi
- Sayı Dizisi Testi
- İz Sürme Testi-A
- Stroop Testi
- Go/No-Go Taskı

Sözel öğrenme ve Bellek testleri

- Sayı Dizisi Öğrenme Testi(SDÖT)
- Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi
- Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi
- Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi-B

Yürütücü işlevler

- İz Sürme Testi-B
- WKET
- Stroop testi
- Raven Standart Progresif Matrisleri
- Sayı Dizisi Testi

Tepki ketleme

- Stop Sinyal Taskı
- Go/No-Go Taskı
- Stroop interferans

2.8.1.4. Bipolar Bozuklukta ve Risk Gruplarında Bilişsel İşlevler

Erişkinlikteki BB'taki epizodlarda bilişsel işlevlerden özellikle seçici dikkatte ve dikkati sürdürmede, anımsama ve tanıma belleğinde, sözel akıcılıkta, sözel öğrenmede, tepki oluşturma zamanında ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu görülmektedir. Bu bozulmanın remisyon dönemlerinde ve tedavinin sonlanmasından sonra da devam ettiği bilinmektedir. Hatta hastalık öncesi dönemde de bulunmaktadır [177]. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ötimik dönemde olan bipolar hastalarda anlamlı derecede bilişsel bozukluk saptanmış ve bu bozulmanın rezidüel duygudurum bozukluğu belirtileri ve ilaç etkisi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir [178, 179].

Çocuk ve ergen yaş grubundaki çalışmaların derlendiği, son yıllarda yapılan bir meta-analizde hastalığın erken döneminde dikkat, yürütücü fonksiyonlar, sözel akıcılık ve çalışma belleğinde bozulma olduğu, bu bozulmanın hastalık öncesi dönemden itibaren başladığı ve bu dönemi daha iyi anlamamızı sağlayacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [180, 181]. 2009 yılında erişkinlerde yapılan bir meta-analizde daha önce

yapılmış 18 meta-analiz çalışmasının 17'sinde Bipolar hastaların sağlıklı kontrollere göre bilişsel testlerde daha düşük performans gösterdikleri bildirilmiştir. Yürütücü işlevler, sözel bellek ve sürdürülebilir dikkat alanlarında orta/yüksek etki gücü saptanırken; görsel bellek, sözel tanıma belleği ve diğer dikkat alanlarında düşük etki gücü olduğu saptanmıştır [33].

Hastalık başlangıç yaşı, toplam epizod sayısı, hastane yatışlarının sayısı ve süresi, kullanılan psikotrop ilaçlar, ataklar sırasında psikotik belirtilerin varlığı, hastalığın farklı alttipleri nörokognitif bozulmanın derecesi ve heterojenitesiyle ilişkilidir [182-185]. Daha erken yaşta başlayan hastalığın daha fazla ve daha ağır bilişsel bozuklukla ilişkili olduğu ve bunun bu hastalardaki daha kötü gidişi ve daha düşük işlevselliği açıklayabileceği bildirilmiştir [119]. Bora ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir metaanaliz derlemesinde BB tip II tanılı erişkin hastalarda sözel hafıza ve semantik akıcılık testlerinde BB tip I tanılı hastalara göre bozulmanın daha az olduğu, diğer nörobilişsel testlerde ise benzer şiddette bozulma olduğu saptanmıştır [186]. Son yıllarda erişkinlerde yapılan başka bir derlemede de psikotik özellikli BB hastalarında bilişsel işlevlerindeki bozulmanın şizofrenideki bozulma ile psikotik özellik göstermeyen BB'taki bozulma arasında yer aldığı bildirilmiştir [187].

Bipolar bozuklukta bazı bilişsel fonksiyonlardaki bozulmalarda genetik yapının etkili olduğu bilinmektedir [188]. Sözel ve yürütücü fonksiyonlarda ve işleme hızında kalıtsal geçişin yüksek olduğu gösterilmiştir [189]. Başka bir derlemede de yaş ve zeka kontrol edildiğinde yürütücü fonksiyonlar içinde özellikle tepki ketlemedeki bozukluğun sözel bellek, dikkat ve kurulumu değiştirme ile birlikte güçlü bir endofenotip adayı olduğu bildirilmiştir [33]. Bir pedigrî çalışmasında işleme hızı, çalışma belleği ve yüz bellek bozukluklarının BB için endofenotip adayı olabilecekleri belirtilmiştir [188].

Bipolar bozukluğa sahip bireylerin sağlıklı akrabalarında da bilişsel bozukluklar olduğu bildirilmiştir. Özellikle yürütücü işlevlerde [190], sözel bellekte [191] ve çalışan bellekte bozulma [192] olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanlı çalışmalarda da BB hastalarının sağlıklı akrabalarında işleme hızı ve görsel bellek [40], bilişsel esneklik [193], psikomotor hız [194], sözel akıcılık [194] sağlıklı kişilere göre bozuk saptanmıştır.

Bipolar bozukluk için tanımlanmış çeşitli yüksek risk grupları bulunmaktadır. Bu yüksek risk gruplarında BB tanılı hastaların akrabaları (evlat, kardeş, ikiz, ebeveyn) yer almaktadır. Risk gruplarının en önemlilerinden birini de BB tanılı bireylerin çocukları

oluşturmaktadır. BB tanılı hastaların çocuklarında yapılan araştırmalar da mevcuttur. BB hastalarının çocuklarında sağlıklı kontrollere göre bellek ve yürütücü işlevler alanlarında farklılıklar belirlenmiştir [195]. Annelerinde BB ya da MDB öyküsü olan ergenlerde nöropsikolojik fonksiyonlarla ilgili yapılmış olan bir çalışmada, bipolar annelerin çocuklarında yürütücü işlevler, uzamsal bellek ve dikkat bozuklukları saptanmış, MDB tanılı annelerin çocuklarında bu durum tespit edilememiştir [42]. Yüksek risk grubunu araştıran, BB hastalarının semptomatik çocuklarını ve sağlıklı çocuklarını kıyaslayan bir çalışmada işleme hızında ve görsel uzaysal bellekte semptomatik risk grubunda, sağlıklı risk grubuna ve sağlıklı kontrollere göre bozulma saptanmıştır [196]. Uzunlamasına çalışmaların incelendiği derlemelerde ise dikkat [181], sözel bellek [181, 197] ve yürütücü işlevler [181, 197] en önemli öngörücüler olarak bildirilmiştir.

2.9. Dürtüsellik Tanımı ve Değerlendirmesi

Dürtüsellik davranış, kişilik ve bilişsel bileşenleri içeren, karmaşık ve çok yönlü bir kavramdır. Gün içinde insanlar birçok dürtüsel davranış örnekleri sergileyebilmektedir. Alkolü fazla kaçırmak, markette ihtiyaçtan fazla alışveriş yapmak ya da düşünmeden bir şeyler söylemek, karşıdakinin sözünü kesmek dürtüsel davranışlara örnektir. “Yeteri kadar düşünülmeden, zamanından önce ortaya konulan, gereğinden fazla riskli ya da duruma uygun olmayan ve çoğunlukla istenmeyen sonuçlar doğuran davranışlar” dürtüsellik tanımından biridir [198]. Sağlıklı bireylerde de dürtüsel davranışlar görülebilir fakat patolojik boyuttaki dürtüsellik kişinin yaşam kalitesini bozar ve işlevselliğini azaltır [198, 199].

Dürtüsellik ayrı bir tanı olarak sınıflandırılmamasına karşın bir çok psikiyatrik hastalıkta, dürtüsellik farklı yönleri belirtilmiştir [200]. Örneğin kişilik bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, alkol kullanım bozukluğu, DEHB, BB, frontal lob sendromu, trikotilomanide dürtüsellik patolojik şekilden bahsedilebilir [198, 201-204].

Yazında, davranışsal (motor) dürtüsellik ve bilişsel dürtüsellik birbirinden ayrılmaktadır [198, 205]. Motor dürtüsellik; yeterince düşünülmemiş, olgunlaşmadan ifade edilen ya da çoğunlukla istenmeyen sonuçlarla sona eren davranışlar [198], bilişsel dürtüsellik ise yapılan davranışın sonuçlarını düşünememe ve o an davranıştan alınacak hazzı ertelemede güçlük şeklinde tanımlanır. Ayrıca dürtüsellik plansızlık, risk alma, dışa dönüklük, heyecan arama, tepki ketleme, karar verme gibi bilişsel süreçlerle ilişkili olduğu bilinmektedir [206-208].

Artmış dürtüsellik; madde kötüye kullanımı, suisid ve diğer ciddi davranışsal sorunlarla sonuçlanabilir [209].

Dürtüsellik düzeyinin belirlenmesinde genetik bir yatkınlık olduğu belirtilmiştir [210]. Dürtüsel davranışlara neden olan nörobiyolojik mekanizmalar arasında serotonerjik ve dopaminerjik işlevlerde [211] ve frontal lob aktivitesinde bozulma, özellikle orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, ventral prefrontal korteks ve anterior singulat girus fonksiyonlarında bozulma bildirilmektedir [198, 212]. Kişiler arasında dürtüsellik açısından ortaya çıkan farkların genetik veya mizaç özelliklerinin, farmakolojik ve nöral etkenlerin çevreyle etkileşmesi sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir [213]. Serotonerjik nöronlar, dürtüsel davranışların ortaya çıkmasında etkin rol oynuyor görünmektedir [214]. 5-HT düzeyinde azalma ile, dürtüsel seçimlerde artış, dürtü kontrolünde bozulma, saldırganlık ve suisid davranışları ile ilişkili olduğuna dair güçlü veriler mevcuttur [215]. DA ve NE sistemleri de dürtü kontrolünde önemli rol oynamaktadır [212].

Amfetamin, metilfenidat ve kokain gibi DA agonistlerinin dürtüsel seçimleri azalttığı, DA antagonistlerinin ise arttırdığı saptanmıştır [216]. Nukleus akkumbens'te DA aktivitesinde artmanın motor dürtüsellik arttırdığı, PFK veya OFK'de DA artışının ise dürtüsel karar vermeyi azalttığı belirtilmektedir. Bu durum DA' nin dürtüsellikteki rolünün heterojenite gösterdiğine işaret etmektedir [214]. Ayrıca, amfetamin ve metilfenidatın NE iletimini arttırmasıyla yanıt inhibisyonu sağladığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda da NE gerilim inhibitörü olan desipramin ve atomoksetinin benzer etki gösterdiği saptanmıştır [217]. Dürtüsellikte glutamaterjik sistemin de katkısı bulunmaktadır. Non-selektif NMDA reseptör antagonisti ve selektif NMDA-2B reseptör subünit antagonistinin sistemik enjeksiyonu ile yapılan nörobilişsel testlerde artmış dürtüsellik sebebi olmuştur [218]. İşlevsel nörogörüntüleme çalışmalarında PFK ve amigdalanın dürtüsellik kontrol etmede önemli rol oynadığını düşündürmektedir [202]. Daha dürtüsel olan bireyler yanıt inhibisyonu sırasında, dürtüsel olmayan bireylere göre daha az PFK aktivasyonu göstermektedirler [219]. Ayrıca nukleus akumbens ödül ilişkili davranışın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir diğer çalışmada ise bazal ganglion lezyonlarında yanıt inhibisyon testlerinde bozulma saptanmıştır [220].

Dürtüsellik davranış gözlemleri, öz bildirim ölçekleri ya da laboratuvar testleri ile değerlendirilebilmektedir. Örneğin çalışmamızda da kullanılmakta olan Barratt Dürtüsellik

Ölçeği (BDÖ) [221] öz bildirim ölçeklerine örnek olarak verilebilir. Öz bildirim ölçekleri bireyin kendisinin cevapladığı ölçeklerdir bu nedenle de bireyin dürüstlüğüne dayanmaktadır. Kişinin ölçek maddelerini anlamaması, içgöründe azalma ya da riskli davranışını ortaya koymasının neden olacağı olumsuz sonuçlardan kaçınma gibi nedenlerle öz bildirim ölçeklerinin doğruluğu sınırlıdır [221, 222]. Öz bildirim ölçekleri dışında dürtüsellik çalışmamızda da kullanılmakta olan Stop Signal Taskı laboratuvar koşullarında davranışsal dürtüsellik değerlendirmektedir. Laboratuvar temelli testler, bireylerin hatalı veya yanlış cevaplarından etkilenmemeleri sebebiyle daha objektif görünmektedir. Dürtüsellik sosyal yönünü ve davranışın uzun zamanlı örüntüsünü değerlendirememeleri bu testlerin dezavantajıdır [199].

2.9.1. Bipolar Bozuklukta ve Risk Grubunda Dürtüsellik

Manik epizodda dürtüsellik durumsal belirteç olarak arttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Fakat BB'da dürtüsellik sürekli bir belirteç olduğu, remisyon ve depresif dönemlerinde de devam ettiği gösterilmiştir [199, 204, 223]. BB'da dürtüsellikte artış belirti şiddetinden bağımsızdır. Bu nedenle dürtüsellik BB için bağımsız, kalıcı, çekirdek özelliklerden biri olduğunu belirtilmektedir [199, 203, 224].

Dürtüsellik suisid girişimini de içeren plansız ve zararlı sonuçlar doğuran aktivitelere neden olmaktadır [170, 225]. Çalışmalarda BB hastalarında dürtüsellik ile intihar girişimleri arasında ilişki gösterilmiştir [226-229]. Uzun süreli bir izlem çalışmasında [229] dürtüsellik intihar girişimi için en önemli uzun süreli öngörücü olduğu bulunmuştur. Ölüm oranları BB hastalarında genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. BB'ta hastaların % 10-20'si intihar girişimi sonucu hayatını kaybederken, üçte biri ise hayatlarında en az bir kere suisid girişiminde bulunduklarını bildirmişlerdir [230]. Özellikle manik epizod boyunca artan ve şiddet davranışlarına sebep olan agresyon skorları ve dürtüsellik skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [231, 232].

Son yıllarda erişkinlerde yapılan bir meta-analizde BB hastalarında dürtüsellik motor ve dikkat alttıpleri düşük etki gücüne sahipken, plansızlığın yüksek etki gücüne sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca motor dürtüsellik remisyon dönemlerinde normale dönebilen durumsal (state) belirteç olabileceği, plansızlığın ise bir trait belirteç olduğu düşünülmüştür [233].

Dürtüsellik ve nörobilişsel bozulmalar BB' da ötimik dönemlerde de devam etmektedir. Powers ve arkadaşlarının 2013 yılında erişkinlerde yapmış olduğu bir çalışmada, madde kötüye kullanım öyküsü olmayan BB'a sahip hastalarda dürtüsellik skorlarının işlem hızı ve yürütücü işlevler ile ilişkili olduğu saptanmıştır [234]. BB hastaları ve risk grubunda dürtüsellik üzerine yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur. BB hastaları ve akrabalarında davranışsal dürtüsellliği ölçen tepki ketlemenin bozulduğunu gösteren [196, 235] ve anlamlı fark bulamayan [236], psikotik özellikli BB'ta tepki ketlemenin bozulduğunu gösteren [237] ve psikotik özelliklerle ilişkisini saptayan çalışmalar da [238] bulunmaktadır. Fakat bilişsel dürtüsellğin (karar verme, planlanma, risk alma, dikkat) de ölçüldüğü testlerin (BDÖ, Balon Analog Risk Testi, Iowa Kumar Testi) yapıldığı çalışmalar daha tutarlı sonuçlar vermektedir. Bilişsel dürtüsellğin, hem erken yaştaki risk grubunda [239] hem de yetişkin yaştaki risk grubunda [236, 240-242] endofenotip adayı olabileceği ve ödül duyarlı erken yaştaki risk grubunda [243] hastalık başlangıcında bir öngörücü olabileceği bildirilmektedir. Ancak diğer psikiyatrik hastalıklarda (şizofreni, MDB) da görüldüğünü gösteren çalışmaların da olması nedeniyle özgüllüğü sınırlıdır [240].

2.10. Psikolojik Sağlamlık

Psikolojik sağlamlık İngilizce bir kavram olan “resilience” kelimesinin Türkçesi olarak tercüme edilebilir. Psikolojik sağlamlık kavramı ilk olarak İllions Bell Telephone şirketinde 1975-1986 yılları arasında şirket yöneticileri üzerinde yapılan bir çalışmada kullanılmıştır. Çalışmada yöneticilere her yıl belirli psikolojik testler uygulanarak yaşanan problemler ve stresli yaşam koşulları karşısında başa çıkma becerisi gösterebilmiş kişilerin ortak kişilik özelliklerine sahip oldukları raporlanmıştır [244].

Psikolojik Sağlamlık kavramı üzerinde çalışılmaya son yıllarda başlanmış ve Michael Rutter'in 1987 yılında psikolojik sağlamlık konusu üzerine çalışmalarından sonra araştırmalar giderek artmıştır [245]. Psikolojik sağlamlık kavramı literatüre yılmazlık [246-248], psikolojik sağlamlık [249, 250], dayanıklılık [251] ve kendini toparlama gücü [252] kavramlarıyla kazandırılmıştır. Psikolojik sağlamlık kavramının Türkçe literatürde karşılığının hangi kavram olacağına dair yapılan anketlerde, psikolojik dayanıklılık en yüksek oy oranına sahip olmuştur [253]. Fakat çalışmamızda kullanılan ölçeğin adının Çocuk Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇGPSÖ) olması nedeniyle bu çalışmada psikolojik sağlamlık ifadesi tercih edilmiştir.

Bireyi koruması açısından psikolojik sağamlık terimini bağışıklık sisteminin bir parçası ve organik bir yapı gibi tanımlayan araştırmacılar da vardır [133]. Psikolojik sağamlığı yüksek bireyler stresli yaşam olayları karşısında kaçınmacı yaklaşımlar yerine problem çözme ve planlama yaklaşımlarını sergilerler. Etkili başa çıkma yöntemlerini bilmeleri ve kullanmaları nedeniyle bu bireyler yaşamları boyunca daha az rahatsızlık yaşarlar [254].

Psikolojik sağamlığın üç boyutu vardır: bağlanma, kontrol ve güçlölük. Psikolojik sağamlığın bağlanma boyutu, bireyin hayatındaki zorluklar karşısında yaşamdan uzaklaşmak yerine yaşamın içine girme gayretidir. Bağlanma duygusu yüksek bireylerin kendilerini işine odaklamaları diğer bireylere göre daha fazladır, kendilerini adayabilirler, çevrelerine karşı daha ilgili bireylerdirler [255]. Psikolojik sağamlığın kontrol boyutu, bireylerin yaşam karşısında aktif tutumlarını, olayları hayal ettikleri, düşündükleri, söyledikleri ve davranışlarıyla etkileyebileceklerine ve değiştirebileceklerine olan inançlarını göstermektedir [254]. Bundan dolayı kontrol duygusu yüksek bireyler yaşam olaylarını ortaya çıkaran durumları ve bunları belirleme potansiyeli olan olayları etkileyebileceklerine dair güçlü duygular taşırlar [255]. Psikolojik sağamlığın güçlölük boyutu, değişimden kaçınmak yerine onu ilerleme ve fırsat olarak kabul etme olarak ifade edilebilir [244]. Psikolojik sağamlığın boyutları, bireyin yaşanan olaylar karşısındaki stres düzeyini ve bilişsel ve psikolojik olarak var olan olumsuz duyguların etkisini azaltır. Bireyin başa çıkma duygusunun oluşmasına katkıda bulunur [38].

Amerikan Psikoloji Birliği dayanıklılığı (resilience) güçlölüklere, travmaya, trajideye (dram, facia) tehdiye ve diğer belirgin stres kaynaklarına uyum yapabilme becerisi olarak tanımlamaktadır [20]. Psikolojik sağamlığın (resilience, dayanıklılık) sadece doğuştan gelen bir özellik olmadığı, çevresel faktörlerden etkilenebildiği düşünülmektedir [21]. Fakat BB hastalarında psikolojik sağamlık ile ilişkili çok az çalışma bulunmaktadır.

BÖLÜM 3

AMAÇ VE HİPOTEZLER

3.1.Amaç

Bipolar bozukluğun erken dönemde saptanabilmesi ve biyolojik risk etkenlerinin belirlenmesi amacıyla farklı yüksek risk gruplarında (duygudurum bozuklukları akrabası (evlat, kardeş, ikiz, ebeveyn), depresif bozukluk olan, eşikaltı manik septomları olan, siklotimik mizaç özellikleri olan, BB, başka türlü adlandırılmayan tanıli gruplar) klinik, genetik, nörobiliş ve nörogörüntüleme alanlarında çeşitli araştırmalar yapılmaktadır [78]. Hastalığın genetik temellerinin yanı sıra BB'un erken başlamasında ve epizodik rekürrens oluşumunda stres de önemli rol oynayabilmektedir [248].

Erken dönemde nörobilişsel özellikler, psikolojik sağlamlık ve dürtüsellğin birbirleri ile olan ilişkisini de saptayarak bozukluğu erken saptamaya yönelik endofenotiplerin saptanması çalışmamızın birincil amaçlarından biridir.

Çalışmanın amacı ebeveynlerinden en az biri BB tanısı almış bireyleri yapılandırılmış klinik görüşmeler ile belirtiler açısından etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayırarak çok yüksek riskli etkilenmiş gruba, etkilenmemiş yüksek riskli grup ve sağlıklı kontrolleri nörobilişsel bulguları, impulsivite ve psikolojik sağlamlık ve bu değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi açısından karşılaştırmaktır.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

- 1) Yüksek risk grubunda kontrol grubuna göre nörobilişsel işlevler (özellikle yürütücü işlevler, sözel bellek, dikkat ve yanıt inhibisyon) daha bozuk bulunup; özellikle etkilenmiş yüksek risk grubunda her iki gruba göre işlev bozukluğu daha fazladır.
- 2) Yüksek risk grubunda var olan yüksek dürtüsellik, düşük psikolojik sağlamlık ile ilişkili gösterir.
- 3) Yüksek risk grubunda artmış dürtüsellik düşük bilişsel işlevlerle ilişki gösterir.
- 4) Bu her üç değişkenin eşzamanlı ve doğru orantılı bir ilişkisi vardır.

BÖLÜM 4

GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırmanın tipi

Bu çalışma olgu-kontrol niteliğindedir.

4.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Nisan 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Sinirbilimler Anabilim Dalında yürütülmüştür.

4.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmanın örneklemini; DSM-IV'e göre BB tip I ya da II tanısı olan hastaların davetimiz üzerine gelen 12-18 yaş arasındaki çocukları ile Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ile Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine herhangi bir yakınma ile başvuran ve ebeveynlerinden en az biri BB (I veya II) tanısı olan 12-18 yaş arasındaki çocuklardan oluşan etkilenmiş ve etkilenmemiş yüksek riskli olgu grubu ve olgu grubundaki hastalar ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan kontrol grubu oluşturmaktadır.

4.3.1. Yüksek Risk Grubu Olarak Araştırmaya Alınma Ölçütleri:

- 12-18 yaş arasında olmak
- Ebeveynlerinden en az birinin BB tip I ya da II tanısı almış olması;
- Etkilenmemiş yüksek risk grubu için; herhangi bir psikiyatrik hastalığın tanı ölçütlerini karşılamıyor olmak
- Etkilenmiş yüksek risk grubu için son 6 ay içinde madde/alkol kötüye kullanım ve bağımlılık, BB (tip I ve II), şizofreni, sanrısız bozukluk, şizoaffektif bozukluk,

şizofreniform bozukluk ve yaygın gelişimsel bozukluk tanıları dışında bir psikiyatrik bozukluk tanısı öyküsü olması ve en az 3 aydır remisyonda olması(depresif bozukluk öyküsü olan bireylerde ÇDDÖ<65, anksiyete bozukluğu olan bireylerde STAI≤38 ve BB, BTA öyküsü olan bireylerde ÇDDÖ<65 ve YMÖ≤7 olmalı) [195].

- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermek
- Çalışmanın yönergesini izleyecek yetide olmak

4.3.2. Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Alınma Ölçütleri:

- Yüksek risk grubundaki hastalar ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş olmak
- DSM-IV İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; SCID-I) ile ebeveynlerinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı saptanmamış olması
- Olgu grubunun epidemiyolojik etki alanından rastgele seçilmiş olmak
- Herhangi bir birinci ya da ikinci eksen psikiyatrik tanı ölçütünü karşılamıyor olmak
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak için yazılı onam vermek

4.3.3. Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri:

- Her grup için herhangi bir nörolojik hastalığı, mental retardasyonu, epilepsi, serebral tümör ya da serebrovasküler hastalığı olması, bilinç yitimine yol açmış kafa travması geçirmiş olmak, ciddi bir tıbbi hastalığı olması
- Her grup için yaygın gelişimsel bozukluk olması
- Her grup için son 6 ay içinde alkol, madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı saptanması
- Risk grubu için: ebeveynlerde komorbid psikiyatrik ve nörolojik bir hastalık olması;
- Son 48 saatte nörobilişsel testleri etkileyecek ilaç (benzodiyazepin, uyarıcı madde, alkol vb.) almış olmak

4.4. Araştırma Materyali

Katılımcılara klinik görüşme esnasında uygulanan ölçekler, nöropsikolojik test bataryası, laboratuvar temelli testler çalışmanın materyalini oluşturmaktadır.

4.5. Veri Toplama Araçları

4.5.1. Aydınlatılmış Onam Formu:

Bu formda çocuk ve ergenlere çalışma ve çalışmada uygulanacak yöntemler hakkında ayrıntılı bilgi verilmektedir. Katılımcılar, çalışma ile ilgili bu bilgileri öğrendikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda doldurulan ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

4.5.2. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmada yer alan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

4.5.3. DSM-IV İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; SCID-I)

First ve arkadaşları, 2002 tarafından DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir. SCID-I tanısal değerlendirmenin standart biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'in geçerlilik, güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından [256] yapılmıştır.

4.5.4. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version (K-SADS-PL))

Kaufman ve arkadaşları, 1997 [257] tarafından çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere Chambers ve arkadaşları, 1984 tarafından geliştirilen K-SADS-PL'den uyarlanmış ve son şekli verilmiştir. Hem çocuklara hem de ebeveynlerine uygulanan bu yapılandırılmış görüşme duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar olmak üzere beş adet tanı eki, bu tanıların alt tanı ekleri ve çocuklar için genel değerlendirme ölçeğini içermektedir. Türkçe'de geçerlilik, güvenirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından 2004 [258] yılında yapılmıştır.

4.5.5.Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ)

Klinik örneklemede Çocuklar için Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ) depresyonun şiddeti ve depresif belirtiler hakkında genel bilgi sağlar. Ölçek, hastalık tanısının konulmasını takiben başlangıçta ve izlem sürecinde tedaviye yanıtın ölçümü ile ilgili bilgi edinilmesini sağlar. Klinik dışı örneklemede ise, örneğin okullarda veya çocuk hastalıkları uzmanları ve aile hekimleri içinse çocukluk çağı ve ergenlerde depresyonun taranması için kullanılabilir. Uygun eğitim aldıkları takdirde psikiyatristler, aile hekimleri, sosyal çalışmacılar, pediatristler, okul psikologları, okul hemşireleri gibi profesyoneller de ölçeği kolaylıkla uygulayabilirler. Ölçekte değerlendirilen 17 belirtiden 14'ü, klinik görüşme sırasında çocuğun kendisine yöneltilen sorulara verdiği sözel yanıtlara göre değerlendirilir. Bu belirti alanları; hafiften şiddetliye doğru puanlamanın yapıldığı; bozulmuş okul işlevselliği, eğlenme/keyif almada güçlük, sosyal içe çekilme, iştahta bozulma, uykunun bozulması, aşırı halsizlik hali, fiziksel yakınmalar, iritabilite, yoğun suçluluk duyguları, düşük benlik saygısı, depresif duygular, morbid fikirler, intihar fikirleri ve yoğun ağlama olarak maddeleştirilmiştir. Geri kalan 3 belirti alanı, depresif belirtilerin sözel olmayan özellikleri arasında yer alan ve görüşmecinin değerlendirdiği, depresif affekt, cansız konuşma ve hipoaktivitedir. Her ne kadar, ÇDDÖ 6-12 yaş arası çocuklarda depresyonu taramak için tasarlansa da ergenler için

de başarı ile uygulanabilmektedir. ÇDDÖ formunun ergenler için psikometrik özellikleri Mayes ve ark. (2010) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada değerlendirilmiştir [259]. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Alşen ve ark. (2012) tarafından yapılmıştır [260].

4.5.6. STAI-TX1 ve TX2 (Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri)

Durumluluk ve sürekli kaygı seviyelerini saptamak amacıyla Spielberger ve arkadaşları tarafından 1970 yılında geliştirilmiştir [261]. Durumluluk kaygı, öznel gerilim ve korku duygularıyla karakterize olan geçici duygusal bir durum olarak tanımlanmaktadır. Sürekli kaygı ise, görel olarak bireyde varolan kaygı eğilimini göstermekte olup, durumluk kaygının yoğunlaşması ve süreklilik kazanması halidir. Ölçeğin ülkemizdeki geçerlik ve güvenirlik çalışması Özusta (1995) tarafından yapılmıştır [262]. Ölçekte 20-39 düşük, 40-59 orta, 60-80 yüksek anksiyete skoru olarak belirlenmiştir [316].

4.5.7. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) (Young Mania Rating Scale)

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. YMÖ 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. 7 madde beşli Likert tipinde 4 madde ise 9'lu Likert tipindedir. 9'lu Likert tipindeki 4 madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilebilmesi için ağırlığı artırılarak hazırlanmıştır. Belirtiler son 1 hafta dikkate alınarak değerlendirilir. Her bir maddeden elde edilen puanların toplamı ölçek toplam puanını oluşturur. Türkçe'de geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2001 yılında Karadağ ve ark. tarafından yayınlanmıştır [263].

4.5.8. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-10 (BDÖ-10) (Barratt Impulsiveness Scale-BIS-10)

İmpulsivitenin ölçüldüğü Barratt Dürtüsellik Ölçeği'nin ilk versiyonu Barratt tarafından 1959 yılında hazırlanmıştır. Likert tipi bir öz bildirim ölçeğidir. Maddelerden elde edilen puanlar toplanır ve en yüksek toplam puan en yüksek dürtüsellik derecesi anlamına gelir.

Dikkatsel dürtüsellik, motor dürtüsellik ve plansızlık dürtüsellığı olmak üzere 3 alt ölçeği vardır. (örn, “Düşünmeden konuşurum.”, “Aklıma estiği gibi hareket ederim.”). Ölçeğin üniversite öğrencileri için toplam iç tutarlık katsayısı .82 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Bayar ve arkadaşları tarafından 1999 yılında Barratt İçtepissellik Ölçeğinin (BIS-10) Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 13-19 yaş arası ergenler üzerinde yapılmış olup [264] ölçeğin toplam iç tutarlık katsayısı .72 olarak rapor edilmiştir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 120 ve en düşük puan 30’dur. Ölçekten alınan yüksek puan yüksek oranda dürtüsellığe işaret etmektedir. Bu çalışmada, ölçeğin toplam puanı kullanılmıştır. Araştırma örnekleminde ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlık katsayısı .70 bulunmuştur [264].

4.5.9. Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇPGSÖ-12) (The Child and Youth Resilience Measure-CYRM-12)

On bir farklı ülkeden toplanan veriler ışığında geliştirilen ölçeğin 28 maddelik orijinal formu, üç alt ölçek ve sekiz alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçme aracı Liebenberg, Ungar ve Van de Vijver tarafından 2012 yılında sosyo-ekolojik bakış açısıyla, nicel ve nitel yöntemler kullanılarak geliştirilmiştir [265]. Ölçeğin kısa form çalışması Liebenberg, Ungar ve LeBlanc tarafından yapılmış [266]ve iki farklı çalışma sonucunda 12 maddelik bir yapı elde edilmiştir. Ölçeğin faktör yük değerleri .39 ile .88 arasında değişmekte ve iç tutarlılık katsayısı .84 bulunmuştur. Beşli likert yapıda olan ölçme aracı “Beni tamamen tanımlıyor (5)” ile “Hiç tanımlamıyor (1)” arasında derecelendirilmektedir. Yüksek puan yüksek sağlamlık düzeyini belirtmektedir. Türkçe geçerlik güvenirliği Arslan tarafından yapılmıştır [267]. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliği 11-16 yaş aralığında yapılmış olup, orijinal formu 7-18 yaş arasındaki tüm çocuk ve ergenlere uygulanmaktadır [267].

4.5.10. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (Children’s Global Assessment Scale-CGAS)

DSM-IV’ün beş eksenli tanılama sistemi temel alınarak işlevselliğin genel olarak değerlendirmesini yapar. Tedavi çalışmalarında yaygın olarak kullanılır. Tedavinin etkililiğine duyarlı bir ölçektir. CGAS, erişkinler için hazırlanan ve psikiyatrik bozukluğun

şiddetini ölçmeye yarayan İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ve Sağlık-Hastalık Ölçeklerinin çocuk ve ergenlere uyarlanmış halidir [268]. CGAS, sağlık ve hastalık arasındaki düzlemde, çocuk ya da ergenin işlevselliğini en ağır şekilde bozan durumu göz önüne alarak klinisyenin yaptığı tahmini ölçmeyi içerir. 1’den 100’e kadar puanlanır ve en sağlıklıdan en sağlıklıya doğru giden 10 bölüm içinde incelenir. Her bölüm içinde belirtilen örnek durumlara uygunluğuna göre belirlenen bölüm aralığında bir puan verilir.

4.5.11. Nörobilişsel Değerlendirme

4.5.11.1. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT; *Serial Digit Learning Test*)

Zangwill tarafından geliştirilmiştir; bu test klinik nöropsikoloji literatüründe kısa-süreli bellek ve özellikle öğrenme yeteneğini değerlendirmede kullanılmaktadır. SDÖT’ün Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır. Bu kapsamda yapılan geçerlik çalışmaları, söz konusu nöropsikolojik testin Türk formunun da genelde öğrenme yeteneği ile ilgili olduğunu göstermiştir [269].

4.5.11.2. Stroop Testi -Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu (ST-TBAG)

İlk olarak Stroop tarafından 1935’te geliştirilmiştir. Testin Türkiye’deki standardizasyon çalışmalarını Karakaş ve arkadaşları, 1999 yapmıştır. Uygulama beş bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar uygulama sıralarına göre şöyledir: Renk isimlerine ilişkin siyah olarak basılmış kelimeleri okuma (1. kart/1. bölüm); renk isimlerine ilişkin renkli olarak basılmış kelimeleri okuma (2. kart/2. bölüm); şekillerin rengini söyleme (3. kart/3. bölüm); renkli olarak basılmış renk ismi olmayan kelimelerin rengini söyleme (4.kart/4.bölüm); renkli olarak basılmış renk isimlerine ilişkin kelimelerin rengini söyleme (2.Kart/5.bölüm). Her bölümde deneğe test ile ilgili yönerge verilip, deneğin anladığından emin olduktan sonra, “başla” komutu verilip kronometre çalıştırılır. Denek son maddeyi okumayı tamamlayınca kronometre durdurulur. Beş bölümden her birinin tamamlanmasında saniye cinsinden kullanılan süre (a), deneğin bu sırada verdiği tepkilerdeki hatalar (B) ve kendiliğinden yaptığı düzeltmeler (c), kurallarına göre kayıt formuna kaydedilir. Bütün

bunlara göre, ST-TBAG da beş bölümün her biri için hesaplanan üç tür puan bulunmaktadır: 1a, 1b, 1c; 2a,2b,2c; 3a,3b,3c; 4a,4b,4c; 5a,5b,5c Stroop testi bozucu etki altında algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme becerisi, amaca yönelik davranışı sürdürebilme, bilgi işleme hızı, konsantrasyon, dikkati ölçer.

4.5.11.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

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

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

AVLT sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerin çok yönlü olarak ölçen bir testtir. Kişiyi A listesinden 15 kelime 5 kez okunur, her okuma sonrası hatırlananlar sorulur. Ardından B listesi okunur ve A dan akılda kalanlar sorulur. En sonda "Elimizdeki listedekiler A da var mıydı?" diye sorulur. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, anlık bellek uzamı (*immediate memory span*) geriye bozucu etki (*retroactive interference*), serbest hatırlama (*free recall*), ve tanıma (*recognition*) belleği bulunmaktadır. Yaşla azalan, zekayla artan ve kadınlarda daha yüksek bulunan AVL T performansındaki düşüklük, sol hemisfer hasarları

için güvenilir bir bulgu niteliğindedir. AVLT'nin Türk Formu, çok-yaklaşımlı bir araştırma kapsamında, Genç-Açıkgöz ve Karakaş (1996) tarafından hazırlanmış bulunmaktadır [270].

4.5.11.5. Stop Sinyal Testi (SST)

Yanıt inhibisyonunu ölçen laboratuvar temelli bir ölçümdür. Her bir denemede daire ya da kare ekrana gelir. Bu “git” uyarılarına olabildiğince hızlı ve doğru cevap vermek gerekir. Kare görüldüğünde sol tuşa, daire görüldüğünde sağ tuşa basılır. Arada sırada, denemelerde cevabın durdurulması anlamına gelen bir ses, uyarıyı takip eder. Yaklaşık olarak denemelerin yarısında “git” uyarıyı görüldükten hemen sonra ses duyulur. Diğer yandan bu denemelerin yarısında, ses oldukça geç duyulur ve cevabı durdurmak zorlaşır [38].

4.5.11.6. İz Sürme Testi (*Trail Making Test*)

İz sürme testleri, dikkat hızı, motor hız, görsel tarama, mental esneklik, sebat, cevap inhibisyonu ve interferansa yatkınlığı değerlendirmektedir. Testin A bölümünde, numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sırayla çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirilmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde daireler içerisinde hem harfler hem sayılar karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde değişerek birbiriyle birleştirmesi istenir (1-a-2-b gibi). Yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları ya da yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir. Süre ve hata puanları değerlendirmeye alınır. Testler performans IQ ve yaştan etkilenmektedir. Ortalama olarak lise eğitilmiş 60 yaş grubu hastalar A kısmını yaklaşık 36, B kısmını ise yaklaşık 81 saniyede tamamlar. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması 50 yaş üstü bireylerde yapılmıştır [271]. Türkes ve arkadaşlarının 2014’ de yaptığı bir çalışmada 50 yaş altı bireylerde İz Sürme Testi puanlarının eğitim düzeyinden etkilendiği, buna karşılık alt yaş grupları ve cinsiyete göre puanların değişmediği belirtilmiştir [272].

4.6. Verilerin Toplanması

24.03.2016 tarih ve 2016/08-08 karar no ile DEÜTF Etik Kurulundan alınan onaydan sonra ailelere ulaşılmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden 63 çocuk ve ergene ÇDŞG-ŞY, WKET, Stroop Testi, AVLt, SDÖT, İz sürme testi, SST, YMÖ, STAI, CGAS, ÇDDÖ, sosyodemografik ve klinik veri formu, BDÖ-10, ÇGPSÖ tüm çocuk ve ergenlere toplam 126 saatlik sürede uygulanmıştır.

4.7. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmadan elde edilen veriler IBM SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve beklenen değerin %20'den fazlası 5'ten küçükse Fisher'in kesinlik test değeri kullanılmıştır. Sürekli verilerin analizinde, öncelikle dağılımın normal dağılıp dağılmadığı kontrol edilmiştir; 30'dan büyük örneklem gruplarında Kolmogorov-Smirnov, 30'dan küçük örneklem gruplarında Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Gruplar arasında kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız örneklem t-testi), normal dağılıma uygun olanlara ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen verilerde parametrik olmayan bir yöntem olan iki bağımsız grubu karşılaştıran Mann Whitney U testi ve üç bağımsız grubu karşılaştıran Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

4.8. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişkenler: Tüm test puanları

Bağımsız Değişkenler: Psikiyatrik durum (risk grubu ya da kontrol grubunda olma ve risk grubunda olup psikiyatrik belirtilerinin olması veya olmaması), ailede BB yüklülüğü

BÖLÜM 5

BULGULAR

Yüksek risk olgu grubunda, BB tanılı ebeveynlerin 12-18 yaş aralığında bulunan, çalışmanın içleme-dışlama ölçütlerini karşılayan toplam 30 çocuk ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Kontrol grubunda ise olgu grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş, 12-18 yaş aralığında bulunan, çalışmanın içleme-dışlama ölçütlerini karşılayan toplam 33 çocuk ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

5.1. Sosyodemografik Özellikler

5.1.1. Yaş

Olgu grubu yöntem bölümünde ölçütleri tanımlanmış olan, etkilenmiş risk grubu (n=20) ve etkilenmemiş risk grubu (n=10) olarak ikiye ayrılmış; çalışma grubundaki çocukların ay ve yıl olarak yaş ortalamaları Tablo 1’ de yer almaktadır. Olgu grubu etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ikiye ayrılarak kontrol grubu ile üçlü grup karşılaştırması yapılmış, ardından olgu grubu tek bir grup olarak kontrol grubu ile ikili grup şeklinde karşılaştırılmıştır. İkili (p=0,612; Bağımsız örneklem T-testi) ve üçlü gruplarda yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,207; Kruskal-Wallis testi).

Tablo 1: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları açısından karşılaştırılması

Yaş ortalamaları	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Toplam olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)
Ay olarak	184,75±27,06	166,1±16,44	178,53±25,37	175,42±23,03
Yıl olarak	14,95±2,23 (min 12, max 18)	13,4±1,5 (min 12, max 16)	14,43±2,12 (min 12, max 18)	14,18±1,92 (min 12, max 17)

5.1.2. Cinsiyet

Olgu ve kontrol grupları hem iki grup ($p=1,000$; Pearson Ki-kare testi) hem de olgu grubu etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak ayrılarak kontrol grubu ile üç grup ($p=0,861$; Pearson Ki-kare testi) halinde karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Kız	14 (70)	6 (60)	22 (66,7)	0,861
Erkek	6 (30)	4 (40)	11 (33,3)	

*Ki-kare testi

5.1.3. Eğitim Düzeyi

Olgu ve kontrol grupları eğitim düzeyleri lise ve üzeri, ortaokul ve altı olarak ayrılarak incelendiğinde ikili ($p=0,547$; Pearson Ki-kare testi) ve üçlü gruplar ($p=0,55$; Pearson Ki-kare testi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Eğitim Düzeyi	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ortaokul ve altı	7 (35)	8 (80)	19 (57,6)	0,55
Lise ve üstü	13 (65)	2 (20)	14 (42,4)	

*Ki-kare testi

5.1.4. Okul Başarısı

Okula devam etmeyen, okul başarısı orta ve kötü düzeyde olan bireyler ile okul başarısı iyi ve pekiyi olan bireyler olgu ve kontrol gruplarında ikili grup olarak okul başarısı açısından karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol grubunda okul başarısı iyi ve pekiyi olan bireylerin oranının olgu grubundan yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,009$; Pearson Ki-kare testi, Tablo 4).

Tablo 4: Olgu grubu ile kontrol grubunun okul başarısı açısından karşılaştırılması

Okul Başarısı	Kontrol grubu (n=33)		Olgu grubu (n=30)		p*
	n	(%)	n	(%)	0,009
Orta ve kötü	3	(9,1)	11	(36,7)	
İyi ve pekiyi	30	(90,9)	19	(63,3)	

*Ki-kare testi

5.1.5. Anne ve Baba Yaşı

Annenin yaşı açısından olgu ve kontrol grubu ikili grup halinde incelendiğinde olguların anne yaş ortalaması 43,48 ($\pm 4,79$), kontrol grubunun ise 42,20 ($\pm 5,51$) olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$; Bağımsız örneklem T testi).

Etkilenmiş risk grubunda bulunan babaların ortalama yaşı 48,85 ($\pm 6,14$), etkilenmemiş risk grubunda bulunan babaların ortalama yaşı 43,60 ($\pm 4,90$), olgu grupları tek grup halinde incelendiğinde toplam olguların baba yaş ortalaması 46,87 ($\pm 5,12$), kontrol grubunun ise 47,10 ($\pm 6,21$) olarak bulunmuş, olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Dağılımın normal olup olmadığına bakılmasının ardından baba yaşı açısından üç grup arasında One-way ANOVA uygulandıktan sonra, Post-hoc değerlendirme olarak ikili grup karşılaştırması yapılmıştır. Post-hoc testlerden Tukey HSD uygulanmıştır. Etkilenmiş risk grubu ile etkilenmemiş risk grubu karşılaştırıldığında baba yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,040$; Post-hoc, Tablo 5).

Tablo 5: Olgu grupları ile kontrol grubunu baba yaşı açısından karşılaştırılmak amacıyla yapılan One-way ANOVA sonrası Post-hoc Tukey HSD testi sonuçları

		Ortalama Farklılık	P
Etkilenmiş grup	Etkilenmemiş grup	5,25	0,040
	Kontrol grubu	1,97	0,412
Etkilenmemiş grup	Etkilenmiş grup	-5,25	0,040
	Kontrol grubu	-3,27	0,225
Kontrol grubu	Etkilenmiş grup	-1,97	0,412
	Etkilenmemiş grup	3,27	0,225

5.1.6. Ebeveynlerin Çalışma Durumu

Ebeveynlerin çalışma durumları, çalışanlar ile çalışmayanlar, evhanımı, emekli olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Olgu grubunda olan çocukların annelerinin 14'ünün çalıştığı; 16'sının çalışmadığı/evhanımı/emekli olduğu; kontrol grubunda olan çocukların annelerinin ise 18'inin çalıştığı; 15'inin ise çalışmadığı/evhanımı/emekli olduğu öğrenilmiştir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan anneler, çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,145$; Pearson Ki-kare Testi, Tablo 6).

Tablo 6: Olgu ve kontrol gruplarının annenin çalışma durumu açısından karşılaştırılması

Annenin çalışma durumu	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Çalışıyor	10	17	0,145
Çalışmıyor	20	16	

*Ki-kare testi

Olgu grubunda olan çocukların babalarının 22'sinin çalıştığı; sekizinin çalışmadığı veya emekli olduğu; kontrol grubunda olan çocukların babalarının ise 30'unun çalıştığı; üçünün ise çalışmadığı veya emekli olduğu öğrenilmiştir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan babalar, çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,066$; Pearson Ki-kare Testi, Tablo 7).

Tablo 7: Olgu ve kontrol gruplarının babanın çalışma durumu açısından karşılaştırılması

Babanın çalışma durumu	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Çalışıyor	22	30	0,066
Çalışmıyor	8	3	

*Ki-kare testi

5.1.7. Anne ve Babanın Eğitim Düzeyleri

Ebeveynlerin eğitim düzeyleri; okur-yazar olmama, ilköğretim mezunu olma (ilkokul veya ortaokul mezunu olma), lise mezunu olma ve üniversite veya yüksek okul mezunu olma olarak dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan anneler, eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,070; Pearson Ki-kare Testi, Tablo 8).

Tablo 8: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Annelerin Eğitim Düzeyi	Etkilenmiş grup (n=20)		Etkilenmemiş grup (n=10)		Kontrol grubu (n=33)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Okuma-yazma yok	2	(10)	-	(-)	1	(3)
İlköğretim	8	(40)	2	(20)	7	(21,2)
Lise	8	(40)	3	(30)	8	(24,2)
Üniversite/ Yüksek okul	2	(10)	5	(50)	17	(51,5)

Olgu ve kontrol grubunda yer alan babalar, eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,631; Pearson Ki-kare testi, Tablo 9).

Tablo 9: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Babanın Eğitim Düzeyi	Etkilenmiş grup (n=20)		Etkilenmemiş grup (n=10)		Kontrol grubu (n=33)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Okuma-yazma yok	-	(-)	-	(-)	1	(3)
İlköğretim	9	(45)	2	(20)	8	(20)
Lise	3	(15)	4	(40)	8	(24,2)
Üniversite/ Yüksekokul	8	(40)	4	(40)	17	(51,5)

5.1.8. Ebeveynlerin Medeni Durumu

Çocukların ebeveynlerinin medeni durumu incelendiğinde olgu ve kontrol grubu arasında ebeveynlerin medeni durumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$; Ki-kare Testi, Tablo 10).

Tablo 10: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun ebeveynlerinin medeni durumlarının karşılaştırılması

Medeni Durum	Etkilenmiş grup (n=20)		Etkilenmemiş grup (n=10)		Kontrol grubu (n=33)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Evli veya birlikte	14	(70)	6	(60)	28	(84,8)
Tek ebeveyn	6	(30)	4	(40)	5	(15,2)

5.1.9. Ailenin Algıladığı Sosyoekonomik Düzeyi

Olgu ve kontrol grubu arasında ailenin sosyoekonomik düzeyi (SED) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p= 0,679$; Pearson Ki-kare testi, Tablo 11)

Tablo 11: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun sosyoekonomik düzeyinin karşılaştırılması

SED	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	n (%)	n (%)	
İyi	4 (13,3)	6 (18,2)	0,679
Orta	18 (60)	21 (63,6)	
Kötü	8 (26,7)	6 (18,2)	

*Ki-kare testi

5.1.10. Ailelerin Yaşadığı Yer

Etkilenmiş olgu grubunda 16 ailenin şehir merkezinde, 4 ailenin kırsal alanda; etkilenmemiş olgu grubunda 8 ailenin şehir merkezinde, 2 ailenin kırsal alanda; kontrol grubundan ise sadece 1 ailenin kırsal alanda yaşadığı belirlenmiştir.

5.1.11. Sigara Kullanımı

Olgu ve kontrol grubu hayat boyu sigara kullanımı açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,462; Fisher'in kesin testi, Tablo 12).

Tablo 12: Olgu ve kontrol grubunun hayat boyu sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

Sigara kullanımı	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	n (%)	n (%)	
Var	5 (16,7)	3 (9,1)	0,462
Yok	25 (83,3)	30 (90,9)	

*Ki-kare testi

5.1.12. Alkol Kullanımı

Olgu ve kontrol grubu alkol kullanımı açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,012$; Fisher'in kesin Ki-kare testi, Tablo 13).

Tablo 13: Olgu ve kontrol grubunun alkol kullanımı açısından karşılaştırılması

Alkol kullanımı	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Var	n (%)	n (%)	0,012
	9 (30)	2 (6,1)	
Yok	21 (70)	31 (93,9)	

*Ki-kare testi

5.1.13. Madde Kullanımı

Olgu ve kontrol grubu madde kullanımı açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,290$, Pearson Ki-kare testi).

5.2. Ebeveynlerdeki Psikiyatrik Hastalıklar

Etkilenmiş risk grubundaki olguların %65'inde ($n=13$) annede, %35'inde ($n=7$) babada; etkilenmemiş risk grubundaki olguların ise %60'ında ($n=6$) anneden, %40'ında ($n=4$) babada BB olduğu bulunmuştur. Diğer ebeveynlerdeki hastalıklar açısından; etkilenmiş risk grubunda diğer ebeveynlerden birinde Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tanısı, birinde de Posttravmatik Stres Bozukluğu (PTSB) tanısı olduğu; kontrol grubunda ebeveynlerde herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunmadığı görülmüştür.

5.3. Akrabalardaki Psikiyatrik Hastalıklar

Akrabalardaki psikiyatrik hastalıklar açısından incelendiğinde; etkilenmiş risk grubunda iki olgunun üçüncü dereceden akrabasında şizofreni, iki olgunun üçüncü dereceden akrabasında BB, bir olgunun ikinci dereceden akrabasında OKB, iki olgunun üçüncü dereceden akrabasında DEHB tanısı mevcutken; etkilenmemiş risk grubunda üç olgunun

üçüncü dereceden akrabalarında BB ve bir olgunun ikinci dereceden akrabasında MDB tanısının mevcut olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda 13 olgunun ikinci ve üçüncü dereceden akrabasında MDB tanısı saptanırken, 6 olgunun ikinci ve üçüncü dereceden akrabalarında Anksiyete Bozukluğu (AB) olduğu bildirilmiştir.

Olgu ve kontrol grubu arasında akrabalarda psikiyatrik hastalık bulunması açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır ($p=0,773$; Ki-kare testi, Tablo 14).

Tablo 14: Olgu ve kontrol grubunun akrabalarındaki psikiyatrik hastalık varlığı açısından karşılaştırılması

Psikiyatrik Hastalık	Olgu grubu (n=17)		Kontrol grubu (n=33)		p*
Var	n	(%)	n	(%)	0,773
	10	(58,8)	18	(54,5)	
Yok	7	(41,2)	15	(45,5)	

*Ki-kare testi

5.4. Ailede Bipolar Bozukluk Yüklülüğü

Etkilenmiş risk grubunun %10'unda (n=2) akrabalarda bipolar hasta/hastaların mevcut olduğu, etkilenmemiş risk grubunda ise %40'unda (n=4) akrabalarda bipolar hasta/hastaların mevcut olduğu saptanmıştır. Etkilenmiş ve etkilenmemiş risk grubu ikinci ve üçüncü dereceden akrabalarda BB yüklülüğü açısından ikili grup olarak karşılaştırılmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p=0,053$; Ki-kare testi).

5.5. Risk Grubundaki Geçmiş ve Şimdiki Tanılar ve Tedaviler

Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı anda mevcut olan tanılar Tablo 15'te yer almaktadır. Etkilenmiş risk grubunun %55'i herhangi bir tanıyı karşılamamasına rağmen mevcut psikiyatrik belirtileri nedeniyle etkilenmiş gruba dahil edilmişlerdir. Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı dönemde remisyonda olup geçmişte saptanan psikiyatrik tanıları Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 15: Etkilenmiş risk grubunda görüşme ve testlerin yapıldığı andaki mevcut tanılar

	DEHB	YDDB	OKB	PTSB
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tanı (+) Etkilenmiş grup (n=9)	5 (25)	2 (10)	1 (5)	1 (5)

Etkilenmiş risk grubunda görüşmelerin ve testlerin yapıldığı dönemde olguların %30'unun (n=6) tedavilerinin devam etmekte olduğu, psikiyatrik tanısının olmasına rağmen üç olgunun tedavi almadığı bilinmektedir. Geçmiş dönemde tanıları olup remisyonda olan ve olmayan bireylerin de %60'ında ilaç tedavisi gereksinimi olmuştur. Şimdiki tanıları için ilaç tedavisi uygulanan bireylerin kullandıkları ilaçlar Tablo 17'de sunulmuştur. Geçmiş dönemde ilaç tedavisi kullananların kullandıkları ilaçlar Tablo 18'de yer almaktadır. Etkilenmiş risk grubunda ilaç kullanmış olan 11 olgunun ortalama ilaç kullanım süresi 17,72 ay iken en az 1 ay en fazla 60 ay ilaç kullanımı mevcuttur.

Tablo 16: Etkilenmiş risk grubundaki geçmiş tanılar

	MDB	AB	DB
	n (%)	n (%)	n (%)
Tanı (-) Etkilenmiş grup (n=13)	7 (35)	4 (20)	2 (10)

Tablo 17: Etkilenmiş risk grubundaki görüşme ve testlerin yapıldığı andaki ilaç kullanımları

	Sadece antipsikotik	Antipsikotik + Duygudurum dengeleyici	Stimulan	Bitkisel
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mevcut ilaç (+) Etkilenmiş grup (n=6)	3 (15)	1 (5)	1 (5)	1 (5)

Tablo 18: Etkilenmiş risk grubunda geçmiş dönemdeki ilaç kullanımları

	Sadece antidepresan	Stimulan	Sadece antipsikotik	Antidepresan + Antipsikotik	Bitkisel
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geçmiş ilaç (+) Etkilenmiş grup (n=12)	4 (20)	4 (20)	2 (10)	1 (5)	1 (5)

5.6. Ruhsal ve Fiziksel Travmaya Maruz Kalma

Geçmişteki ruhsal travma yaşama açısından karşılaştırıldığında; etkilenmiş ve etkilenmemiş grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 19). Olgu grupları ve kontrol grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada geçmişte ruhsal travma yaşama açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,006$; Pearson Ki-kare Testi, Tablo 20).

Tablo 19: Olgu gruplarında ve kontrol grubunda mevcut ruhsal travmaların karşılaştırılması

Ruhsal travma	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)
	n (%)	n (%)	n (%)
Var	9 (45)	1 (10)	2 (6,06)
Yok	11 (55)	9 (90)	31 (93,94)

Tablo 20: Olgu ve kontrol grubunda mevcut ruhsal travmaların karşılaştırılması

Ruhsal travma	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Var	10	2	0,006
Yok	20	31	

*Ki-kare testi

Etkilenmiş risk grubunun %45’inde (n=9) geçirilmiş fiziksel travma/travmaların olduğu, etkilenmemiş risk grubunda ve kontrol grubunda ise geçirilmiş fiziksel travmaların olmadığı saptanmıştır. Olgu grupları ve kontrol grupları arasında yapılan istatistiksel analizlerde geçirilmiş fiziksel travma varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Şimdiki dönemde ruhsal travma maruziyeti açısından etkilenmiş risk grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; Ki kare testi, Tablo 21).

Tablo 21: Etkilenmiş grup ve kontrol grubunda mevcut ruhsal travmaların karşılaştırılması

Ruhsal travma	Etkilenmiş grup (n=20)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Var	9	2	0,001
Yok	11	31	

*Ki-kare testi

5.7. Semptom varlığı

Etkilenmiş risk grubundaki olguların psikiyatrik semptomlarının başlama yaş ortalaması 10,45 ($\pm 2,62$) iken belirtilerin en erken başlama yaşı 7, en geç 15 olarak görülmektedir. Etkilenmiş risk grubu tanıya bağımlı olmadan belirtiler açısından karşılaştırıldığında olguların %35’inde (n=7) ılımlı depresyon/anksiyete belirtileri, %25’inde (n=5) dikkat sorunları, %15’inde (n=3) emosyonel labilite, %15’inde (n=3) uyku sorunları, %10’unda (n=2) iritabilite mevcuttur.

5.8. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (CGAS)

Etkilenmiş risk grubunda CGAS puanları ortalaması 73,20 ($\pm 10,20$); etkilenmemiş risk grubunda 89,90 ($\pm 8,06$), olgu grubu birleştirildiğinde ortalama 78,76 ($\pm 12,35$), sağlıklı kontrollerde 92,51 ($\pm 4,47$) olarak saptanmış olup; ikili karşılaştırmada kontrol grubunun CGAS puan ortalaması olgu grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$; Bağımsız örneklem T testi, Tablo 22)

Tablo 22: Olgu ve kontrol grubunun CGAS puanları açısından karşılaştırılması

	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
CGAS puanları	Ort±SS 78,76±12,35	Ort±SS 92,51±4,47	0,000

**Bağımsız örneklem T testi*

Olgular ikinci ve üçüncü dereceden akrabalarda BB olup olmaması açısından gruplandırılmış ve CGAS puanları açısından karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,252; Mann Whitney U Testi).

Olgu grubu özellikle özellikle çocuk yaş grubunda BB'a dönüşme riskinin yüksek olduğu düşünülen irritabilite ve/veya emosyonel labilite belirtisi olanlar ile olmayanlar şeklinde gruplandırılmış ve CGAS puanları açısından karşılaştırılmış, irritabilite ve/veya labilite belirtisi olanların CGAS puan ortalamalarının olmayanlardan anlamlı düşük olduğu bulunmuştur (p=0,002; Mann Whitney U testi, Tablo 23).

Tablo 23: Olgu grubu içinde irritabilite ve/veya labilite belirtileri olanlar ile olmayanların CGAS puanları açısından karşılaştırılması

	İrritabilite-labilite(+) (n=5)	İrritabilite-labilite(-) (n=25)	p*
CGAS puan ortalaması	62,40±8,26	82,04±10,29	0,002

**Mann Whitney U testi*

5.9. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ), STAI-TX1 ve TX2(Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ)

Olguları çalışmaya dahil edip etmemek amacıyla belirti varlığı açısından taramaya yönelik uygulanmış olan ÇDDÖ, STAI-1 ve 2 ve YMÖ puanları gruplar arasında karşılaştırılmıştır. ÇDDÖ puanları etkilenmiş, etkilenmemiş risk grubu ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,008; Kruskal-Wallis). STAI ve YMÖ ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05; Kruskal-Wallis test, Tablo 24).

Tablo 24: Etkilenmiş, etkilenmemiş risk grubu ve kontrol grubunun ÇDDÖ puanları açısından karşılaştırılması

	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)	p*
ÇDDÖ puanları	46,80±7,44	41,70±6,21	40,00±7,00	0,008

*Kruskal-Wallis Test

5.10. Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇGPSÖ)

Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçek puanları açısından olgu grupları ve kontrol grubu arasında yapılan üçlü grup istatistiksel analizde anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 25). Etkilenmiş ve etkilenmemiş risk grubu arasında yapılan ikili grup istatistiksel analizde ÇGPSÖ puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,165; Mann Whitney U, Tablo 26) .

Tablo 25: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun ÇGPSÖ puanları açısından karşılaştırılması

	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	Ort SS	Ort SS	Ort SS	0,010
ÇGPSÖ puanları	44,45 7,67	48,4 8,64	51,09 6,76	

*Kruskal-Wallis testi

Tablo 26: Etkilenmiş ve etkilenmemiş grupların ÇGPSÖ puanları açısından karşılaştırılması

	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	p*
	Ort SS	Ort SS	0,165
ÇGPSÖ puanları	44,45 7,67	48,4 8,64	

*Mann Whitney U testi

Etkilenmiş risk grubundaki BB tanılı ikinci ve üçüncü dereceden akrabalar (n=2) ve etkilenmemiş risk grubundaki BB tanılı ikinci ve üçüncü dereceden akrabalar (n=4) birleştirilerek, olgu grubu BB yüklülüğü olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılıp ÇGPSÖ

puanları açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (p=0,125; Mann Whitney U Testi)

Olgu grubu, özellikle çocuk yaş grubunda BB'a dönüşme riski yüksek olan irritabilite ve/veya emosyonel labilite belirtisi olanlar (n=5) ve olmayanlar (n=25) şeklinde gruplandırılmış ve ÇGPSÖ puanları açısından karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,172; Mann Whitney U testi).

Olgu ve kontrol grubunda ruhsal travmaya maruz kalan (n=12) ve kalmayanlar (n=51) ÇGPSÖ puanları açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,285; Mann Whitney U). Olgular kendi içinde ruhsal travmaya maruz kalanlar (n=10) ve kalmayanlar (n=20) olacak şekilde gruplandırıldığında da anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,877; Mann Whitney U).

5.11. Dürtüsellik

Barratt Dürtüsellik Ölçeği-10 (BDÖ-10) ortalama puanları açısından saptanan bulgular Tablo 27 ve 28'de sunulmuştur. Dikkat, motor ve plansızlık alt testleri ve toplam puanlar açısından olgu grupları ve kontrol grubu arasında yapılan ikili ve üçlü grup istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05; Tablo 27 ve 28).

Tablo 27: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun BDÖ-10 puanları açısından karşılaştırılması

BDÖ puanları	Etkilenmiş grup (n=20)		Etkilenmemiş grup (n=10)		Kontrol grubu (n=33)		p*
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
BDÖ toplam	69,45	10,02	65,50	5,54	67,24	11,27	0,357
BDÖ-dikkat	28,20	5,22	28,30	5,43	27,51	5,64	0,597
BDÖ-motor	19,70	3,07	18,50	3,89	19,93	4,00	0,558
BDÖ-plansızlık	21,60	4,24	18,30	2,66	19,78	4,14	0,122

*Kruskal-Wallis testi

Tablo 28: Olgu ve kontrol grubunun BDÖ-10 puanları açısından karşılaştırılması

BDÖ puanları	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
BDÖ toplam	Ort±SS 68,13±8,88	Ort±SS 67,24±11,27	0,847
BDÖ-dikkat	28,23±5,20	27,51±5,64	0,337
BDÖ-motor	19,30±3,35	19,93±4	0,529
BDÖ-plansızlık	20,50±4,06	19,78±4,14	0,595

**Mann Whitney U testi*

Dürtüsellüğün laboratuvar ortamında daha nesnel ölçümünü gösteren Stop Sinyal Testi etkilenmemiş risk grubunda bulunan 1 olguya hastaneye yeniden gelmemesi nedeniyle yapılamamıştır. 29 bireyi içeren olgu grupları ve 33 bireyi içeren kontrol grubu arasında yapılan ikili ve üçlü grup istatistiksel analizlerde Dur İşareti Gecikmesi, Ortalama Tepki Süresi, Dur işareti Tepki Süresi, Dur işareti sırasında tepki verme olasılığı açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$; Kruskal-Wallis Test, Tablo 29 ve 30)

Tablo 29: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun SST açısından karşılaştırılması

DİT	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=9)	Kontrol grubu (n=33)	p*
o(T/Dİ) (ms)	46,40±6,07	45,61±4,65	44,49±4,20	0,552
DİG (ms)	470,39±176,38	484,00±163,82	519,82±126,32	0,490
DİTS (ms)	282,15±66,53	289,34±94,14	264,03±54,20	0,669
oTS (ms)	753,67±140,70	774,42±114,18	784,67±96,34	0,822

**Kruskal-Wallis testi*

Tablo 30: Olgu ve kontrol grubunun SST açısından karşılaştırılması

DİT	Olgu grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=33)	p*
o(T/Dİ) (ms)	46,15±5,60	44,49±4,20	0,276
DİG (ms)	474,61±169,76	519,82±126,32	0,236
DİTS (ms)	284,38±74,48	264,03±54,20	0,370
oTS (ms)	760,11±131,35	784,67±96,34	0,577

**Mann Whitney U testi*

Etkilenmiş risk grubundaki BB tanılı ikinci ve üçüncü dereceden akrabalar (n=2) ve etkilenmemiş risk grubundaki BB tanılı ikinci ve üçüncü dereceden akrabalar (n=4) birleştirilerek, olgu grubu BB yüklülüğü olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılıp BDÖ-10 toplam ve alt puanları ve SST açısından karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$; Mann-Whitney U testi).

Olgu grubu, özellikle çocuk yaş grubunda BB'a dönüşme riski yüksek olan irritabilite ve/veya emosyonel labilite belirtisi olanlar (n=5) ve olmayanlar (n=25) olarak gruplandırılmış, BDÖ-10 toplam ve alt puanları ve SST açısından karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$; Mann Whitney U testi).

5.12. Nörobilişsel Testler

Olgu ve kontrol grubunun 12-18 gibi geniş bir yaş aralığına sahip olması ve nöropsikolojik test sonuçlarının yaş gruplarından etkilenmesi olasılığına karşı tüm gruplar 12-15 (n=41) ve 16-18 (n=21) şeklinde yaş aralıklarına ayrılarak nöropsikolojik testler açısından istatistiksel olarak incelendiğinde testlerden Stroop testinde stroop 3 süre ve stroop 5 süre alt testinin etkilendiği, 12-15 yaş grubunda sürenin uzadığı görülmüştür ($p=0,006$; stroop 3 süre; Mann Whitney U testi) ($p=0,028$; stroop 5 süre; Mann Whitney U testi). Diğer nöropsikolojik testlerin yaş grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Olgular dışlanıp sadece kontrol grubu 12-15 (n=22) ve 16-18 (n=11) olarak yaş aralıklarına ayrılıp nöropsikolojik test performans farkına bakıldığında yaş aralıklarının karşılaştırıldığı gruplar arasında nöropsikolojik testler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$; Mann Whitney U testi).

Olgu grubu ve kontrol grubunda Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testinde (AVLT) anlık bellek ölçen alt testlerde yapılan ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Uzak bellek ve yeniden tanıma alt testlerinde farklılık saptanmamıştır (Tablo 31). Etkilenmiş ve etkilenmemiş grupların kontrol grubuyla karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,054$; Kruskal-Wallis testi, Tablo 32).

Tablo 31: Olgu ve kontrol grubunun AVL T puanları açısından karşılaştırılması

AVLT	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Anlık bellek (liste1)	6,56±1,63	6,93±1,41	0,280
Anlık bellek (liste 5)	11,36±1,51	12,18±1,77	0,027
Anlık bellek (top 1-5)	45,50±8,43	51,54±5,16	0,049
Uzak Bellek (liste 7)	9,66±2,45	10,63±1,81	0,131
Yeniden Tanıma	12,66±2,12	12,93±1,88	0,614

*Mann Whitney U testi

Tablo 32: Etkilenmiş ve etkilenmemiş olgu gruplarının ve kontrol grubunun AVL T puanları açısından karşılaştırılması

AVLT	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Anlık bellek (liste1)	6,75±1,65	6,20±1,61	6,93±1,41	0,454
Anlık bellek (liste 5)	11,10±1,71	11,90±0,87	12,18±1,77	0,054
Anlık bellek (top 1-5)	47,05±9,15	48,40±7,12	51,54±5,16	0,138
Uzak Bellek (liste 7)	9,20±2,62	10,60±1,83	10,63±1,81	0,128
Yeniden Tanıma	12,65±2,23	12,70±2	12,93±1,88	0,880

*Kruskal Wallis testi

Olgu ve kontrol grubunda yürütücü işlevlerin ölçüldüğü Wisconsin Kart Eşleştirme Testi alt parametre puanları (tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış

sayısı, perseveratif hata yüzdesi) açısından değerlendirildiğinde yapılan ikili ve üçlü gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$, Tablo 33 ve 34).

Tablo 33: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun WKET puanları açısından karşılaştırılması

WKET	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Tamamlanan kategori sayısı	5,80±0,61	6,00±0	5,51±1,41	0,634
Toplam doğru sayısı	72,10±9,07	76,77±10,88	71,03±7,49	0,286
Toplam yanlış sayısı	25,10±15,28	20,44±9,88	22,90±16,32	0,696
Perseveratif hata yüzdesi	11,15±4,13	8,00±1,41	11,36±7,07	0,107

**Kruskal-Wallis testi*

Tablo 34: Olgu ve kontrol grubunun WKET puanları açısından karşılaştırılması

WKET	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Tamamlanan kategori sayısı	5,86±0,51	5,51±1,41	0,298
Toplam doğru sayısı	73,5±9,72	71,03±7,49	0,454
Toplam yanlış sayısı	23,65±13,83	22,90±16,32	0,458
Perseveratif hata yüzdesi	10,17±3,78	11,36±7,07	0,921

**Mann Whitney U testi*

İşleme hızını ölçen testlerden İz Sürme Testinde etkilenmiş ve etkilenmemiş risk gruplarından birer kişinin hastaneye yeniden gelmemesi nedeniyle testleri eksik kalmıştır.

Olgu grubu (n=28) ile kontrol grubu arasında İz Sürme a alt testi süre ölçütünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,040; Tablo 35).

Tablo 35: Olgu ve kontrol grubunun iz sürme testleri açısından karşılaştırılması

	Olgu grubu (n=28)	Kontrol grubu (n=33)	p*
İz sürme (A) süre	35,28±10,11	29,42±10,47	0,040
İz sürme (A) hata	0,57±0,57	0,39±0,39	0,652
İz sürme (B) süre	87,85±32,51	79,57±23,62	0,563
İz sürme (B) hata	5,42±6,65	4,45±5,22	0,895

**Mann Whitney U testi*

İz Sürme Testi tüm alt testler açısından etkilenmiş, etkilenmemiş ve kontrol grupları arasında yapılan istatistiksel analizlerde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05; Tablo 36).

Tablo 36: Olgu grupları ve kontrol grubunun iz sürme testleri açısından karşılaştırılması

	Etkilenmiş grup (n=19)	Etkilenmemiş grup (n=9)	Kontrol grubu (n=33)	p*
İz sürme (A) süre	36,52±10,66	32,66±8,81	29,42±10,47	0,100
İz sürme (A) hata	0,68±1,29	0,33±0,50	0,39±0,39	0,888
İz sürme (B) süre	90,68±37,67	81,88±17,75	79,57±23,62	0,804
İz sürme (B) hata	6,26±7,34	3,66±4,79	4,45±5,22	0,862

**Kruskal Wallis testi*

Kısa süreli bellek ve özellikle öğrenme yeteneğini ölçen sayı dizisi öğrenme testinde olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,249; Mann Whitney U testi, Tablo 37). Etkilenmiş, etkilenmemiş olgular ve kontrol grubu arasında SDÖT puanları

açısından yapılan karşılaştırmalarda da anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,443; Kruskal-Wallis test)

Tablo 37: Olgu ve kontrol grubunun iz sürme testleri açısından karşılaştırılması

	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
SDÖT skor	14,96±7,42	17,66±4,64	0,249

**Mann-Whitney U testi*

Olgu ve kontrol grubunda bulunan olguların Stroop TBAG Formu test sonuçları karşılaştırıldığında olgu ve kontrol grubu arasında tüm bölümlerin hata ve düzeltme sayı ortalamaları ile bölüm-1, bölüm-2, bölüm-3, bölüm-4 ve bölüm-5 süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 38).

Tablo 38: Olgu ve kontrol grubunun Stroop testleri açısından karşılaştırılması

	Olgu grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Stroop 1 süre	8,76±2,35	7,87±1,72	0,096
Stroop 1 düzeltme	0,033±0,18	0,09±0,38	0,602
Stroop 1 hata	0±0	0±0	1,00
Stroop 2 süre	8,80±2,61	8,00±1,62	0,393
Stroop 2 düzeltme	0,10±0,30	0,12±0,33	0,791
Stroop 2 hata	0,06±0,36	0,03±0,17	0,928
Stroop 3 süre	13,03±2,73	12,48±2,77	0,272
Stroop 3 düzeltme	0,23±0,43	0,54±0,93	0,244
Stroop 3 hata	0,13±0,43	0,21±0,54	0,536
Stroop 4 süre	16,90±3,99	16,06±4,91	0,263
Stroop 4 düzeltme	0,50±0,77	0,75±0,90	0,241
Stroop 4 hata	0±0	0,03±0,17	0,340
Stroop 5 süre	25,46±6,57	25,96±5,84	0,644
Stroop 5 düzeltme	1,16±1,46	1,60±1,19	0,061
Stroop 5 hata	0,13±0,34	0,42±0,70	0,081

**Mann-Whitney U testi*

Etkilenmiş, etkilenmemiş olgu grupları ile kontrol grubu arasında Stroop Testi tüm bölümleri için süre, hata ve düzeltme sayı ortalamaları açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 39).

Tablo 39: Olgu gruplarının ve kontrol grubunun Stroop testleri açısından karşılaştırılması

	Etkilenmiş grup (n=20)	Etkilenmemiş grup (n=10)	Kontrol grubu (n=33)	p*
Stroop 1 süre	8,65±2,62	9±1,82	7,87±1,72	0,161
Stroop 1 düzeltme	0±0	0,10±0,31	0,09±0,38	0,433
Stroop 1 hata	0±0	0±0	0±0	1,00
Stroop 2 süre	8,75±3,04	8,90±1,59	8,00±1,62	0,292
Stroop 2 düzeltme	0,15±0,36	0±0	0,12±0,33	0,457
Stroop 2 hata	0±0	0,2±0,63	0,03±0,17	0,331
Stroop 3 süre	13±2,73	13,1±2,88	12,48±2,77	0,547
Stroop 3 düzeltme	0,3±0,47	0,10±0,31	0,54±0,93	0,298
Stroop 3 hata	0,1±0,3	0,20±0,63	0,21±0,54	0,822
Stroop 4 süre	17,20±3,86	16,3±4,39	16,06±4,91	0,476
Stroop 4 düzeltme	0,55±0,82	0,4±0,69	0,75±0,90	0,453
Stroop 4 hata	0±0	0±0	0,03±0,17	0,635
Stroop 5 süre	25,70±7,16	25±5,55	25,96±5,84	0,898
Stroop 5 düzeltme	1,4±1,66	0,70±0,82	1,60±1,19	0,103
Stroop 5 hata	0,05±0,22	0,3±0,48	0,42±0,70	0,078

*Mann-Whitney U testi

Etkilenmiş risk grubundaki BB tanılı ikinci ve üçüncü dereceden akrabalar (n=2) ve etkilenmemiş risk grubundaki BB tanılı ikinci ve üçüncü dereceden akrabalar (n=4) birleştirilerek, olgu grubu BB yüklülüğü olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılıp tüm

nöropsikolojik test puanları açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$; Mann Whitney U Testi)

Olgular grubu, özellikle çocuk yaş grubunda BB'a dönüşme riski yüksek olan irritabilite ve/veya emosyonel labilite belirtisi olanlar ($n=5$) ve olmayanlar ($n=25$) olarak gruplandırılmış, tüm nöropsikolojik test puanları açısından karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$; Mann Whitney U testi).

Olgular belirtilerin başlama yaşı açısından 7-11 ve 12 ve üstü olarak gruplandırılmış; sonrasında bu gruplar tüm nöropsikolojik test puanları açısından karşılaştırılmış ve WKET toplam doğru ve yanlış sayısının 7-11 yaş grubunda daha büyüklere göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 40). Stroop testinde ise 7-11 yaşındakilerin stroop 3 ve 5 süre alt testlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$; Mann Whitney U testi, Tablo 41). Ayrıca başlama yaşının karşılaştırıldığı WKET toplam doğru sayısını gösteren alt testte psikiyatrik belirtileri 12 yaş ve üzeri başlayan grupta toplam doğru sayısının 7-11 yaş arası başlayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu saptanmıştır ($p=0,015$; Mann Whitney U testi, Tablo 40).

Tablo 40: Belirtilerin başlama yaşına göre etkilenmiş risk grubunun WKET puanları açısından karşılaştırılması

WKET	7-11 yaş belirti (+) ($n=13$)	12 yaş ve üzeri belirti (+) ($n=7$)	p^*
Tamamlanan kategori sayısı	5,69±0,75	6±0	0,286
Toplam doğru sayısı	74,92±9,79	66,85±4,45	0,015
Toplam yanlış sayısı	30,07±16,71	15,85±5,33	0,039
Perseveratif hata yüzdesi	11,92±4,69	9,71±2,49	0,320

**Mann-Whitney U testi*

Tablo 41: Belirtilerin başlama yaşına göre etkilenmiş risk grubunun Stroop testleri açısından karşılaştırılması

	7-11 yaş belirti (+) (n=13)	12 yaş ve üzeri belirti (+) (n=7)	p*
Stroop 1 süre	9,3±2,81	7,42±1,81	0,071
Stroop 1 düzeltme	0±0	0±0	1,00
Stroop 1 hata	0±0	0±0	1,00
Stroop 2 süre	9,3±3,3	7,71±2,36	0,168
Stroop 2 düzeltme	0,15±0,37	0,14±0,37	0,949
Stroop 2 hata	0±0	0±0	1,00
Stroop 3 süre	14,07±2,49	11±2	0,012
Stroop 3 düzeltme	0,38±0,5	0,14±0,37	0,273
Stroop 3 hata	0,15±0,37	0±0	0,286
Stroop 4 süre	18,23±3,76	15,28±3,49	0,071
Stroop 4 düzeltme	0,61±0,86	0,42±0,78	0,554
Stroop 4 hata	0±0	0±0	1,00
Stroop 5 süre	27,92±7,01	21,57±5,76	0,029
Stroop 5 düzeltme	1,69±1,54	0,85±1,86	0,105
Stroop 5 hata	0,07±0,27	0±0	0,463

*Mann-Whitney U testi

BÖLÜM 6

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda BB tanılı hastaların yüksek riskli çocuklarının nörobilişsel özellikleri, dürtüselliği ve psikolojik sağlamlığı sağlıklı gelişim gösteren çocuklar ile karşılaştırılmıştır. Araştırmaya ebeveynlerinde BB tanısı olan 30 olgu ile ebeveynlerinde ve kendisinde herhangi bir psikiyatrik hastalık olmayan 33 çocuk ve ergenden oluşan kontrol grubu alınmıştır.

Sosyodemografik verilere ait sonuçlar incelendiğinde; yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından grupların benzer olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildiğinden, iki (olgu ve kontrol grubu) ve üç (etkilenmiş, etkilenmemiş risk grubu ve kontrol grubu) grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet bakımından farklılık saptanmamış, çalışmalarda belirtilen nörobilişsel test performansına yaşın etkisi olabildiğince dışlanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarının kendilerini okula devam etmeme, okul başarısını orta veya kötü düzeyde, iyi veya pekiyi düzeyde şeklinde değerlendirdikleri parametrede olgu grubunda okul başarısındaki düşüklüğün kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada bipolar hastaların çocuklarının kontrol grubuna yakın zeka puanına sahip olmalarına karşın aritmetik ve okuma-yazma alanlarında daha düşük performans gösterdikleri bildirilmiştir [43]. BB olan ebeveynlerin çocuklarının özel eğitim alma oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren, ancak kontrollerle karşılaştırıldığında sınıf tekrarı yapma oranları arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [273]. Aynı zamanda BB tanılı hastalarda mesleki (işsizlik), bilişsel, sosyal ve ev yaşamıyla ilişkili sorunlar yüksek oranda görülmektedir. Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grubu arasında görülen bu farklılığın, literatürde de belirtildiği gibi yüksek risk grubunda olma ve bu nedenle okulda düşük performans sergileme durumundan kaynaklanabileceği gibi işlevselliği oldukça bozan BB tanılı ebeveyne sahip olmanın getirdiği sorunların işlevsellikte bozulmaya yol açması veya etkilenmiş risk grubunda var olan belirtilerin işlevselliğe olumsuz olarak yansımalarından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu verilere göre aynı zamanda çocukların akademik başarılarındaki düşüklüğün olası nörobilişsel defisitlerden de etkilendiği kanısı uyanmaktadır.

Literatürde ebeveynlerin yaşının [274, 275] çocuklarda nöropsikolojik test performansını etkileyebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. İleri anne yaşının bazı nörobilişsel ölçümlerde daha iyi performans ile ilişkili olduğu, ileri baba yaşının ise nörobilişsel test ölçümlerinde düşük performans ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [275]. Bizim çalışmamızda olguların anne yaş ortalaması 43,48 ($\pm 4,79$), kontrol grubunun ise 42,20 ($\pm 5,51$) olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Etkilenmiş risk grubunda bulunan babaların ortalama yaşı 48,85 ($\pm 6,14$), etkilenmemiş risk grubunda bulunan babaların ortalama yaşı 43,60 ($\pm 4,90$) olarak bulunmuştur. Olgu grupları tek grup halinde incelendiğinde toplam olguların baba yaş ortalaması 46,87 ($\pm 5,12$), kontrol grubunun ise 47,10 ($\pm 6,21$) olarak bulunmuş, olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da etkilenmiş risk grubu ile etkilenmemiş risk grubu karşılaştırıldığında baba yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Yazında da anne yaşının BB açısından risk oluşturmadağını gösteren çalışmalar mevcuttur [276]. Çalışmamızda ileri yaş babaların çocuklarının etkilenmiş grupta yoğunlaşması, ileri baba yaşının BB’u olan ebeveynlerin çocuklarındaki etkilenmeyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum yazında da bulunan ileri yaş babaların çocuklarında BB’a psikiyatrik belirtilerin artışıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [276].

Çalışmamızda ebeveynlerin çalışma durumu; çalışanlar ile çalışmayanlar, evhanımı veya emekli olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Değerlendirme sonucunda olgu ve kontrol grubunda yer alan anneler, çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anlamlı farklılık olmamasının nedeni ülkemizin kültürel özelliklerine baktığımızda genellikle babaların çalıştığı ve annelerin ev işleriyle ilgilendiği bir aile yapısına sahip olmakla ilişkilendirilebilir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan babalar, çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın fakat anlamlı olmayan bir fark saptandı. Bu durum çalışmaya alınan olgu grubundaki babaların bir kısmındaki BB şiddetinin fazla olabileceği ve bu nedenle erken emekli olmuş olabilecekleri ya da işlevsellikleri bozuk olup çalışamayacak durumda olmalarından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda ebeveynlerin eğitim düzeyleri; okur-yazar olmama, ilköğretim mezunu olma (ilkokul veya ortaokul mezunu olma), lise mezunu olma ve üniversite veya yüksekokul mezunu olma şeklinde dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan

anneler, eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı olmayan bir farklılık saptanmıştır. Bu durumun nedeni çalışmamızda olgu grubunda BB tanısına sahip annelerin de bulunması ve BB tanısının getirdiği işlevsellik sorunları nedeniyle kontrol grubuna kıyasla bir kısmının daha ileri eğitim seviyelerine ulaşamamış olmasından kaynaklanabilir. Olgu ve kontrol grubunda yer alan babalar ise eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi BB herhangi bir yaşta başlayabilmesine karşın, hastalık başlangıcı 15-25 yaş arasında yoğunlaşmaktadır. 15 yaş altı ile 45 yaş üstünde BB tanısı daha az görülmektedir. Genelleme yapacak olursak başlangıç yaşı 25 ila 45 yaşları arasında sıklaşmaktadır [277, 278]. Ergenlikte başlayan BB tip I tanılı bireylerin çoğunun premorbid akademik performanslarının yüksek olduğu gösterilmiştir [279]. Bizim çalışmamızda da olgu grubunda yer alan babaların bir kısmının BB tanısı almış olmasına rağmen BB görülme yaşının sıklıkla ergenlik dönemi veya daha ilerleyen yaşlarda olması nedeniyle eğitim düzeyleri ile ilgili gruplar arası farklılık görülmemiş olabilir. Yine çalışmamızda istatistiksel olarak saptanmayan fakat çalışma durumları karşılaştırıldığında olgu ve kontrol gruplarında babalar arasında görülen farkın BB’u olan babaların eğitim dönemi sonrası ilerleyen yıllarda şikayetlerinin başlaması ve sonrasında iş yaşamında görülen işlevsellik sorunundan kaynaklanıyor olabileceğidir. Yazına baktığımızda BB tanılı bireylerde MDB tanılı hastalara ve kontrol grubuna göre yükseköğretim ve üstü eğitim alma oranının daha düşük olduğu, fakat diğer eğitim seviyeleri açısından fark olmadığı bildirilmektedir [280]. BB’ta düşük eğitim seviyesinin sadece hızlı döngülülük ve rekürren depresif epizotlar ile ilişkili olduğunu, BB tanılı hastaların kontrol grubuyla benzer eğitim seviyesinde olduklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur [281, 282]. Bizim çalışmamızda da BB olan ebeveynler ile kontrol grubunun ebeveynlerinin eğitim seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Örneklemin küçük olması nedeniyle de araştırmamızda bu alanlarda farklılık saptanmamış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ebeveynlerin medeni durumu incelendiğinde; olgu ve kontrol grubu arasında ebeveynlerin medeni durumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde BB tanılı kişilerin tek başına yaşama oranları ve sadece çocuğuyla birlikte yaşama oranları kontrollere göre yüksek bulunmuştur [280]. Ayrıca tek ebeveynle yaşamının çocuklarda nöropsikolojik test performansını etkileyebileceğini gösteren çalışmalar olduğu görülmektedir [283]. Sosyoekonomik düzeyi eş, tek ebeveynle yaşayan çocukların kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada tek ebeveynle yaşamının, çocuklarda nöropsikolojik testlerdeki

kötü performans ile ilişkili olduğu saptanmıştır [283]. Bizim çalışmamızdaki ebeveynlerin medeni durumunun benzer olması sayesinde tüm bu etkiler dışlanmıştır.

Literatürde düşük sosyoekonomik düzeyin, çocuklarda nöropsikolojik test performansını etkileyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [283]. Olgu ve kontrol grubu arasında ailenin sosyoekonomik düzeyi (SED) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları arasında hayat boyu sigara kullanımı, alkol ve madde kullanımı açısından değerlendirilmiş, sigara ve madde kullanımı açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamış, fakat olgu ve kontrol grupları arasında alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Bunun nedeni BB tanılı bir ebeveynin sahip olmanın getirdiği biyolojik yatkınlık sebebiyle olguların uygunsuz akran çevresi geliştirmiş olabileceği ve bu nedenle alkol kullanımının artmış olabileceğidir.

Ebeveynlerdeki psikopatolojileri değerlendirmek amacıyla olguların ve sağlıklı gönüllülerin anne ve babalarına DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; SCID) uygulanmıştır. Etkilenmiş risk grubundaki olguların %65'inde (n=13), etkilenmemiş risk grubundaki olguların ise %60'ında bipolar hastalığın annelerde (n=6) olduğu görülmektedir. 11 olgunun ise babasında BB tanısının mevcut olduğu görülmektedir. Etkilenmiş risk grubundaki olguların BB tanısı olmayan diğer ebeveynlerinin sadece ikisi tanı almaktadır. Kontrol grubu oluşturulurken ebeveynlerinde herhangi bir hastalık bulunmayan çocuk ve ergenler çalışmamıza dahil edilmiştir. Literatürde annedeki BB'ğin çocuklarında BB görülme riskini arttırdığı belirtilmiştir [284, 285]. Ancak BB'a sahip ebeveynin cinsiyeti ile çocuklardaki psikopatoloji arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur [286, 287]. Bizim çalışmamızda hem etkilenmiş hem de etkilenmemiş risk grubunda BB tanılı olan ebeveyn yaklaşık olarak benzer oranlarla annedir. Bu nedenle yazında belirtildiği gibi biz de çocuklardaki etkilenmenin BB tanısının annede olmasından kaynaklandığını söyleyemesek de bu konuda ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmada olguların akrabalarındaki hastalıklar sadece olguların ebeveynlerinin bildirmesiyle öğrenilmiştir. Etkilenmiş risk grubundaki olguların %35'inde (n=7) akrabalarından en az birinde bilinen bir psikiyatrik hastalık tanısı mevcutken, etkilenmemiş risk

grubunda ise %40 (n=4) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %54,5 oranında (n=18) akrabalarda psikiyatrik hastalıkların mevcut olduğu öğrenilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında akrabalarda psikiyatrik hastalık bulunması açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Hastalıklar açısından tek tek incelendiğinde etkilenmiş risk grubunda iki olgunun akrabasında şizofreni, iki olgunun akrabasında BB, bir olgunun akrabasında OKB, iki olgunun akrabasında DEHB tanısı mevcutken; etkilenmemiş risk grubunda üç olgunun akrabasında BB ve bir olgunun akrabasında da MDB tanısının mevcut olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda 13 olgunun akrabasında MDB tanısı saptanırken, 6 olgunun akrabasında Anksiyete Bozukluğu (AB) olduğu bilinmektedir. Olgu ve kontrol grubunda akrabalarındaki hastalıklar arasında fark saptanmamasının sebebi akrabalarındaki hastalıkların kişisel bildirimlerle öğrenilmesinin getirdiği dezavantajlar olabilir.

Etkilenmiş risk grubunun %10'unda (n=2) akrabalarda bipolar hasta/hastaların mevcut olduğu, etkilenmemiş risk grubunun ise %30'unda (n=3) akrabalarda bipolar hasta/hastaların mevcut olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda etkilenmiş risk grubunda BB yüklülüğünün daha fazla olması düşünülürken beklenen şekilde görülmesinin nedeni BB yüklülüğünün öğrenilme şeklinin ebeveynlerin beyan yöntemine dayanmasından ve örneklemin küçük olmasından kaynaklanan sorunlar olabilir.

Literatürde BB'ü olan ebeveynlerin çocuklarında psikopatoloji gelişme riskinin yüksek olduğu, özellikle BB tip I tanılı ebeveyn çocuklarında kontrol grubuna göre psikiyatrik tanı oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir [288]. Çocuklardaki psikopatolojilerin şiddeti ise ebeveynlerdeki BB başlama yaşı ve diğer ebeveynde psikiyatrik hastalık varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [286]. BB'ü olmayan ebeveynin psikiyatrik durumu ile çocuklardaki psikopatoloji arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da vardır [285, 289]. Çocuklardaki psikopatoloji sıklığı ebeveyndeki hastalığın süresi arttıkça da fazlaşabilmektedir [284, 290]. Çalışmaların çoğunda BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında duygudurum bozukluklarının (DDB) özellikle de MDB'ların artmış olduğu görülmüştür [291-293]. Ülkemizde BB tip I tanısına sahip ebeveynlerin çocuklarıyla yapılan bir çalışmada, olguların % 42.7'sinde AB, % 41.7'sinde yıkıcı davranış bozuklukları, % 33.3'ünde dışa atım bozuklukları, % 25'inde DDB, % 5.6'sında tik bozuklukları ve % 2.8'inde psikotik bozukluk olduğu gösterilmiştir [294]. Başka bir çalışmada ise BB tip I tanılı ebeveynlerin çocuklarının % 40'ında Davranım Bozukluğu, % 20'sinde AB, % 20'sinde MDB ve % 8,6'sında BB tip I ve BB-BTA (DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk-Başka Türü Adlandırılmayan) tanılarının

bulunduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda nöropsikolojik testlerde performansı etkileyebilmesi nedeniyle son 6 ay içinde madde/alkol kötüye kullanım ve bağımlılık tanısının olmaması, BB (tip I ve II), şizofreni, sanrısız bozukluk, şizoaftif bozukluk, şizofreniform bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluk tanıları dışında bir psikiyatrik bozukluk tanısı öyküsü olması ve en az 3 aydır remisyonda olması (depresif bozukluk öyküsü olan bireylerde ÇDDÖ<65, anksiyete bozukluğu olan bireylerde STAI<39) ile klinik olarak mental retardasyonun dışlanması ölçütlerine göre etkilenmiş yüksek riskli grup oluşturmuştur. Etkilenmemiş gruba ve kontrol grubuna olgu seçiminde, yapılan klinik görüşmeler (KSADS-PL) ile hiçbir psikiyatrik tanı almamış olma ölçütü getirilmiştir. Bu nedenle aktif olarak depresif dönemde olan veya anksiyete bozukluğu ölçütlerini görüşmeler anında karşılayan olgular dışlanmıştır. Fakat belirtilen psikiyatrik bozukluklar dışındaki olgular ile ılımlı belirtileri olan olgular çalışmada etkilenmiş risk grubuna dahil edilmiştir. Çalışmamızda etkilenmiş risk grubunun % 25'inde DEHB (n=5) tanısı, % 10'unda (n=2) Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu, % 5'inde OKB (n=1), % 5'inde PTSTB (n=1) tanıları görüşmenin ve testlerin yapıldığı anda mevcuttu. Etkilenmiş risk grubunun % 55'i herhangi bir tanıyı karşılamamasına rağmen mevcut belirtileri nedeniyle etkilenmiş gruba dahil edilmişlerdir. Etkilenmiş risk grubunda görüşmenin ve testlerin yapıldığı dönemde remisyonda olan fakat geçmişte psikiyatrik tanı almış olguların % 35'inde MDB (n=7), % 10'unda Davranım Bozukluğu (DB), % 20'sinde AB tanılarının mevcut olduğu belirlenmiştir. Etkilenmiş risk grubunda görüşmelerin ve testlerin yapıldığı dönemde olguların % 30'unun (n=6) tedavilerinin devam etmekte olduğu, psikiyatrik tanısının olmasına rağmen üç olgunun da tedavi almadığı bilinmektedir. Geçmiş dönemde tanıları olup remisyonda olan ve olmayan bireylerin de % 60'ında tedavi alma gereksinimleri olduğu öğrenilmiştir. Şimdiki tanıları içinguların (n=3) % 15'i antipsikotik, (n=1) % 5'i duygudurum dengeleyici ve antipsikotik, (n=1) % 5'i stimulan, % 5'i ise (n=1) bitkisel ilaçlar kullanmakta olduğu öğrenilmiştir. Geçmiş dönemde ilaç kullanım gereksinimleri olan olguların % 20'si (n=4) antidepresan, % 20'si (n=4) stimulan, % 10'u (n=2) antipsikotik, % 5'i antidepresan ve antipsikotik, % 5'i bitkisel ilaçlar kullandıkları öğrenilmiştir. Etkilenmiş risk grubunda ilaç kullanmış olan 11 olgunun ortalama ilaç kullanım süresi 17,72 ay iken olguların en az 1 ay en fazla ise 60 ay ilaç kullanımları mevcuttu. Olgular psikiyatrik belirtilerin başlama yaşı açısından değerlendirilmiş ve etkilenmiş risk grubundaki olguların psikiyatrik belirtilerinin başlama yaş ortalaması 10,45 (±2,62) iken belirtilerin en erken başlama yaşı 7, en geç 15 olarak belirlenmiştir. Etkilenmiş risk grubu tanıya bağımlı olmadan o anki belirtiler açısından karşılaştırıldığında olguların %35'inde (n=7) ılımlı depresyon/anksiyete belirtileri, %25'inde (n=5) dikkat sorunları,

%15'inde (n=3) emosyonel labilite, %15'inde (n=3) uyku sorunları, %10'unda (n=2) iritabilite belirtileri saptanmıştır. Depresyon ve anksiyete belirtilerinin bipolar ebeveynlerin çocuklarında görülmesi yazında da belirtilmektedir ve bu açıdan çalışmamız yazınla uyumludur [294]. Fakat önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki olgu ve kontrol grubunun yaş ortalaması daha küçüktür ve çalışmamızda saptanan oranlar olguların şu anki değil geçmiş tanıları vermektedir. Bu nedenle çalışmamızda belirtilen hastalık oranları yazında belirtilenden farklı saptanmış olabilir. Yine de olgu grubundaki çocukların uzun süreli izlemleri ile BB'a dönüşme riski açısından elde edilen bilgiler erken tanı ve tedavi için faydalı olabilir. Aynı zamanda yazında da belirtildiği gibi [44] BB' un prodromal dönemde birçok belirtiliyle başlayabileceği, bu açıdan etkilenmiş olgularda var olan bu belirtilerin hemen hepsinin prodromal bir süreç olabileceği unutulmamalıdır. Bu süreçte hangi bulguların daha sıklıkla BB'a dönüşeceği açısından uzun süreli takiplere gereksinim vardır.

Bizim çalışmamızda ruhsal ve fiziksel travmaya maruz kalma sonrası etkilenme durumuna bakılmıştır. Olgu grupları ve kontrol grupları arasında yapılan istatistiksel analizlerde ruhsal travmaya maruz kalma açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda etkilenmiş risk grubu ve kontrol grubu arasında ruhsal travma maruziyeti açısından yapılan istatistiksel analizlerde belirgin derecede anlamlı farklılık saptanmıştır. Ruhsal travma nedenleri detaylı incelendiğinde etkilenmiş grupta ruhsal travmanın nedeni 3 olguda cinsel istismar, 3 olguda yakın birinin ölümü, 3 olguda sevdiği bir insandan ayrılma mevcuttur. İstatistiksel olarak anlamlılığın nedeni olguların BB ebeveynlere sahip olmasının verdiği uygunsuz bakım verme, sorun çözme becerilerinde yetersizlik ve düşük psikolojik sağlamlık nedeniyle travmalardan etkilenmelerinde artış olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Literatüre bakıldığında çocukluk çağı travmasının ilk majör manik epizoddan önceki spesifik prodromal özelliklerle ilintili olduğu bulunmuştur [94]. Çalışmamızda etkilenmiş risk grubunda kontrol grubuna göre belirgin derecede artmış olan ruhsal travma maruziyeti mevcuttur. Yazında da belirtildiği gibi psikolojik sağlamlığın BB tanı ebeveynlerin çocuklarında daha düşük olduğu bunun da nedeninin özellikle DDB tanı kadınların genellikle sağlıksız yaşam biçimine sahip oldukları yetersiz sosyal desteği olan bireyler oldukları [295] ve bipolar annelerin çocuklarına yetersiz bakım verdiği, BB'ta psikopatolojinin yetersiz bakım vermeye neden olabileceği, bu durumun önemli bir çevresel risk etkeni olarak değerlendirilmesi gerektiği olabilir. Bu bilgiler ışığında BB tanı ebeveyne sahip olmanın getirdiği kalıtsal olarak düşük psikolojik sağlamlık seviyesi ve

ebeveynlerinin yetersizlikleri nedeniyle olumsuz çevresel etkenlerin sebep olduğu olumsuz yaşantıların birleşmesiyle etkilenmiş risk grubunun travma maruziyetinin arttığı, bunun sonucu olarak özellikle etkilenmiş risk grubunda psikolojik sağlamlığın daha fazla azaldığı söylenebilir. BB prodromu olabilecek bu etkilenmiş risk grubundaki ruhsal travma maruziyetindeki artış ile bunun getirdiği incinebilirlikte artış ve psikolojik sağlamlıkta azalma belirtilerinin yazında da belirtildiği gibi [94] olguların BB'a gidişinde gösterge olabileceği, psikolojik sağlamlık ölçeklerinde düşme saptanan olguların yakından izlenmesi gerektiği söylenebilir. Etkilenmiş risk grubunun %20'sinde (n=4) geçirilmiş fiziksel travma/travmaların olduğu, etkilenmemiş risk grubunda ve kontrol grubunda ise geçirilmiş fiziksel travmaların olmadığı öğrenilmiştir. Olgu grupları ve kontrol grupları arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fiziksel travmaların etkilenmiş grupta olmasının nedeni BB tanılı ebeveynle yaşamının getirdiği aile içi ilişkilerde sorunlar nedeniyle yaşanan ebeveyn şiddeti veya yazında belirtilen BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında görülebilecek dürtüsellik artışı [239] ile şiddet olaylarına daha sık dahil olma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda çocuklar için genel değerlendirme ölçeği uygulanmış ve olgu ile kontrol grupları arasında yapılan ikili grup istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu durum olgu grubunda etkilenmiş risk grubunun bulunması ve aktif olarak belirtilerinin devam etmesi nedeniyle olgu grubunun işlevselliğinin daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Olgular akrabalarda BB yüklülüğü açısından gruplandırılmış ve CGAS puanları açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni örneklemin ve BB yüklülüğü olan aile sayısının az olmasından kaynaklanmasından olabileceğidir. Olgular belirtiler açısından özellikle çocuk yaş grubunda BB'a dönüşme riski yüksek olduğu düşünülen irritabilite ve/veya emosyonel labilite belirtileri birleştirilerek yeniden gruplandırılmış ve CGAS puanları karşılaştırılmış, psikiyatrik belirtileri olan olguların olmayan olgulara göre CGAS puanlarının düşük olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tıpkı BB'ta işlevselliğin azalması gibi bu olguların da BB öncülü olabileceklerini düşündüğümüzde işlevsellikteki kayıp oldukça anlamlıdır. BB tanısından önceki dönemde de işlevselliğin azaldığını göstermektedir. Ayrıca bu durumun bir diğer nedeni ise olguların ileride BB gelişip geliştirmediğine bakılmaksızın sadece var olan belirtilerin şiddeti nedeniyle de işlevsellikte kayıp yaşıyor olabilecekleridir.

Olguları çalışmaya dahil edip etmemek amaçlı, psikiyatrik belirti varlığı açısından taramaya yönelik uygulanmış olan ÇDDÖ, STAI-1 ve 2 ve YMÖ puanları gruplar arasında karşılaştırılmış, ÇDDÖ puanları etkilenmiş, etkilenmemiş risk grubu ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Etkilenmiş grupta ÇDDÖ puanlarının yüksek olması ılımlı düzeyde olan belirtilerle ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Birçok çalışmada da BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında duygudurum bozukluklarının (DDB) özellikle de MDB'ların artmış olduğu görülmüştür [291-293]. STAI ve YMÖ ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Psikososyal incinebilirlikler, erken yaşam stresiyle duygudurum bozukluklarının gelişimi arasındaki ilişkiyi değiştirebilir [18]. Aynı stresöre bireysel olarak fizyolojik ve psikolojik yanıtlar değişebilmektedir [19]. Psikolojik sağlamlığın sadece doğuştan gelen bir özellik olmadığı, çevresel faktörlerden etkilenebildiği düşünülmektedir [21]. BB tanılı ebeveynlerin çocukları ile olumsuz ilişki kurduğu ve güvensiz bağlanma stilleri geliştirdiği, çevrelerindeki kişilerin farkına varma ve onları anlama becerilerinin azaldığı saptanmıştır [296, 297]. BB tanılı kişilerin ailelerinde çatışmaların daha fazla, kendini ifade etmenin daha az olduğu gösterilmiştir [298, 299]. Ancak çocuklarda ruhsal bir sorun olması halinde ebeveynlerinin çocuklarına karşı tutumları değişebilir ve olumsuzlaşabilir. Fakat BB hastalarında psikolojik sağlamlık ile ilişkili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın hipotezlerinde olguların psikolojik sağlamlıklarının normal popülasyona göre azalacağını düşünülmüştür. Bunu değerlendirmek amacıyla çalışmaya katılanlara Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇGPSÖ) verilmiştir. Etkilenmiş risk grubunda Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçek puanları ortalaması 44,45 ($\pm 7,65$); etkilenmemiş risk grubunda 48,40 ($\pm 8,64$), olgu grubu birleştirildiğinde ortalama 45,76 ($\pm 8,08$), sağlıklı kontrollerde 51,09 ($\pm 6,76$) olarak saptanmış olup olgu ve kontrol grupları arasında yapılan ikili ve üçlü grup istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılık hipotezimizi desteklemekle birlikte yazında da psikolojik sağlamlığın BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında daha düşük olduğu gösterilmiştir [295]. Aynı zamanda olgular ailede BB yüklülüğü açısından ve irritabilite ve emosyonel labilite belirtileri olması açısından birleştirilerek yeniden gruplandırılmış ve ÇGPSÖ puanları karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durumun sebebi örneklem küçüklüğü ile ilişkili olabileceği gibi ÇGPSÖ, olguların kendi doldurduğu bir ölçek olmasının getirdiği dezavantajlardan da kaynaklanmış olabileceğidir. Olgu ve kontrol grubu birleştirilip ruhsal travmaya maruz kalma ve kalmama açısından ÇGPSÖ puanları karşılaştırıldığında anlamlı

farklılık bulunmamıştır. Olgular kendi içinde ruhsal travmaya maruz kalma ve kalmama açısından karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun nedeninin de benzer şekilde ölçeğin doldurulma şeklinin getirdiği dezavantajlar olabileceği gibi örneklem küçüklüğü ile de ilişkili olabileceği düşündürmüştür.

Son yıllarda yapılan bir meta-analizde BB hastalarında dürtüsellüğün motor ve dikkat alttıpleri düşük etki gücüne sahipken, plansızlığın yüksek etki gücüne sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca motor dürtüsellüğün remisyon dönemlerinde normale dönebilen durumsal (state) belirteç olabileceği, plansızlığın ise bir trait belirteç olduğu düşünülmüştür [233]. Biz çalışmamızda dürtüsellliği araştırmak amaçlı katılımcılara Barratt Dürtüsellik Ölçeği-10 (BDÖ-10) ve Stop Sinyal Testi (SST) uyguladık. Etkilenmiş risk grubunda BDÖ-10 toplam puan ortalaması 69,45 ($\pm 10,02$); etkilenmemiş risk grubunda 65,50 ($\pm 5,54$); olgu grubu birleştirildiğinde ortalama 68,13 ($\pm 8,88$); sağlıklı kontrollerde ise 67,24 ($\pm 11,27$) olarak bulunmuştur. Yapılan dikkat, motor ve plansızlık alt testleri ve toplam puanlar açısından olgu ve kontrol grupları arasında yapılan ikili ve üçlü grup istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat yazında da belirtildiği gibi [233] bizim çalışmamızda da plansızlık alt ölçeğinin anlamlı olmasa da anlamlıya en yakın olan alt ölçek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda BB tanılı hastalarda görülen dürtüsellik artışının bipolar hastaların çocuklarında anlamlı saptanmaması örneklem küçüklüğü ile ilişkili olabileceği gibi BDÖ-10'un özbildirim ölçeği olması ile ilgili yaşanan sorunlardan kaynaklanabilir.

BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında uygulanan BDÖ-10 ölçeğinde saptanmayan dürtüsellüğün laboratuvar ortamında daha objektif ölçümünü gösteren Stop Sinyal Testi etkilenmemiş risk grubunda bulunan 1 olguya hastaneye yeniden gelmemesi nedeniyle yapılamamıştır. 29 bireyi içeren olgu grubu ve 33 bireyi içeren kontrol grupları arasında Dur İşareti Gecikmesi, Ortalama Tepki Süresi, Dur işareti Tepki Süresi, Dur işareti sırasında tepki verme olasılığı açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Olgular kendi içinde ailede BB yüklülüğü, psikiyatrik belirtiler (irritabilite, emosyonel labilite) ve belirtilerin başlama yaşı (7-11 yaş ile 12 yaş ve üstü olarak) açısından gruplandırılmış ve BDÖ-10 toplam ve alt puanları ve SST açısından incelenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamasının sebebi örneklem küçüklüğü ile ilişkili olabileceği gibi SST'inde bipolar

hastaların çocuklarında anlamlı farklılık saptanan diğer çalışmalara göre[38, 117]bizim olgu ve kontrol grubumuzda bulunan katılımcıların yaş ortalamalarının küçük olması ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda olgu grubunda psikiyatrik belirtileri olan çocukların çoğunluğunun psikiyatrik izlemlerinin devam etmesi ve tedavi almaları nedeniyle de anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Yazına baktığımızda çocuklarda yaşı nörpsikolojik test performansını etkileyebildiğini görmekteyiz. 8- 21 yaşları arasında nörpsikolojik test performansının değerlendirildiği 3500 kişiyle yapılan bir çalışmada nörpsikolojik test performansının yaş ile geliştiğini saptanmıştır [300]. Bu nedenle bizim çalışmamızda da olgu ve kontrol grubunun 12-18 gibi görece geniş bir yaş aralığına sahip olması ve nörpsikolojik test sonuçlarının yaş gruplarından etkilenmesi olasılığına karşı tüm gruplar yaş aralıklarına ayrılarak (12-15yaş ve 16-18 yaş) nörpsikolojik testler açısından istatistiksel olarak bakıldığında testlerden Stroop testinde stroop 3 süre ve stroop 5 süre alt testinin etkilendiği, daha küçük yaş grubunda sürenin uzadığı görülmektedir. Diğer nörpsikolojik testlerin yaş grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu karşılaştırmada olgu grubunu da içermek bu durumun, olguların küçük yaşta BB tanılı ebeveynlerden mi, yoksa sadece yaşlarının küçük olmasından mı kaynaklandığını ayırt edemeyeceğinden sadece kontrol grupları kendi içinde yaş aralıklarına ayrılıp nörpsikolojik test performans farkına bakıldığında yaş aralıkları arasında nörpsikolojik testler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun yazınla [300] örtüşmemesinin nedeni yaş aralığını daha küçük tutmak gereksiniminden kaynaklanıyor olabileceği gibi örneklem küçüklüğünden de kaynaklanmış olabilir.

Uygulanan nörpsikolojik testler tek tek incelendiğinde olgu ve kontrol grubunda Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testinde (AVLT) anlık bellek ölçeği alt testlerde yapılan ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Diğer uzak bellek ve yeniden tanıma alt testlerinde farklılık saptanmamıştır. Bu durum yazında da belirtildiği gibi BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında yapılan uzunlamasına çalışmaların incelendiği derlemelerde sözel belleğin etkilenmesiyle uyumlu olabileceğini düşündürmektedir [78, 181]. Etkilenmiş ve etkilenmemiş grupların kontrol grubuyla karşılaştırmalarında anlık bellek ölçeği (liste 5) alt testlerin birinde anlamlıya yakın fakat anlamlı olmayan bir farklılık saptanmış olsa da hipotezimizde beklediğimiz gibi etkilenmiş grubun etkilenmemiş gruptan daha fazla bozulmasını anlamlılık derecesinde saptayamadık. Bunun sebebinin yazında etkilenmiş

grupların oluşma ölçütlerinin bizim çalışmamızınki ile farklılıklarının olmasından ve örneklemin küçük olmasından kaynaklanıyor olabileceğidir.

Soyutlama ve çevresel durumlardaki değişikliklere cevap olarak bilişsel stratejileri değiştirme yeteneğini gösteren; stratejik planlama, organizasyon ve bilişsel setleri değiştirmek için çevreden gelen geri bildirimleri kullanabilme becerisini de içeren yürütücü işlevlerin ölçüldüğü [301] Wisconsin Kart Eşleştirme Testi alt parametre puanları (tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, perseveratif hata yüzdesi) açısından olgu ve kontrol grupları değerlendirildiğinde yapılan ikili ve üçlü gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yazın incelendiğinde BB hastalarının çocuklarının WKET ile yürütücü işlevlerinin değerlendirildiğı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiğı görölmektedir. Bizim çalışmamız benzer yaş grubuyla yapılan bir çalışmayla daha uyumlu sonuçlar vermiştir [302]. Aynı zamanda çalışmamızdaki olgu grubunda belirtileri olan çocukların çoğunluğunun psikiyatrik izlemlerinin devam etmesi ve tedavi almaları ve tedavilerden faydalanmaları nedeniyle de anlamlı fark saptanmamış olabilir. BB tanılı hastaların çocuklarında WKET performansını değerlendiren araştırmalar gözden geçirildiğinde, yüksek risk grubunda çoğunlukla erişkin yaş grubundaki ve/veya etkilenmemiş bireylerden oluşturmaktadır [195, 303, 304]. Ergen yaş grubuyla yapılan çalışmalarda [42, 195] BB hastalarının çocuklarında yürütücü işlevlerdeki bozulma saptanmış olup bizim çalışmamızda saptanamamış olmasının nedeni çalışmalardaki etkilenmiş ve etkilenmemiş grupların bizim çalışmamıza kıyasla yaş ortalamalarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Özellikle erişkin yaşlarda yapılan çalışmaların çoğunun bipolar çocuklarında WKET performansında bozulmayı göstermektedir. Bu farklılık, BB hastalarının çocuklarında WKET performansının ilerleyen yaşlarda bozulabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda belirtilerin başlama yaşının karşılaştırıldığı WKET toplam yanlış sayısını gösteren alt testte başlama yaşının küçüklüğü ile yanlış sayısının arttığı, WKET toplam doğru sayısını gösteren alt testte psikiyatrik belirtileri 12 yaş ve üzeri başlayan grupta toplam doğru sayısının 7-11 yaş arası başlayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğı saptanmıştır. Bu durum da ilerleyen yaşlarda başlayan bozulmaya işaret ediyor olabilir. Aynı örneklem grubunda testin yeniden uygulanması WKET performansında değişim olup olmadığının belirlenmesi de bu hipotezimizi destekleyebilir.

İşleme hızı, dikkat hızı, mental esneklik, görsel tarama ve motor hızı ölçen testlerden iz sürme testinde literatürde BB tanısı alan bireylerde prodrom boyunca işleme hızında [305,

306] sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede bozulma olduğu saptanmıştır. BB tanılı ebeveynlerin 15-30 yaş arasındaki çocuklarında yapılan bir çalışmada; sözel, görsel bellek ve öğrenme, sözel ve kategori akıcılık, işleme hızı, çalışma belleğinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmıştır [117]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olgu ve kontrol grupları arasında İz sürme a alt testinde süre ölçütünde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Kısa süreli bellek ve özellikle öğrenme yeteneğini ölçen SDÖT’nde olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. BB tanılı hasta grupları ile kontrol grubu arasında SDÖT puanları hasta grupları aleyhine farklılık saptanan çalışmalar da mevcuttur [307]. Hastaların manik dönemleri ile remisyon dönemlerini karşılaştıran bir çalışmada ise SDÖT puanları manik dönemde daha düşük bulunmuştur [308]. Bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmaması yukarıda da bahsedilen çalışmalarla [117, 195] uyumsuzdur. Bu durumun nedeni olguların yaş ortalaması veya risk grubuna olguların seçilme ölçütleriyle ilişkili olabilir.

Bozucu etki altında algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme becerisi, amaca yönelik davranışı sürdürebilme, bilgi işleme hızı, konsantrasyon ve dikkati ölçen Stroop TBAG Form test sonuçları olgu ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında olgu ve kontrol grubu arasında tüm bölümlerin hata ve düzeltme sayı ortalamaları ile süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da olgu ile kontrol grubu arasında bölüm-5 düzeltme ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın fakat anlamlı olmayan bir farklılık saptanmıştır. Olgular ailede BB yüklülüğü, psikiyatrik belirtiler (irritabilite ve/veya emosyonel labilite) açısından gruplandırılmış, hem BB yüklülüğü hem de belirtiler açısından incelendiğinde ise olgu ve kontrol grupları arasında tüm nöropsikolojik test puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürde BB hastaların sağlıklı kontrollere göre Stroop testinde daha kötü performans gösterdiğini gösteren çalışmalar [179, 309] ile BB hastaların kontrollerden farklı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [310, 311]. Yapılan çalışmalarda depresif, manik ve ötimik bipolar hastaların kontrollere göre Stroop interferans skorlarında anlamlı oranda bozulma olduğu [312], ancak remisyonundaki BB hastaları ile kısmi remisyon, manik ya da depresif epizottaki hastalar arasında Stroop performansları arasında fark olmadığı bildirilmiştir [313]. BB hastalarının yakınlarıyla yapılmış çalışma sayısı daha azdır. BB tip I hastaları ve erişkin yaştaki etkilenmemiş birinci derece yakınlarıyla yapılan bir çalışmada kelime okuma süresi, renk okuma süresi ve interferans skoru açısından gruplar arasında fark saptanmamış, BB hastaları

ve yakınlarının skorları benzer saptanmıştır [314]. BB tanılı hastaların yüksek riskli çocuklarıyla (ortalama yaş=17,45) yapılan bir çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında Stroop interferans skorları arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir [195]. Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grubunda tüm bölümlerin hata ve düzeltme sayı ortalamaları ile süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da olgu ile kontrol grubu arasında bozucu etkinin ortaya çıktığı kritik bölüm olan 5. bölümde farklı renkte basılmış renk isimlerinden rengi söyleme sırasında yapılan düzeltme ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlıya yakın fakat anlamlı olmayan bir farklılık saptanmıştır. Bu durumun tamamen örtüşmesine de yazınla uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Olgular psikiyatrik belirtilerin başlama yaşı açısından 7-11 ve 12 ve üstü olarak gruplandırılmıştır. Sonrasında bu olgular tüm nöropsikolojik test puanları açısından karşılaştırılmış ve Stroop testinde stroop 3 ve 5 süre alt testlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu durumun yukarıda da belirtildiği gibi olgu ve kontrol grubunun 12-18 gibi geniş bir yaş aralığına sahip olması ve nöropsikolojik test sonuçlarının yaş gruplarından etkilenmesi olasılığına karşı olgular dışlanıp sadece kontrol grubu yaş aralıklarına ayrılıp nöropsikolojik test performans farkına bakıldığında yaş aralıkları arasında nöropsikolojik testler açısından anlamlı farklılık saptanmamış, fakat olgu grubunu da içeren tüm grupların yaş aralıklarına ayrılması sonrası (12-15yaş ve 16-18 yaş) Stroop testinde stroop 3 süre ve stroop 5 süre alt testlerinin etkilenebileceği gösterilmiştir. Bu durumun sebebi yaşı küçülmesiyle stroop testinin etkilenmesi olabileceği gibi belirtilerin daha küçük yaşta başlamasının getirdiği bir bozulmayı gösteriyor olabilir. Çalışmamızın örneklem grubunun küçük olması çalışmanın ana sorunlarından biridir. Fakat saptanan bu anlamlılıkların büyük örneklemli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda olgu ve kontrol grubunun zeka düzeylerinin klinik olarak değerlendirilmesi, uygulanan testler sırasında olguların bir kısmının ilaç kullanmak zorunda olması nöropsikolojik test performansını etkileyebilmesi açısından çalışmada saptanan verilerin genellenebilmesini kısıtlamaktadır.

Tüm bu bulgular ışığında çalışmamızda BB tanılı ebeveynlerin risk altındaki etkilenmiş ve etkilenmemiş çocuklarında nörobilişsel test performansları açısından bulunan bulgular yazında birçok çalışmayla karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda nörobilişsel testlerdeki bozulmanın özellikle semptomatik risk grubunda, sağlıklı risk grubuna ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmıştır [196]. Çalışmamızda öngördüğümüz şekilde etkilenmiş risk grubunda nörobilişsel testlerdeki bozulma, etkilenmemiş risk grubuna ve kontrollere göre

daha fazla saptanmasa da olgu grubu ile kontrol grubu arasında işleme hızı ile sözel bellek ve öğrenme alanlarında farklılık saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarla [117] karşılaştırıldığında çalışmamızdaki örneklem daha küçük yaş grubundan oluşmaktadır. AVL T anlık bellek testinde ve İz Sürme a alt testinde saptadığımız bu bozulmanın daha küçük yaşlarda başlayabileceğini, diğer testlerdeki bozulmaların ilerleyen yaş gruplarında eklenebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda BB öncülü olabilecek psikiyatrik belirtileri içeren gruplarla yapılan karşılaştırmalarda özellikle irritabilite ve/veya labilite belirtileri olan bireylerin, olmayan bireylere göre işlevsellikte kayıp yaşadıkları, fakat nörobilişsel test performansları açısından aralarında farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu olguların prodromal dönem için daha yüksek riskli olduğunu varsayarsak literatürde de prodromal dönemde yapılan çalışmalarda kontrol grubuyla prodrom BB arasında anlamlı fark saptanmasa da test performanslarının kontrol grubuna göre daha kötü olduğu fakat hangi nörobilişsel bozulmanın BB prodromu açısından spesifik olduğunu bilmenin kolay olmadığı belirtilmektedir [315].

BÖLÜM 7

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

7.1. Sonuç

Çalışmada BB tanılı hastaların yüksek riskli çocuklarının nörobilişsel özelliklerinin, dürtüselliğin ve psikolojik sağlamlığın değerlendirilmesi, sağlıklı gelişim gösteren çocuklar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sosyodemografik özellikler açısından olgu ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, anne yaşı, ebeveynlerin çalışma durumu, ebeveynlerin eğitim düzeyi, ebeveynlerin medeni durumu, sosyoekonomik düzey açısından fark bulunmamıştır. Olgu grubunun okul başarısının kontrol grubuna göre daha kötü olduğu saptanmıştır. Özellikle etkilenmiş risk grubunda etkilenmemiş risk grubuna göre babaların daha ileri yaşlarda olduğu bulunmuştur.

Olgu ve kontrol grubu arasında hayat boyu sigara ve madde kullanımı açısından fark bulunmamış, fakat alkol kullanımı açısından olgu grubunda kontrol grubuna göre artma olduğu saptanmıştır.

Ebeveynlerdeki ve akrabalarındaki psikopatolojiler değerlendirildiğinde; etkilenmiş ve etkilenmemiş risk gruplarında BB tanılı olan ebeveyn benzer oranda ve daha yüksek olarak annedir. Olgu ve kontrol grubu arasında akrabalarda psikiyatrik hastalık bulunması açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda BB yüklülüğü açısından etkilenmiş risk grubu ile etkilenmemiş risk grubu arasında fark saptanmamıştır.

Olgu gruplarında kontrol grubuna göre ruhsal travmaya maruz kalma oranlarında artış olduğu saptanmıştır. Ruhsal travma maruziyeti açısından etkilenmiş risk grubunda kontrol grubuna göre belirgin derecede artış olduğu görülmüştür. Fakat gruplar arasında fiziksel travmaya maruz kalma açısından farklılık bulunmamıştır.

Olgu grubunun CGAS puanlarının kontrol grubuna göre azaldığı görülmüştür. Olgular kendi içinde ailede BB yüklülüğü açısından, irritabilite ve/veya emosyonel labilite belirtileri açısından ayrı ayrı gruplandırıldığında CGAS puanlarında BB yüklülüğü olan olgular ile

olmayan olgular arasında farklılık saptanmazken, iritabilite ve/veya labilite belirtileri açısından gruplandırıldığında bu belirtilere sahip olguların CGAS puanlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Olguları çalışmaya dahil edip etmemek amaçlı, psikiyatrik belirti varlığı açısından taramaya yönelik uygulanmış olan ÇDDÖ, STAI-1 ve STAI-2 ve YMÖ puanları gruplar arasında karşılaştırılmış, ÇDDÖ puanları açısından etkilenmiş risk grubunda diğer gruplara göre artma saptanmışken, YMÖ ve STAI puanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Psikolojik sağlamlığı ölçmek amacıyla uygulanan Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeğinin puanları açısından etkilenmiş risk grubunda etkilenmemiş risk grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür.

Dürtüsel davranışları ölçmek amaçlı uygulanan BDÖ-10 test sonuçlarına göre dikkat, motor ve plansızlık alt testleri ve toplam puanlar açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Dürtüsellüğün laboratuvar ortamında daha objektif ölçümünü gösteren Stop Sinyal Testinde ölçülen Dur İşareti Gecikmesi, Ortalama Tepki Süresi, Dur işareti Tepki Süresi, Dur işareti sırasında tepki verme olasılığı açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Olgular kendi içinde ailede BB yüklülüğü, psikiyatrik belirtiler (iritabilite ve/veya emosyonel labilite) ve belirtilerin başlama yaşı (7-11 ve 12 ve üstü olarak) açısından gruplandırıldığında BDÖ-10 toplam ve alt puanları, SST açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

AVLT anlık bellek ölçen alt testlerin olgu grubunda kontrol grubuna göre daha bozuk olduğu gösterilmiştir. Diğer uzak bellek ve yeniden tanıma alt testlerinde farklılık saptanmamıştır.

Yürütücü işlevlerin ölçüldüğü Wisconsin Kart Eşleştirme Testi alt parametre puanları (tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, perseveratif hata yüzdesi) açısından olgu ve kontrol grupları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

İz sürme a alt testinde süre ölçütünde olgu grubunda kontrol grubuna göre daha bozuk saptanmıştır. Diğer alt testlerde farklılık bulunmamıştır.

Kısa süreli bellek ve özellikle öğrenme yeteneğini ölçen SDÖT’de olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Stroop TBAG Form test sonuçları olgu ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında olgu ve kontrol grubu arasında tüm bölümlerin hata ve düzeltme sayı ortalamaları ile süre ortalamaları arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda çok yüksek riskli etkilenmiş grupta; yüksek riskli etkilenmemiş gruba ve kontrol grubuna göre nörobilişsel işlevlerin (özellikle yürütücü işlevler, sözel bellek, dikkat ve yanıt inhibisyon) daha bozuk bulunacağını; özellikle çok yüksek riskli etkilenmiş grupta her iki gruba göre işlev bozukluğunun daha belirgin olacağını; risk grubunda yüksek impulsivitenin düşük psikolojik sağlamlıkla ilişki göstereceğini; risk grubunda artmış impulsivitenin düşük bilişsel fonksiyonlarla ilişki göstereceğini öngörmüştük. Ancak sonuç olarak etkilenmiş ve etkilenmemiş gruplar arasında nörobilişsel işlevlerde ve dürtüsellikte farklılık bulunmamıştır. Fakat olgular ile kontroller arasında nöropsikolojik testlerden İz sürme a alt testinde ve AVLTL anlık bellek ölçen alt testte, işlevsellikte ve psikolojik sağlamlıkta anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızdaki örneklem daha küçük yaş grubundan oluşmaktadır. Bu sonuçlar AVLTL anlık bellek testinde ve İz Sürme a alt testinde saptanan bozulmanın daha küçük yaşlarda başlayabileceğini, diğer testlerdeki bozulmaların ilerleyen yaş gruplarında eklenebileceğini düşündürmektedir.

7.2. Öneriler

Yazında da belirtildiği gibi BB tanılı bireylerin çocukları tanısız sınıflandırmalara göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk için tanı ölçütlerini karşılamasalar bile özellikle psikiyatrik belirtileri olanlar veya BB’a dönüşme açısından yüksek risk taşıyanlar prodrom belirtileri açısından takip edilebilir, hatta gerektiğinde sağaltım yaklaşımları planlanabilir. Bu yaklaşımlarla önleyici girişimler yapılarak hastalığın ilerlemesi hatta ortaya çıkması

engellenebilir. Ayrıca bu olguların uzun izlemi ile oluşturulacak çalışmalarla BB öncül belirtileri saptanabilir.

Bizim çalışmamıza benzer çalışmalar son dönemde artmakla birlikte genellikle daha büyük yaş gruplarında çalışılmaktadır. Daha küçük yaş gruplarıyla çalışmak o dönemdeki öncül belirtileri saptama olanağı sağlayacağı gibi daha erken dönemde bozulmaları saptama, ilerleyici gidişi engelleme ve nöropsikolojik testlerle bilişsel işlev bozulmalarını takip etme olanağı sunabilir.

Araştırma bulgularının genellenebilmesi için çok merkezli, büyük örneklemli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.3. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın güçlü ve kısıtlı yanları bulunmaktadır. Ebeveynde BB dışında başka bir psikiyatrik bozukluğun olmaması ve diğer ebeveynde de psikiyatrik bozukluğun çok az sayıda olması elde edilen bulguların BB'a spesifik olma olasılığını artırmaktadır. Çalışmamızda yürütücü işlevler için 'altın standart' olarak kabul edilen testlerin kullanılması çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir. Olgulardaki ve ebeveynlerindeki hastalıklar yapılandırılmış klinik görüşme ölçütlerine göre taranması da çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Akrabaların hastalıkları hakkında bilgi edinme yönteminin sadece ebeveyn beyanı olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Aynı zamanda örneklemin küçük olması çalışma bulgularının genellenebilmesini kısıtlamaktadır. Çalışmaya katılan çocukların zeka düzeyi psikometrik test ile ölçülmemiş, klinik olarak değerlendirilmiştir. Olguların ilaç kullanmak zorunda olması nöropsikolojik test performansını etkileyebilmesi açısından çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca görüşmecinin çalışma gruplarına kör olmayışı yansızlığı bozmuş olabilir.

BÖLÜM 8

KAYNAKLAR

1. Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Arch Gen Psychiatry, 2011. 68(3): p. 241-51.
2. Kessler, R.C., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry, 1994. 51(1): p. 8-19.
3. Berk, M., et al., *Stage managing bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2014. 16(5): p. 471-7.
4. Berk, M., et al., *Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors*. Neurosci Biobehav Rev, 2011. 35(3): p. 804-17.
5. Correll, C.U., et al., *The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospicive (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls*. Bipolar Disord, 2014. 16(5): p. 505-22.
6. Akiskal, H.S., *The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV*. J Clin Psychopharmacol, 1996. 16(2 Suppl 1): p. 4S-14S.
7. Merikangas, K.R., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Arch Gen Psychiatry, 2007. 64(5): p. 543-52.
8. Perlis, R.H., et al., *Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. Biol Psychiatry, 2004. 55(9): p. 875-81.
9. Egeland, J.A., et al., *Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000. 39(10): p. 1245-52.
10. Leboyer, M., et al., *Age at onset in bipolar affective disorders: a review*. Bipolar Disord, 2005. 7(2): p. 111-8.
11. Birmaher, B., et al., *Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2006. 63(2): p. 175-83.

12. Bechdolf, A., et al., *The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study*. Bipolar Disord, 2014. 16(5): p. 493-504.
13. Correll, C.U., et al., *Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode*. Bipolar Disord, 2014. 16(5): p. 478-92.
14. Chang, K., H. Steiner, and T. Ketter, *Studies of offspring of parents with bipolar disorder*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2003. 123C(1): p. 26-35.
15. Duffy, A., et al., *The implications of genetics studies of major mood disorders for clinical practice*. J Clin Psychiatry, 2000. 61(9): p. 630-7.
16. Rasic, D., et al., *Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies*. Schizophr Bull, 2014. 40(1): p. 28-38.
17. Scott, J., *[Beyond psychosis: the challenge of early intervention in bipolar disorders]*. Rev Psiquiatr Salud Ment, 2012. 5(1): p. 1-4.
18. Duffy, A., et al., *Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system*. Early Interv Psychiatry, 2012. 6(2): p. 128-37.
19. Franklin, T.B., B.J. Saab, and I.M. Mansuy, *Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability*. Neuron, 2012. 75(5): p. 747-61.
20. Association, A.P., *The road to resilience*. Washington,DC: American Psychological Association, 2010.
21. Southwick, S.M. and D.S. Charney, *The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression*. Science, 2012. 338(6103): p. 79-82.
22. Swann, A.C., *Impulsivity in mania*. Curr Psychiatry Rep, 2009. 11(6): p. 481-7.
23. Depp, C.A. and D.V. Jeste, *Bipolar disorder in older adults: a critical review*. Bipolar Disord, 2004. 6(5): p. 343-67.
24. Depp, C.A., et al., *Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important?* J Nerv Ment Dis, 2004. 192(11): p. 796-9.
25. Rosa, A.R., et al., *Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission*. Bipolar Disord, 2009. 11(4): p. 401-9.
26. Jimenez, E., et al., *Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2012. 136(3): p. 491-7.

27. Mahon, K., et al., *Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study*. Bipolar Disord, 2012. 14(1): p. 80-9.
28. Kim, Y.S., et al., *The Relationship between Impulsivity and Quality of Life in Euthymic Patients with Bipolar Disorder*. Psychiatry Investig, 2013. 10(3): p. 246-52.
29. Victor, S.E., S.L. Johnson, and I.H. Gotlib, *Quality of life and impulsivity in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2011. 13(3): p. 303-9.
30. Strakowski, S.M., et al., *Impulsivity across the course of bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2010. 12(3): p. 285-97.
31. Christodoulou, T., et al., *The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder*. Eur Psychiatry, 2006. 21(4): p. 270-3.
32. Choi, J.W., et al., *Resilience and impulsivity in euthymic patients with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2015. 170: p. 172-7.
33. Bora, E., M. Yucel, and C. Pantelis, *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives*. J Affect Disord, 2009. 113(1-2): p. 1-20.
34. Harvey, P.D., et al., *Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research*. Bipolar Disord, 2010. 12(4): p. 364-75.
35. Yatham, L.N., et al., *The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)*. Bipolar Disord, 2010. 12(4): p. 351-63.
36. Hajek, T., et al., *Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders-combined voxel based and cognitive performance meta-analysis*. J Psychiatr Res, 2013. 47(12): p. 1955-66.
37. Hirshfeld-Becker, D.R., et al., *Laboratory-observed behavioral disinhibition in the young offspring of parents with bipolar disorder: a high-risk pilot study*. Am J Psychiatry, 2006. 163(2): p. 265-71.
38. Deveney, C.M., et al., *Striatal dysfunction during failed motor inhibition in children at risk for bipolar disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012. 38(2): p. 127-33.
39. Singh, M.K., et al., *Inhibition and attention in adolescents with nonmanic mood disorders and a high risk for developing mania*. J Clin Exp Neuropsychol, 2009. 31(1): p. 1-7.

40. de la Serna, E., et al., *Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016. 65: p. 54-9.
41. Diwadkar, V.A., et al., *Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: comparing vulnerability markers*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011. 35(5): p. 1349-54.
42. Klimes-Dougan, B., et al., *Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders*. Biol Psychiatry, 2006. 60(9): p. 957-65.
43. McDonough-Ryan, P., et al., *Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: A test of the nonverbal learning disability model*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2002. 24(3): p. 280-285.
44. Correll, C.U., et al., *Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome*. Schizophr Bull, 2007. 33(3): p. 703-14.
45. Almeida, K.M., et al., *Personality traits in bipolar disorder type I: a sib-pair analysis*. Bipolar Disord, 2011. 13(7-8): p. 662-9.
46. Öztürk MO, U.A., *Ruh Sağlığı Bozuklukları*. 2008.
47. Sadock BJ, S.V., *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Aydın H, Bozkurt A, Çev. Ed, 8. Baskı, 2007. Ankara: Güneş Kitabevi: p. 1559- 1718.
48. Craddock, N. and I. Jones, *Genetics of bipolar disorder*. J Med Genet, 1999. 36(8): p. 585-94.
49. Işık, *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. . Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: p. 5-11.
50. Association, A.A.P., *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5 Vol. ed., bookpointUS*. 2013.
51. Dubovsky SL, D.R.v.D.A., *Mood Disorders, Textbook of Clinical Psychiatry (Ed. R.E Hales ve S.C. Yudofsky) , IV. Baskı, American Psychiatric Publishing, Washington DC(2003),. IV. Baskı, American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2003: p. 439-542*.
52. Fagiolini, A., et al., *Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder*. J Affect Disord, 2013. 148(2-3): p. 161-9.
53. Işık, *Güncel Klinik Psikiyatri*. Ankara: Golden Print Matbaası, 2008: p. 155- 171.

54. Soykan Aysev A, I.T.Y., *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkiuçlu Bozukluk*. 2007: p. 373-381.
55. Weller, E.B., R.A. Weller, and M.A. Fristad, *Bipolar disorder in children: misdiagnosis, underdiagnosis, and future directions*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995. 34(6): p. 709-14.
56. Angst, J. and A. Marneros, *Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth*. J Affect Disord, 2001. 67(1-3): p. 3-19.
57. DSM- IV Mental Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, D.B.Y.G.G.T.M.D.-I.-T., Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC.2000, Köroğlu E. (çev. ed.). Hekimler Yayın Birliği, Ank.
58. Işık E. Duygu Durumu Bozuklukları, D.v.B.B.I.E.E.B.B.İ.G.S.M.-.
59. Kessler, R.C., et al., *Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003*. N Engl J Med, 2005. 352(24): p. 2515-23.
60. Akiskal, H.S., et al., *Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders*. J Affect Disord, 2000. 59 Suppl 1: p. S5-S30.
61. Karamustafalıoğlu N, T.N., Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. Journal of Psychiatry 2004;5; 28-36.
62. Judd, L.L. and H.S. Akiskal, *The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases*. J Affect Disord, 2003. 73(1-2): p. 123-31.
63. Subramaniam, M., et al., *Prevalence, correlates, comorbidity and severity of bipolar disorder: results from the Singapore Mental Health Study*. J Affect Disord, 2013. 146(2): p. 189-96.
64. Baldessarini, R.J., et al., *Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients*. World Psychiatry, 2012. 11(1): p. 40-6.
65. İblioğlu AO, Ç.A.B.-I., *Bipolar-II ve Majör Depresif Bozuklukta Ayrıışan Sosyodemografik, Klinik ve Mizaç Özellikleri*. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22(3):159-65.
66. Brotman M.A, S.M., Rizch B,ve ark, *Prevalance, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children*. Biol Psych, 2006. 60: p. 991-997.

67. Van Meter, A.R., A.L. Moreira, and E.A. Youngstrom, *Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2011. 72(9): p. 1250-6.
68. Sadock B, S.V.C.t.o.p.b.A.H., Bozkurt A. (çev.ed.) Erken Başlangıçlı İki Uçlu (Bipolar) Bozukluk. 3274-3279.
69. Craddock, N. and I. Jones, *Molecular genetics of bipolar disorder*. Br J Psychiatry, 2001. 178(Suppl 41): p. S128-33.
70. Chen, Y.W. and S.C. Dilsaver, *Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders*. Psychiatry Res, 1995. 59(1-2): p. 57-64.
71. Ceylan M , O.E., *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları*. 1. Baskı, 2001(4): p. 1-71.
72. Sadock BJ, K.H., Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry Vol. ed., Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
73. Straub, R.E., et al., *A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3*. Nat Genet, 1994. 8(3): p. 291-6.
74. McMahon, F.J., et al., *Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder*. Am J Hum Genet, 1995. 56(6): p. 1277-86.
75. Maier, W., et al., *Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder: overlapping inheritance or discrete genotypes?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005. 255(3): p. 159-66.
76. Hayden, E.P. and J.I. Nurnberger, Jr., *Molecular genetics of bipolar disorder*. Genes Brain Behav, 2006. 5(1): p. 85-95.
77. Yazıcı O., İ.D.B.v.D.D.B., Köroğlu E. Güleç C.(Ed). Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 1997; Cilt 1, 429-449.
78. Hauser, M. and C.U. Correll, *The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents*. Can J Psychiatry, 2013. 58(1): p. 22-31.
79. Miklowitz, D.J. and S.L. Johnson, *The psychopathology and treatment of bipolar disorder*. Annu Rev Clin Psychol, 2006. 2: p. 199-235.
80. Bottlender, R., et al., *Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients*. J Affect Disord, 2001. 63(1-3): p. 79-83.
81. Ackenheil, M., *Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis*. J Affect Disord, 2001. 62(1-2): p. 101-11.

82. Sadock BJ, S.V., *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Aydın H, Bozkurt A, Çev. Ed, 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi. 2007: p. 1559- 1718.
83. Eker MÇ, G.A., *İki uçlu duygudurum bozukluğunun nörobiyolojisi. Temel Psikofarmakoloji*. Ed. Uysal N. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi, No:11, Ankara, 2010. 11: p. 719-745.
84. Öztürk, M.O.U., Aylin, *Duygudurum bozuklukları. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş, 13.Baskı*. 2015: p. 261-335.
85. Havermans, R., et al., *Patterns of salivary cortisol secretion and responses to daily events in patients with remitted bipolar disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2011. 36(2): p. 258-65.
86. Ellenbogen, M.A., et al., *Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2006. 31(10): p. 1164-80.
87. Post, R.M. and G.S. Leverich, *The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention*. Dev Psychopathol, 2006. 18(4): p. 1181-211.
88. Leibenluft, E., et al., *Defining clinical phenotypes of juvenile mania*. Am J Psychiatry, 2003. 160(3): p. 430-7.
89. Post, R.M., *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. Am J Psychiatry, 1992. 149(8): p. 999-1010.
90. Johnson, L., et al., *Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors*. J Affect Disord, 2000. 59(2): p. 139-48.
91. Leverich, G.S., et al., *Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness*. Biol Psychiatry, 2002. 51(4): p. 288-97.
92. Alloy, L.B., et al., *The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors*. Clin Psychol Rev, 2005. 25(8): p. 1043-75.
93. Johnson, S.L., et al., *Increases in manic symptoms after life events involving goal attainment*. J Abnorm Psychol, 2000. 109(4): p. 721-7.
94. Noto, M.N., et al., *Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder*. Rev Bras Psiquiatr, 2015. 37(4): p. 280-8.
95. Garino, J.L., et al., *Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder*. Br J Psychiatry, 2005. 186: p. 121-5.
96. Leverich, G.S. and R.M. Post, *Course of bipolar illness after history of childhood trauma*. Lancet, 2006. 367(9516): p. 1040-2.

97. Zahn-Waxler, C., et al., *A follow-up investigation of offspring of parents with bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 1988. 145(4): p. 506-9.
98. O, Ö., *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Ankara: Nobel kitapevi. 2002: p. 291- 342.
99. Monkul, E.S. and A. Ozerdem, *[Structural magnetic resonance imaging (MRI) studies in bipolar disorder]*. Turk Psikiyatri Derg, 2003. 14(3): p. 225-32.
100. Bora, E., et al., *Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 2010. 67(11): p. 1097-105.
101. Fleck, C.M., al NJe, *Neurodevelopment in bipolar disorder: a neuroimaging perspective*. Translater, Trans. Ed. Miklowitz, David J, Cicchetti, Dante *Understanding bipolar disorder: A developmental psychopathology perspective* 2010. Vol. ed. New York: Guilford Press: p. 259-281.
102. Pfeifer, J.C., et al., *Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. 47(11): p. 1289-98.
103. Frey, B.N., et al., *Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force*. Aust N Z J Psychiatry, 2013. 47(4): p. 321-32.
104. Cummings, J.L., *Frontal-subcortical circuits and human behavior*. Arch Neurol, 1993. 50(8): p. 873-80.
105. Fusar-Poli, P., et al., *Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies*. J Psychiatry Neurosci, 2012. 37(3): p. 170-84.
106. Saricicek, A., et al., *Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives*. J Affect Disord, 2015. 186: p. 110-8.
107. Eker, C., et al., *Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings*. Bipolar Disord, 2014. 16(3): p. 249-61.
108. Sandoval, H., et al., *Confirmation of MRI anatomical measurements as endophenotypic markers for bipolar disorder in a new sample from the NIMH Genetics of Bipolar Disorder in Latino Populations study*. Psychiatry Res, 2016. 247: p. 34-41.
109. Nery, F.G., E.S. Monkul, and B. Lafer, *Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of*

- individuals at high genetic risk for bipolar disorder.* Aust N Z J Psychiatry, 2013. 47(12): p. 1124-35.
110. Wilke, M., et al., *Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results.* Psychiatry Res, 2004. 131(1): p. 57-69.
111. Sanches, M., et al., *Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study.* Psychiatry Res, 2005. 138(1): p. 43-9.
112. Bellani, M., et al., *DTI and Myelin Plasticity in Bipolar Disorder: Integrating Neuroimaging and Neuropathological Findings.* Front Psychiatry, 2016. 7: p. 21.
113. Phillips, M.L. and H.A. Swartz, *A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research.* Am J Psychiatry, 2014. 171(8): p. 829-43.
114. Arat, H.E., et al., *Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients.* Schizophr Res, 2015. 161(2-3): p. 329-39.
115. Saricicek, A., et al., *Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder.* Psychol Med, 2016. 46(7): p. 1547-58.
116. Paillere Martinot, M.L., et al., *White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms.* Mol Psychiatry, 2014. 19(4): p. 462-70.
117. Can GŞ, *Bipolar bozukluk tanılı hastaların çocuklarında nörobiliş ve nörogörüntüleme özellikleri: Karşılaştırmalı bir yüksek risk çalışması, Psikiyatri Anabilim Dalı.* 2017, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
118. Wessa, M. and J. Linke, *Emotional processing in bipolar disorder: behavioural and neuroimaging findings.* Int Rev Psychiatry, 2009. 21(4): p. 357-67.
119. Lim, C.S., et al., *Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence.* Neurosci Biobehav Rev, 2013. 37(3): p. 418-35.
120. Thapar A, P.D., Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, Taylor EA, *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, 6th Edition.* July 2015.
121. Seymour, K.E., et al., *Emotional face identification in youths with primary bipolar disorder or primary attention-deficit/hyperactivity disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2013. 52(5): p. 537-546 e3.

122. Brotman, M.A., et al., *Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. 47(12): p. 1455-61.
123. Pavuluri, M.N., et al., *Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 2007. 62(2): p. 158-67.
124. Kalmar, J.H., et al., *Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. 48(6): p. 636-42.
125. Blumberg, H.P., et al., *Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2003. 60(12): p. 1201-8.
126. Frazier, J.A., et al., *Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2005. 162(7): p. 1256-65.
127. Leibenluft, E., et al., *Neural circuitry engaged during unsuccessful motor inhibition in pediatric bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2007. 164(1): p. 52-60.
128. Singh, M.K., et al., *Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2010. 20(1): p. 15-24.
129. Cools, R., et al., *Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging*. J Neurosci, 2002. 22(11): p. 4563-7.
130. Gorrindo, T., et al., *Deficits on a probabilistic response-reversal task in patients with pediatric bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2005. 162(10): p. 1975-7.
131. Dickstein, D.P., et al., *Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning*. Bipolar Disord, 2010. 12(7): p. 707-19.
132. Silverstone, P.H., et al., *Chronic treatment with both lithium and sodium valproate may normalize phosphoinositol cycle activity in bipolar patients*. Hum Psychopharmacol, 2002. 17(7): p. 321-7.
133. Chang, K., et al., *Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 2003. 53(11): p. 1059-65.
134. Winsberg, M.E., et al., *Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 2000. 47(6): p. 475-81.
135. Davanzo, P., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents*. Am J Psychiatry, 2003. 160(8): p. 1442-52.

136. Köroğlu, E., *DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı*. 2013. Beşinci baskı, Ankara: HYB.
137. Geller, B., et al., *Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study*. J Affect Disord, 1995. 34(4): p. 259-68.
138. Geller, B., et al., *DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2002. 12(1): p. 11-25.
139. Kowatch, R.A., et al., *Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents*. Bipolar Disord, 2005. 7(6): p. 483-96.
140. Leibenluft, E. and B.A. Rich, *Pediatric bipolar disorder*. Annu Rev Clin Psychol, 2008. 4: p. 163-87.
141. Birmaher, B., et al., *Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study*. Am J Psychiatry, 2009. 166(7): p. 795-804.
142. Wozniak, J., et al., *The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth*. J Affect Disord, 2004. 82 Suppl 1: p. S59-69.
143. Carlson, G.A., *Child and adolescent mania--diagnostic considerations*. J Child Psychol Psychiatry, 1990. 31(3): p. 331-41.
144. Geller, B., L.W. Fox, and K.A. Clark, *Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994. 33(4): p. 461-8.
145. Duffy, A., *Does bipolar disorder exist in children? A selected review*. Can J Psychiatry, 2007. 52(7): p. 409-17.
146. Fergus, E.L., et al., *Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children*. J Affect Disord, 2003. 77(1): p. 71-8.
147. Soykan Aysev A, I.T.Y., *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkiuçlu Bozukluk*
2007: p. 373-381.
148. Birmaher, B., et al., *Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders*. Bipolar Disord, 2009. 11(1): p. 52-62.

149. McClellan, J. and J. Werry, *Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder*. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. 36(10 Suppl): p. 157S-76S.
150. Birmaher B , A.D., *Pediatric Psychopharmacology*. In: SADOCK BJ, S. V., ed. Translated, Trans. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Vol. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2005: p. 3363-3375.
151. Pavuluri, M.N., et al., *Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial*. Bipolar Disord, 2005. 7(3): p. 266-73.
152. Fountoulakis, K.N., et al., *Treatment of mixed bipolar states*. Int J Neuropsychopharmacol, 2012. 15(7): p. 1015-26.
153. Luby, J.L. and N. Navsaria, *Pediatric bipolar disorder: evidence for prodromal states and early markers*. J Child Psychol Psychiatry, 2010. 51(4): p. 459-71.
154. Carlson, G.A., et al., *AACAP 2006 Research Forum--Advancing research in early-onset bipolar disorder: barriers and suggestions*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009. 19(1): p. 3-12.
155. Fiedorowicz, J.G., et al., *Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2011. 168(1): p. 40-8.
156. Bechdolf, A., et al., *A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults*. J Affect Disord, 2010. 127(1-3): p. 316-20.
157. Axelson, D., et al., *Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2006. 63(10): p. 1139-48.
158. Birmaher, B., et al., *Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study*. Arch Gen Psychiatry, 2009. 66(3): p. 287-96.
159. Goldstein, B.I., et al., *Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010. 49(4): p. 388-96.
160. Goldstein, T.R., et al., *Risk for suicidal ideation among the offspring of bipolar parents: results from the Bipolar Offspring Study (BIOS)*. Arch Suicide Res, 2011. 15(3): p. 207-22.

161. Wagner, K.D., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. 48(5): p. 519-32.
162. Singh, M.K., M.P. DelBello, and S.M. Strakowski, *Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2008. 18(6): p. 589-93.
163. Joshi, G., et al., *A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2010. 20(1): p. 7-14.
164. Duffy, A., et al., *Early stages in the development of bipolar disorder*. J Affect Disord, 2010. 121(1-2): p. 127-35.
165. Ladouceur, C.D., et al., *Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. 47(5): p. 532-9.
166. Cozolino LJ, S.D., *Psikolojik bilimlerin katkıları. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (H Aydın, A Bozkurt, Çeviri ed.)*. 2007. 1.Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi: p. 512-597.
167. Karakaş S, K.H., *Yönetici İşlevlerin Ayırıştırılmasında Multidisipliner Yaklaşım: Bilişsel Psikolojiden Nöroradyolojiye. Klinik psikiyatri*. 2000. 3: p. 215-227.
168. <http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/cognition>, A.f.
169. Sadock, B.J., *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed*. 2007. 2.
170. McElroy, S.L., et al., *Are impulse-control disorders related to bipolar disorder?* Compr Psychiatry, 1996. 37(4): p. 229-40.
171. K, G., *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun fizyopatolojisi. Karakaş S, editör. Kognitif nörobilimler*. 2008: p. 351-383.
172. MM, M., *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. İkinci baskı*. 2000: p. 263.
173. S, K., *Nörokognitif kuram ve modeller. Karakaş S, editör. Kognitif nörobilimler*. 2008: p. 3-30.
174. RJ, S., *Cognitive Psychology. 5. Edition*. 2008: p. 100-253.
175. F, O., *Nöropsikiyatri ve davranış nörolojisi. Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (H Aydın, A Bozkurt, Çeviri ed.)*. 1.Cilt, 2007: p. 323-349.

176. Meehan, T.P. and S.L. Bressler, *Neurocognitive networks: findings, models, and theory*. Neurosci Biobehav Rev, 2012. 36(10): p. 2232-47.
177. Bora E, V.S., Akdeniz F, *Neurocognitive dysfunction in first degree relatives of patients with bipolar disorder*. Uluslararası Duygudurum Günleri, İstanbul 2006.
178. Robinson, L.J., et al., *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2006. 93(1-3): p. 105-15.
179. Thompson, J.M., et al., *Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder*. Br J Psychiatry, 2005. 186: p. 32-40.
180. Bora, E. and C. Pantelis, *Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls*. Schizophr Bull, 2015. 41(5): p. 1095-104.
181. Martino, D.J., et al., *Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review*. Psychiatry Res, 2015. 226(1): p. 23-30.
182. Bearden, C.E., M. Woogen, and D.C. Glahn, *Neurocognitive and neuroimaging predictors of clinical outcome in bipolar disorder*. Curr Psychiatry Rep, 2010. 12(6): p. 499-504.
183. Bora E, V.S., Akdeniz F, *Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi*. Türkiye Psikiyatri Dergisi, 2008. 19(1): p. 81-93.
184. Cardoso, T., et al., *Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review*. Curr Psychiatry Rep, 2015. 17(9): p. 75.
185. Liu, S.K., et al., *Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers*. Am J Psychiatry, 2002. 159(6): p. 975-82.
186. Bora, E., et al., *Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder*. Acta Psychiatr Scand, 2011. 123(3): p. 165-74.
187. Kuswanto, C., et al., *Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder: Whither the evidence?* Neurosci Biobehav Rev, 2016. 61: p. 66-89.
188. Glahn, D.C., et al., *The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder*. Bipolar Disord, 2004. 6(3): p. 171-82.

189. Antila, M., et al., *Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007. 144B(6): p. 802-8.
190. Clark, L., et al., *Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression*. Biol Psychiatry, 2005. 57(2): p. 183-7.
191. Keri, S., et al., *Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach*. Psychol Med, 2001. 31(5): p. 915-22.
192. Ferrier, I.N., et al., *Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report*. Bipolar Disord, 2004. 6(4): p. 319-22.
193. Patino, L.R., et al., *Conflict monitoring and adaptation in individuals at familial risk for developing bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2013. 15(3): p. 264-71.
194. Deveci E, O.E., Kirpinar I, Oral M, Daloglu AG, Aydın N, et al, *Neurocognitive functioning in young high-risk offspring having a parent with bipolar I disorder*. Turk J Med Sci, 2013. 43: p. 110-7.
195. Maziade, M., et al., *Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families*. Schizophr Bull, 2009. 35(5): p. 919-30.
196. Hidiröglü, C., et al., *Response inhibition and interference control in patients with bipolar I disorder and first-degree relatives*. Bipolar Disord, 2015. 17(7): p. 781-94.
197. Olvet, D.M., K.E. Burdick, and B.A. Cornblatt, *Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: a review of the literature*. Cogn Neuropsychiatry, 2013. 18(1-2): p. 129-45.
198. Evenden, J.L., *Varieties of impulsivity*. Psychopharmacology (Berl), 1999. 146(4): p. 348-61.
199. Moeller, F.G., et al., *Psychiatric aspects of impulsivity*. Am J Psychiatry, 2001. 158(11): p. 1783-93.
200. Benedetti, F. and I. Bollettini, *Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder*. Harv Rev Psychiatry, 2014. 22(6): p. 338-41.
201. Chamberlain, S.R. and B.J. Sahakian, *The neuropsychiatry of impulsivity*. Curr Opin Psychiatry, 2007. 20(3): p. 255-61.
202. Kalenscher, T., T. Ohmann, and O. Gunturkun, *The neuroscience of impulsive and self-controlled decisions*. Int J Psychophysiol, 2006. 62(2): p. 203-11.

203. Najt, P., et al., *Impulsivity and bipolar disorder*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. 17(5): p. 313-20.
204. Swann, A.C., et al., *Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder*. Psychiatry Res, 2001. 101(2): p. 195-7.
205. Bechara, A., *The neurology of social cognition*. Brain, 2002. 125(Pt 8): p. 1673-5.
206. Ford, T., R. Goodman, and H. Meltzer, *The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2003. 42(10): p. 1203-11.
207. Garlow S, M.D., Nemeroff C, *The neurochemistry of mood disorders*. In: Charney DS, Nester EJ, Bunney BS, editors. *Neurobiology of mental illness*. 1999: p. 348-364.
208. Goodwin FK, J.K., *Manic-depressive illness*. 1990: p. 101-136.
209. Swann, A.C., et al., *Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes*. Bipolar Disord, 2007. 9(3): p. 206-12.
210. Seroczynski, A.D., C.S. Bergeman, and E.F. Coccaro, *Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment?* Psychiatry Res, 1999. 86(1): p. 41-57.
211. Robbins, T.W., *Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function*. J Comp Neurol, 2005. 493(1): p. 140-6.
212. Kertzman, S., et al., *Computerized neuropsychological examination of impulsiveness: A selective review*. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2006. 43(2): p. 74-80.
213. Gvion, Y. and A. Apter, *Aggression, impulsivity, and suicide behavior: a review of the literature*. Arch Suicide Res, 2011. 15(2): p. 93-112.
214. YA, Y.K., *Dürtüselliliğin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2010. 2: p. 254-280.
215. Mann, J.J., *Neurobiology of suicidal behaviour*. Nat Rev Neurosci, 2003. 4(10): p. 819-28.
216. van Gaalen, M.M., et al., *Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making*. Biol Psychiatry, 2006. 60(1): p. 66-73.
217. Chamberlain, S.R., et al., *Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans*. Science, 2006. 311(5762): p. 861-3.
218. Pattij, T. and L.J. Vanderschuren, *The neuropharmacology of impulsive behaviour*. Trends Pharmacol Sci, 2008. 29(4): p. 192-9.

219. Asahi, S., et al., *Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2004. 254(4): p. 245-51.
220. Rieger, M., S. Gauggel, and K. Burmeister, *Inhibition of ongoing responses following frontal, nonfrontal, and basal ganglia lesions*. Neuropsychology, 2003. 17(2): p. 272-82.
221. Patton, J.H., M.S. Stanford, and E.S. Barratt, *Factor structure of the Barratt impulsiveness scale*. J Clin Psychol, 1995. 51(6): p. 768-74.
222. Carver CS, W.T., *Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales*. Journal of Personality and Social Psychology, Aug 1994. Vol 67(2): p. 319-333.
223. Swann, A.C., et al., *Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2003. 73(1-2): p. 105-11.
224. Holmes MK, B.C., Barguil M, Fonseca M, Monkul ES ve ark. Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: Importance of history of alcohol abuse. Bipolar Disord 2009; 11: 33–40, *Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: Importance of history of alcohol abuse*. Bipolar Disord, 2009. 11: p. 33-40.
225. Henry, C., et al., *Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences*. J Psychiatr Res, 2001. 35(6): p. 307-12.
226. Oquendo, M.A., et al., *Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2004. 161(8): p. 1433-41.
227. Michaelis, B.H., et al., *Characteristics of first suicide attempts in single versus multiple suicide attempters with bipolar disorder*. Compr Psychiatry, 2003. 44(1): p. 15-20.
228. Michaelis, B.H., et al., *Dimensions of impulsivity and aggression associated with suicide attempts among bipolar patients: a preliminary study*. Suicide Life Threat Behav, 2004. 34(2): p. 172-6.
229. Maser, J.D., et al., *Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behavior? A 14-year prospective study*. Suicide Life Threat Behav, 2002. 32(1): p. 10-32.

230. Muller-Oerlinghausen, B., A. Berghofer, and M. Bauer, *Bipolar disorder*. Lancet, 2002. 359(9302): p. 241-7.
231. Harmon-Jones, E., Barratt, E.S., Cindy, W, *Impulsiveness, aggression, reading, and the P300 of the event-related potential*. Pers. Individ. Differ, 1997. 22: p. 439-445.
232. Logue, A.W., *Self-Control: Waiting Until Tomorrow for What You Want Today*. 1995, Prentice–Hall, Englewood Cliffs, NJ.
233. Saddichha, S. and C. Schuetz, *Is impulsivity in remitted bipolar disorder a stable trait? A meta-analytic review*. Compr Psychiatry, 2014. 55(7): p. 1479-84.
234. Powers, R.L., et al., *Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history*. Bipolar Disord, 2013. 15(8): p. 876-84.
235. Doyle, A.E., et al., *Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder*. Psychol Med, 2009. 39(8): p. 1253-63.
236. Wessa M, K.B., Linke J, Schönfelder S, Kanske P, *Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations*. J Affect Disord, 2015. 178: p. 18-24.
237. Schulze, K.K., et al., *Executive functioning in familial bipolar I disorder patients and their unaffected relatives*. Bipolar Disord, 2011. 13(2): p. 208-16.
238. Ethridge, L.E., et al., *Behavioral response inhibition in psychotic disorders: diagnostic specificity, familiarity and relation to generalized cognitive deficit*. Schizophr Res, 2014. 159(2-3): p. 491-8.
239. Sanches, M., et al., *Impulsivity in children and adolescents with mood disorders and unaffected offspring of bipolar parents*. Compr Psychiatry, 2014. 55(6): p. 1337-41.
240. Fortgang, R.G., et al., *Multidimensional assessment of impulsivity in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: testing for shared endophenotypes*. Psychol Med, 2016. 46(7): p. 1497-507.
241. Lombardo LE, B.C., Barrett J, Brumbaugh MS, Pittman B, Frangou S, et al., *Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder*. Bipolar Disord., 2012. 14: p. 565-70.
242. Hidiröglü, C., et al., *Can risk-taking be an endophenotype for bipolar disorder? A study on patients with bipolar disorder type I and their first-degree relatives*. J Int Neuropsychol Soc, 2013. 19(4): p. 474-82.
243. Ng, T.H., et al., *Impulsivity predicts the onset of DSM-IV-TR or RDC hypomanic and manic episodes in adolescents and young adults with high or moderate reward sensitivity*. J Affect Disord, 2016. 198: p. 88-95.

244. Durak, M., *Deprem Yaşamış Üniversite Öğrencilerinin Psikolojik Belirtilerini Yordamada Psikolojik Dayanıklılığın Rolü*. 2002, Orta Doğu Teknik Üniversitesi: Ankara.
245. Golstein S, B.R., ed. *Handbook of Resilience in Children*. Second Edition ed. 2013, Springer: New York.
246. S, Ö., *Bir Kişilik Özelliği Olarak Yılmazlık*. 1. Ulusal Çocuk ve Suç Sempozyumu: Nedenler ve Önleme Çalışmaları Bildiriler Kitabı, 29-30 Mart 2001: p. 29-30.
247. B, Ö., *Anne-Babaları Boşanmış ve Anne-Babaları Birlikte Lise Öğrencilerinin Yılmazlık Özellikleri ve Koruyucu Faktörler Açısından Karşılaştırılması*. 2005, Ankara Üniversitesi EBE: Ankara.
248. Altman, S., et al., *Predictors of relapse in bipolar disorder: A review*. J Psychiatr Pract, 2006. 12(5): p. 269-82.
249. Gizir CA, A.G., *Psikolojik Sağlamlık ve Ergen Gelişim Ölçeğinin Uyarlanması: Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışmaları*. Türk PDR Dergisi, 2006. 3(26): p. 87-99.
250. McClellan, J., et al., *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. 46(1): p. 107-25.
251. TaşkınE, Ç.F., *Ergenlerde Major Depresyon: Risk Etkenleri,Koruyucu Etkenler ve Dayanıklılık*. Çocuk veGençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2006. 13(2): p. 87-94.
252. Ş, T., *Kendini Toparlama Gücü Ölçeğinin Uyarlanması: Geçerlik veGüvenirlik Çalışması*. Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi, 2006. 3(6): p. 77-84.
253. Basım HN, Ç.F., *Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği'nin Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2011. 22(2): p. 104-114.
254. Klag, S. and G. Bradley, *The role of hardiness in stress and illness: An exploration of the effect of negative affectivity and gender*. Br J Health Psychol, 2004. 9(Pt 2): p. 137-61.
255. Williams, A., *A literature review on the concept of intimacy in nursing*. J Adv Nurs, 2001. 33(5): p. 660-7.
256. Çorapçıoğlu A, A.Ö., Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E, *DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme*. 1999, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
257. Kaufman, J., et al., *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. 36(7): p. 980-8.

258. Gökler B, Ü.F., Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y, *Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T)*. Turk J Child Adolesc Ment Health, 2004. 11(3): p. 109-116.
259. Mayes, T.L., et al., *Psychometric Properties of the Children's Depression Rating Scale-Revised in Adolescents*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2010. 20(6): p. 513-516.
260. S, A., *Çocuklar için depresyon değerlendirme ölçeği-gözden geçirilmiş formunun Türkçe uyarlamasının Türk populasyonundaki ergenlerde psikometrik özellikleri*. 2012, Dokuz Eylül Üniversitesi: İzmir.
261. CD, S., *Preliminary Manuel for the State-Trait Anxiety Inventory for children*. 1973, Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
262. Ş, Ö., *Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin Uyarlama, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması*. Türk Psikoloji Dergisi, 1995. 10: p. 32-44.
263. Karadağ, F., et al., *[Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]*. Turk Psikiyatri Derg, 2002. 13(2): p. 107-14.
264. Bayar N, S.M., *Ergenlerde Risk Alma Davranışı: İçtepisellik, Aile Yapısı ve Demografik Değişkenler Açısından Gelişimsel Bir İnceleme*, in *Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı*. 1999, Hacettepe Üniversitesi.
265. Liebenberg, L., M. Ungar, and F. Van de Vijver, *Validation of the Child and Youth Resilience Measure-28 (CYRM-28) Among Canadian Youth*. Research on Social Work Practice, 2012. 22(2): p. 219-226.
266. Liebenberg, L., M. Ungar, and J.C. LeBlanc, *The CYRM-12: A Brief Measure of Resilience*. Canadian Journal of Public Health-Revue Canadienne De Sante Publique, 2013. 104(2): p. E131-E135.
267. G, A., *Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği'nin (ÇGPSÖ-12) Psikometrik Özellikleri: Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması*. Ege Eğitim Dergisi, 2015. 16(1): p. 1-12.
268. Shaffer D, G.M., Brasic J, Ambrossini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia SA, *Children's Global Assessment Scale (CGAS) (for children 4-16 years of age)*. Psychopharmacol Bull, 1985. 21.
269. Karakas, H.M. and S. Karakas, *Learning of serial digits leads to frontal activation in functional MR imaging*. Diagn Interv Radiol, 2006. 12(1): p. 9-13.

270. Genç-Açıkgöz D, K.S., *Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı*, in *IX. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları*. 1996: İstanbul.
271. Cangoz, B., E. Karakoc, and K. Selekler, *Trail Making Test: Normative data for Turkish elderly population by age, sex and education*. Journal of the Neurological Sciences, 2009. 283(1-2): p. 73-78.
272. Turkes, N., et al., *A Study to Determine the Norms for the Trail Making Test For the Age Range of 20-49 in Turkey*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2015. 26(3): p. 189-196.
273. Henin, A., et al., *Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: A controlled study*. Biological Psychiatry, 2005. 58(7): p. 554-561.
274. Edwards, R.D. and J. Roff, *Negative Effects of Paternal Age on Children's Neurocognitive Outcomes Can Be Explained by Maternal Education and Number of Siblings*. Plos One, 2010. 5(9).
275. Saha, S., et al., *Advanced Paternal Age Is Associated with Impaired Neurocognitive Outcomes during Infancy and Childhood*. Plos Medicine, 2009. 6(3).
276. Chudal, R., et al., *Parental age and the risk of bipolar disorders*. Bipolar Disorders, 2014. 16(6): p. 624-632.
277. Baldessarini, R.J., et al., *Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients*. World Psychiatry, 2012. 11(1): p. 40-46.
278. Kessler, R.C., et al., *Age of onset of mental disorders: a review of recent literature*. Current Opinion in Psychiatry, 2007. 20(4): p. 359-364.
279. Kutcher, S., H.A. Robertson, and D. Bird, *Premorbid functioning in adolescent onset bipolar I disorder: a preliminary report from an ongoing study*. Journal of Affective Disorders, 1998. 51(2): p. 137-144.
280. Shippee, N.D., et al., *Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample*. Health and Quality of Life Outcomes, 2011. 9.
281. Schoeyen, H.K., et al., *Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population*. Journal of Affective Disorders, 2011. 129(1-3): p. 68-74.
282. Sorensen, H.J., et al., *Premorbid intelligence and educational level in bipolar and unipolar disorders: A Danish draft board study*. Journal of Affective Disorders, 2012. 136(3): p. 1188-1191.

283. Sarsour, K., et al., *Family socioeconomic status and child executive functions: the roles of language, home environment, and single parenthood*. J Int Neuropsychol Soc, 2011. 17(1): p. 120-32.
284. Duffy, A., et al., *A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment*. J Clin Psychiatry, 2002. 63(12): p. 1171-8.
285. Klein, D.N., R.A. Depue, and J.F. Slater, *Cyclothymia in the adolescent offspring of parents with bipolar affective disorder*. J Abnorm Psychol, 1985. 94(2): p. 115-27.
286. Grigoriu-Serbanescu, M., et al., *Psychopathology in children aged 10-17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology*. J Affect Disord, 1989. 16(2-3): p. 167-79.
287. Laroche, C., et al., *Children of parents with manic-depressive illness: a follow-up study*. Can J Psychiatry, 1987. 32(7): p. 563-9.
288. Neslihan Inal-Eiroglu, F., et al., *Mood and disruptive behavior disorders and symptoms in the offspring of patients with bipolar I disorder*. World Psychiatry, 2008. 7(2): p. 110-2.
289. Radke-Yarrow, M., et al., *Young children of affectively ill parents: a longitudinal study of psychosocial development*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992. 31(1): p. 68-77.
290. LaRoche, C., et al., *Psychopathology in the offspring of parents with bipolar affective disorders*. Can J Psychiatry, 1985. 30(5): p. 337-43.
291. Chang, K.D., H. Steiner, and T.A. Ketter, *Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000. 39(4): p. 453-60.
292. Decina, P., et al., *Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands*. Am J Psychiatry, 1983. 140(5): p. 548-53.
293. Henin, A., et al., *Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study*. Biol Psychiatry, 2005. 58(7): p. 554-61.
294. Akdemir, D. and B. Gokler, *[Psychopathology in the children of parents with bipolar mood disorder]*. Turk Psikiyatri Derg, 2008. 19(2): p. 133-40.
295. Jablensky, A.V., et al., *Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders*. Am J Psychiatry, 2005. 162(1): p. 79-91.

296. Inoff-Germain, G., E.D. Nottelmann, and M. Radke-Yarrow, *Relation of parental affective illness to family, dyadic, and individual functioning: an observational study of family interaction*. Am J Orthopsychiatry, 1997. 67(3): p. 433-48.
297. Zahn-Waxler, C., et al., *Problem behaviors and peer interactions of young children with a manic-depressive parent*. Am J Psychiatry, 1984. 141(2): p. 236-40.
298. Chang, K.D., et al., *Family environment of children and adolescents with bipolar parents*. Bipolar Disord, 2001. 3(2): p. 73-8.
299. Romero, S., et al., *Family environment in families with versus families without parental bipolar disorder: a preliminary comparison study*. Bipolar Disord, 2005. 7(6): p. 617-22.
300. Gur, R.C., et al., *Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21*. Neuropsychology, 2012. 26(2): p. 251-65.
301. Marazziti, D., et al., *Executive function abnormalities in pathological gamblers*. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2008. 4: p. 7.
302. Deveci E, O.E., Kırpınar I, Oral M, Daloglu AG, Aydın N, Ozturk A, *Neurocognitive functioning in young high-risk offspring having a parent withbipolar I disorder*. Turk J Med Sci, 2013. 43: p. 110-117.
303. Bora, E., et al., *Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder*. Psychiatry Res, 2008. 161(3): p. 318-24.
304. Rybakowski, J.K., A. Permoda-Osip, and A. Borkowska, *Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions*. Eur Neuropsychopharmacol, 2009. 19(11): p. 791-5.
305. Metzler, S., et al., *Neurocognitive profiles in help-seeking individuals: comparison of risk for psychosis and bipolar disorder criteria*. Psychol Med, 2014. 44(16): p. 3543-55.
306. Ratheesh, A., et al., *Neurocognitive functioning in the prodrome of mania--an exploratory study*. J Affect Disord, 2013. 147(1-3): p. 441-5.
307. Kılıç Temur Y, G.G., Akarsu Ö, Yenilmez Ç, *A neuropsychological comparison of patients diagnosedas bipolar disorder in depression, subthresholddepression and euthymic periods*. Osmangazi Journal of Medicine, 2016. 38(2): p. 28-36.
308. Yazıhan N, D.A., Balıkçı A, Erdem M, *Cognitive functions in bipolar manic and remitted episodes: a longitudinal study*. Journal of Mood Disorders, 2015. 5(4): p. 62-68.

309. Kolar, U.S., et al., *Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder*. Br J Psychiatry, 2006. 189: p. 453-8.
310. Cavanagh, J.T., et al., *Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania*. Br J Psychiatry, 2002. 180: p. 320-6.
311. Krabbendam, L., et al., *Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission*. Acta Psychiatr Scand, 2000. 101(4): p. 274-80.
312. Martinez-Aran, A., et al., *Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2004. 161(2): p. 262-70.
313. Varga, M., et al., *Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients*. J Affect Disord, 2006. 91(1): p. 1-9.
314. Frantom, L.V., D.N. Allen, and C.L. Cross, *Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2008. 10(3): p. 387-99.
315. Olvet, D.M., et al., *Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome*. Schizophr Res, 2010. 123(1): p. 59-63.
316. Sesti AM. State-Trait Anxiety Inventory in Medication Clinical Trials. QoL Newsletter 2000; 25:15-16.

BÖLÜM 9

EKLER

1. Aydınlatılmış Onam Formu
2. Sosyodemografik Veri Formu
3. STAI (Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri)
4. Young Mani Ölçeği (YMÖ)
5. Barratt İçtepisellik Ölçeği-10
6. Çocuk Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği
7. AVLT (Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi)
8. Sayı Dizisi Öğrenme Testi(SDÖT)
9. İz Sürme Testi
10. Etik kurul onay belgesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bipolar bozukluk ciddi, tekrarlayıcı, yeti yitimine sebep olan ve bireyin kendisinde, ailesinde ve içinde bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğunun güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteç(ler) bulunmamakta ve tanısı klinik yöntemlerle konmaktadır. Bu durum, hastalık başlangıcı ile bipolar bozukluğun tanısının konması arasında geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olmasına ve hastaların %40 ile %70'inin yanlış tanı almasına sebep olmaktadır. Tüm dünyada psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisine başlanabilmesinin önemi her geçen gün yapılan çalışmalar ile artarak vurgulanmaktadır.

Bu çalışma bir yüksek risk çalışmasıdır. Bipolar bozukluk için tanımlanmış çeşitli yüksek risk grupları bulunmaktadır. Kuşkusuz bu risk gruplarının en önemlilerinden birini bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin çocukları oluşturmaktadır. Normal popülasyonda bipolar bozukluk görülme oranı %2.5-3 iken yüksek riskli grupta bu oran %10-15'e çıkmaktadır.

Yüksek riskli örneklemde yapılan bazı çalışmalarda bilişsel fonksiyonlarda (yanıt inhibisyonu, yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek ve dikkatte) bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı ebeveynlerinden en az biri bipolar bozukluk tanısı almış olan bireyleri yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile **dikkat, bellek, yürütücü ve motor işlevler gibi çeşitli** bilişsel işlevleri etkilenen grup ve etkilenmeyen gruplar arasında karşılaştırmayı inceleyecektir.

Öncelikle sizinle ve ailenizle hastalığınızın tanısını ve gidişini gözden geçirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşme yapılacak ve sizden bazı ölçekler doldurmanız istenecek ve bizim tarafımızdan bazı ölçekler uygulanacaktır. Bu bağlamda size ve ailenize demografik özelliklerinize, varsa hastalık geçmişinize, hastalık gidiş özelliklerinize, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öykünüze, tıbbi hastalık öykünüze, aile öykünüze ve varsa önceki tedavilerinize yönelik sorular sorulacaktır. Ayrıca bilişsel işlevlerinizi ölçen bir dizi test uygulanacaktır. Bu testlerin tamamlanması yaklaşık 2 saat sürecektir.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 120 bipolar bozukluk tanılı bireylerin çocukları ve benzer yaş, cinsiyet vb. özelliklere sahip 60 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 180 kişidir.

Görüşme ya da ölçek doldurulması sırasında size sorulacak bazı sorular sizi rahatsız edebilir. Sizi rahatsız eden soruları cevaplamak zorunda değilsiniz. Bu çalışma sizin açınızdan rutin bir klinik görüşmede ya da günlük yaşantınızda olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu durumda güvenliğiniz için ek başka testler yapılması gerekip gerekmediği hakkında bilgilendirileceksiniz. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Gözde ULAŞ ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 232-4123551

Katılımınız öncelikle kendi tıbbi riskleriniz ve durumunuz hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla sizinle aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Katılımcının Veli/Vasisi adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Herhangi bir ruhsal bozukluğunuz bulunmamaktadır. Bu araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir.

Bipolar bozukluk ciddi, tekrarlayıcı, yeti yitimine sebep olan ve bireyin kendisinde, ailesinde ve içinde bulunduğu topluluğun üzerinde önemli etkiler bırakan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğun güçlü genetik temellerinin olduğu bilinmesine rağmen tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteç(ler) bulunmamakta ve tanısı klinik yöntemlerle konmaktadır. Bu durum, hastalık başlangıcı ile bipolar bozukluk tanısının konması arasında geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olmasına ve hastaların %40 ile %70'inin yanlış tanı almasına sebep olmaktadır. Tüm dünyada psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisine başlanabilmesinin önemi her geçen gün yapılan çalışmalar ile artarak vurgulanmaktadır.

Bu çalışma bir yüksek risk çalışmasıdır. Bipolar bozukluk için tanımlanmış çeşitli yüksek risk grupları bulunmaktadır. Kuşkusuz bu risk gruplarının en önemlilerinden birini bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin çocukları oluşturmaktadır. Normal popülasyonda bipolar bozukluk görülme oranı %2.5-3 iken yüksek riskli grupta bu oran %10-15'e çıkmaktadır.

Yüksek riskli örnekleme yapılan bazı çalışmalarda bilişsel fonksiyonlarda (yanıt inhibisyonu, yürütücü fonksiyonlar, sözel bellek ve dikkatte) bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı ebeveynlerinden en az biri bipolar bozukluk tanısı almış olan bireyleri yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri bakımından eşleştirilmiş, ebeveynlerinde psikiyatrik bir hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile **dikkat, bellek, yürütücü ve motor işlevler gibi çeşitli** bilişsel işlevleri etkilenen grup ve etkilenmeyen gruplar arasında karşılaştırmayı inceleyecektir.

Öncelikle sizinle ve ailenizle yapılandırılmış klinik görüşme yapılacak ve sizden bazı ölçekler doldurmanız istenecek ve bizim tarafımızdan bazı ölçekler uygulanacaktır. Bu bağlamda size ve ailenize demografik özelliklerinize, varsa hastalık geçmişinize, hastalık gidiş özelliklerinize, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öykünüze, tıbbi hastalık öykünüze, aile

öykünüze ve varsa önceki tedavilerinize yönelik sorular sorulacaktır. Ayrıca bilişsel işlevlerinizi ölçen bir dizi test uygulanacaktır. Bu testlerin tamamlanması yaklaşık 2 saat sürecektir.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 120 bipolar bozukluk tanılı bireylerin çocukları ve benzer yaş, cinsiyet vb. özelliklere sahip 60 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 180 kişidir.

Görüşme ya da ölçek doldurulması sırasında size sorulacak bazı sorular sizi rahatsız edebilir. Sizi rahatsız eden soruları cevaplamak zorunda değilsiniz. Bu çalışma sizin açınızdan rutin bir klinik görüşmede ya da günlük yaşantınızda olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu durumda güvenliğiniz için ek başka testler yapılması gerekip gerekmediği hakkında bilgilendirileceksiniz. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili daha fazla bilgi edinmek için Dr. Gözde ULAŞ ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 232-4123551

Bu çalışmaya katılmakla diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Sinirbilimler Anabilim Dalı Narlıdere / İzmir

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Katılımcının Veli/Vasisi adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:.... / /201

Hastanın adı-soyadı:

Cinsiyeti: K ☐ E ☐

Doğum Tarihi:

Telefon numaraları:

Öğrenim durumu: 1) İlkokul ☐ 2) Ortaokul ☐ 3) Lise ☐ 4) Açık Lise ☐ 5) Devamsız ☐

Okul başarısı: 1) Pekiyi ☐ 2) İyi ☐ 3) Orta ☐ 4) Kötü ☐ 5) Devamsız ☐

Eğitim düzeyi (yıl):

Anne ve Babanın birliktelik durumu: 1) Birlikte ☐ 2) Boşanmış ☐ 3) Boşanmamış, ayrı yaşıyor ☐

Annenin yaşı:

Annenin eğitim durumu: 1) Okuma yazma yok ☐ 2) İlköğretim ☐ 3) Lise ☐ 4) Üniversite-Yüksekokul ☐

Annenin işi: 1) Çalışıyor ☐ (Belirtiniz:) 2: Ev Hanımı ☐ 3) Emekli ☐

Babanın yaşı:

Babanın eğitim durumu: 1) Okuma yazma yok ☐ 2) İlköğretim ☐ 3) Lise ☐ 4) Üniversite-Yüksekokul ☐

Babanın işi: 1) Çalışıyor ☐ (Belirtiniz:) 2) Çalışmıyor ☐ 3) Emekli ☐

Ailenin gelir durumu:

Yaşadığı Yer:

Kilosu:

Boy:

Sigara Kullanımı: yok ☐

var ☐

paket/gün

Alkol/ Madde:

Komorbid tıbbi hastalık:

Ailede bipolar bozukluk: tip1 ☐ tip2 ☐

(kimde olduğu)

El dominansı:

Geçirilmiş ruhsal travma: var ☐ yok ☐ varsa türü

Geçirilmiş fiziksel travma: var ☐ yok ☐ varsa türü

Etkilenmiş yüksek risk grubu için:

1. Hastanın geçmiş/şimdiki tanısı/tanıları (K-SADS GÖRÜŞMESİ İLE)

A).....

B).....

C).....

2. Remisyonun süresi : (hafta-ay-yıl olarak belirtiniz).....

3. Hastalığın başlangıç yaşı : Toplam hastalık süresi :(yıl, ay)

4. Özkıym girişimi: var ☐ yok ☐

Özkıym girişimi sayısı/tipi:

5. Toplam hastaneye yatış sayısı:

6. CGAS:

7. Ölçekler

CDRS-R :

YOUNG MANİ :

STAI:.....

Tarih: / / ...

Tarih: / / ...

Tarih: / / ...

BIS-10:.....

ÇPGSÖ-12:.....

Tarih: / / ...

Tarih: / / ...

9. Şimdiki tedavi: Tedavi almıyor ☐ Tedavi alıyor ☐

10. Kullanmakta olduğu ilaç isimleri ve dozları/ (varsa) serum düzeyleri:

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... m/ g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

Etkilenmemiş yüksek risk grubu için

Varsa geçmiş/şimdiki yakınma/yakınmaları:

.....

.....

.....

.....

.....

.....



STAI FORM TX-1

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanı karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pıçmarlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklere endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunuzum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

Durumluk Kaygı Puanı:

STAI FORM TX-2

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yoruluyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar birtakımını hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutsuyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alırım ve etkilenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi güvende hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sakatlı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hızlıyım hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunuzum.	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Okur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal lenküklerini öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

Sürekli Kaygı Puanı:

1 - YÜKSELMİŞ DUYGUDURUM

0.Yok

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

2 - HAREKET VE ENERJİ ARTIŞI

0.Yok

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

3 - CİNSEL İLGİ

0. Artma yok

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

4 - UYKU

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5 - İRİTABİLİTE

0. Yok

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

6 - KONUŞMA HIZI VE MİKTARI

0. Artma yok

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

7 - DÜŞÜNCE YAPI BOZUKLUĞU

0.Yok

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

8 - DÜŞÜNCE İÇERİĞİ

0. Normal

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

9 - YIKICI - SALDIRGAN DAVRANIŞ

0. Yok; işbirliğine yakın

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

10 - DIŞ GÖRÜNÜM

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

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

11 - İÇGÖRÜ

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

İÇTEPİSELLİK ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: İnsanlar, farklı durumlarda farklı düşünür ve farklı hareket ederler. Aşağıda sizin farklı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve nasıl davrandığınızı anlamak amacıyla bazı ifadeler yer almaktadır. Her bir ifadeyi okuyun ve sayfanın sağındaki boşlukta uygun maddeye X işareti koyun.

1-Hiçbir zaman 2-Nadiren 3-Sık sık 4- Her zaman

1- İşlerimi dikkatlice planlarım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
2- Düşünmeden bazı şeyler yaptığım olur.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
3- Çabuk karar veririm.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
4- Hiçbir şeyi dert etmem.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
5- Genellikle dikkat etmem.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
6- Zihnime anında bir sürü düşünce üşüşür.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
7- Gezilerimi zamanından çok önce planlarım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
8- Soğukkanlıyım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
9- Dikkatimi kolay toplarım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
10- Düzenli olarak para biriktiririm.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
11- Derslerde ya da oyunlarda yerimde kıpırdar dururum.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
12- Herşeyi dikkatlice düşünürüm.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
13- İşimi sağlama almak için plan yaparım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
14- Düşünmeden konuşurum.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
15- Karmaşık problemler üzerinde düşünmeyi severim.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
16- Aynı işle uzun süre uğraşmam.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
17- Aklıma estiği gibi hareket ederim.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
18- Düşünmeyi gerektiren problemleri çözerken çabuk sıkılırım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
19- Bir anda karar vererek davranırım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
20- Sürekli düşünen biriyim.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
21- Oturduğum yerde duramam.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
22- Düşünmeden alışveriş yaparım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
23- Aynı anda tek bir problem üzerinde düşünürüm.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
24- Sık sık hobi değiştiririm.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
25- Harçlığımdan daha fazlasını harcarım.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
26- Bir şey düşünürken aynı anda aklıma başka düşünceler takılır.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
27- Gelecekte çok yaşadığım günle ilgilenirim.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
28- Tiyatroda ya da derslerde hareket etmeden duramam.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
29- Bulmacaları severim.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
30- Ben gelecek hakkında düşünen biriyim.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()

Çocuk ve Genç Psikolojik Sağlamlık Ölçeği (ÇGPSÖ-12)

		Beni hiç tanımlamıyor	Çok az tanımlıyor	Biraz tanımlıyor	Oldukça tanımlıyor	Beni tamamen tanımlıyor
1.	Hayatımda saygı duyabileceğim insanlar var.	1	2	3	4	5
2.	Eğitim almak benim için önemlidir.	1	2	3	4	5
3.	Ailem benim hakkımda birçok şeyi bilir (örneğin, arkadaşlarımla kim olduğumu, nelerden hoşlandığımı) .	1	2	3	4	5
4.	Başladığım faaliyetleri/işleri bitirmeye çalışırım.	1	2	3	4	5
5.	Bir şeyler istediğim şekilde gitmediğinde, diğer insanlara ve kendime zarar vermeden bu durumu çözebilirim (örneğin, şiddete başvurmadan veya kötü şeyler söylemeden)	1	2	3	4	5
6.	Yardıma ihtiyacım olursa, nereden yardım alabileceğimi bilirim.	1	2	3	4	5
7.	Kendimi okuluma ait hissediyorum.	1	2	3	4	5
8.	Ailem zor zamanlarımda yanımdadır (örneğin hasta olduğumda veya başım sıkıştığında).	1	2	3	4	5
9.	Arkadaşlarım zor zamanlarımda yanımdadır.	1	2	3	4	5
10.	Yaşadığım toplumda bana adil bir şekilde davranılır.	1	2	3	4	5
11.	Hayatımda gelecekte kullanacağım yeteneklerimi geliştireceğim fırsatlara sahibim.	1	2	3	4	5
12.	Ailemin aile geleneklerini ve kültürünü seviyorum.	1	2	3	4	5

REY İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

Deneme I: Size bir kelime listesi okuyacağım. Dikkatle dinleyin, ben bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana tekrarlayacaksınız. Onları hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın.

Deneme II-V: Şimdi aynı listeyi size tekrar okuyacağım ve bir kere daha bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi, ilk seferde söyledikleriniz de dahil olmak üzere hatırlamanızı istiyorum. Hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Daha önce söylemiş olun ya da olmayın sadece hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söyleyin.

Deneme B: Şimdi size ikinci bir kelime listesi okuyacağım. Bu kez, ikinci listeden hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söylemeniz gerekiyor. Yine hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın.

Deneme VI: Şimdi ilk listeden olabildiğince çok kelimeyi tekrar hatırlamanız gerekiyor.

Deneme VI ve VII arasında 20 dakika bekleyiniz.

Deneme VII: Deneme VI'deki aynı yönerge geçerli.

A listesi	I	II	III	IV	V	Toplam I-V	B listesi	B		VI	VII
1. masa							1. ev	(masa)			
2. anne							2. parmak	(anne)			
3. okul							3. havlu	(okul)			
4. burun							4. anahtar	(burun)			
5. zil							5. kuş	(zil)			
6. kitap							6. altın	(kitap)			
7. köpek							7. fırın	(köpek)			
8. çiçek							8. ayakkabı	(çiçek)			
9. düğme							9. kışkırtıcı	(düğme)			
10. elma							10. bahçe	(elma)			
11. bulut							11. gözlük	(bulut)			
12. renk							12. tuz	(renk)			
13. balık							13. kahve	(balık)			
14. halı							14. perde	(halı)			
15. ay							15. dağ	(ay)			
Toplam											
geri											
çağırma											
Tekrar											

Not: 20 dakikalık bekleme sürecinde sözel nörolojik bir test yapılmaması önerilir.

SAYI DİZİSİ ÖĞRENME TESTİ

SD8 FORMU İÇİN SEÇENEK DİZİLER:

- A) 9-1-8-5-2-6-7-4
- B) 3-6-5-9-2-7-8-4
- C) 4-7-3-8-2-9-1-6

SD9 FORMU İÇİN SEÇENEK DİZİLER:

- A) 6-1-3-5-2-8-7-4-9
- B) 3-9-7-4-8-5-2-6-1
- C) 8-5-2-9-4-1-7-3-6

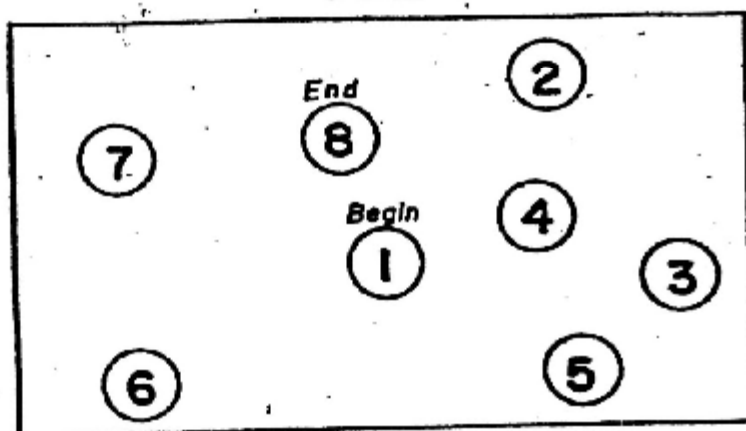


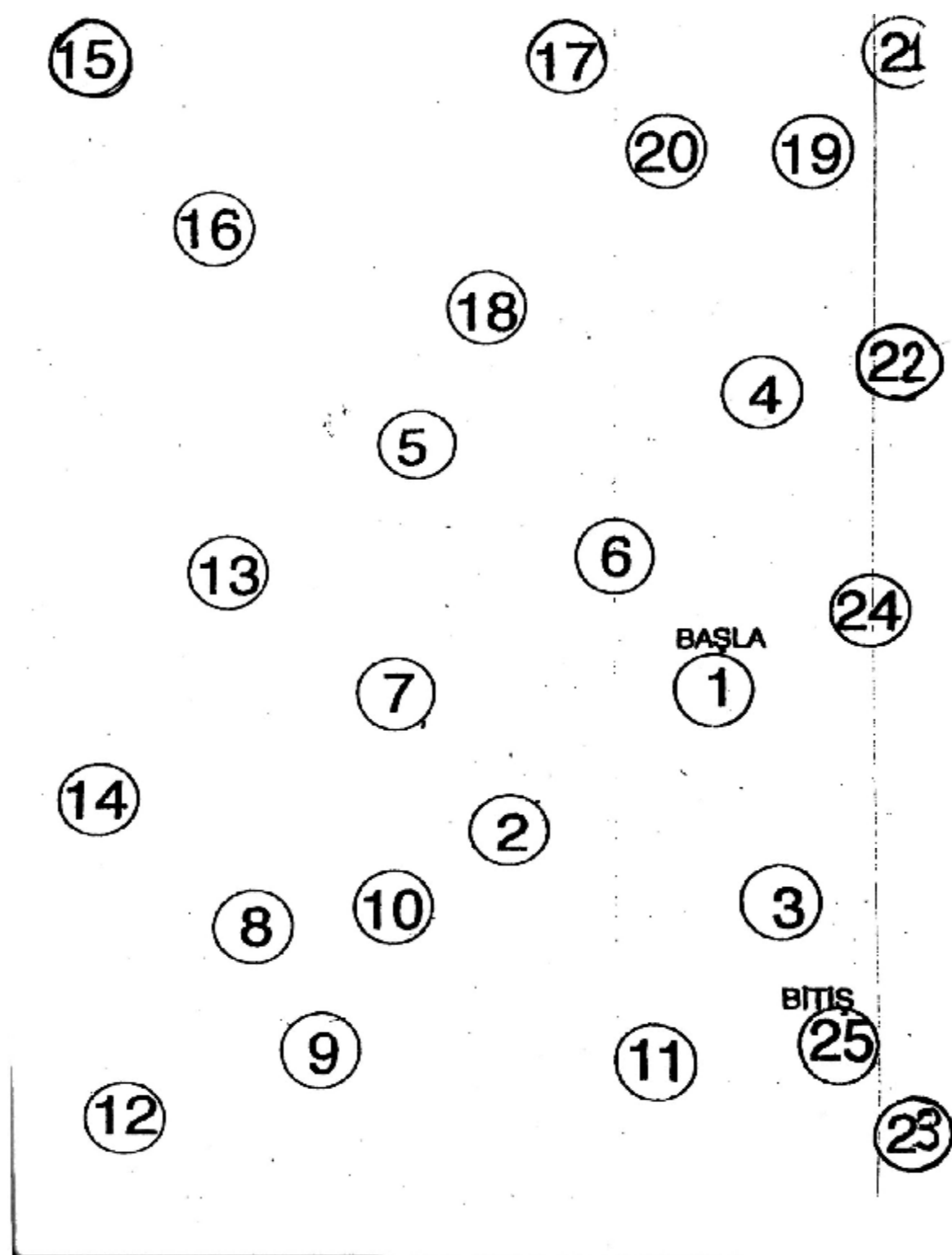
Patient Initials: _____
Patient ID Number: _____
Date: _____
Nurse Initials: _____

TRAIL MAKING

Part A

SAMPLE

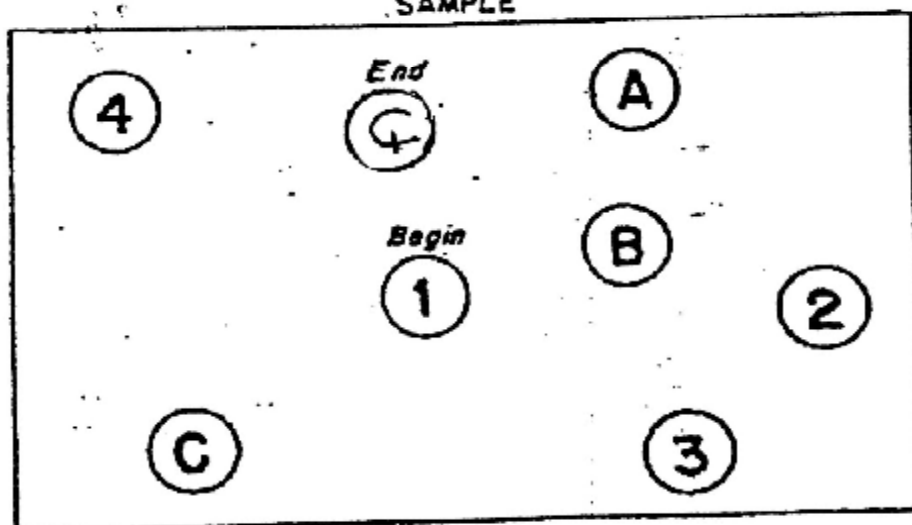


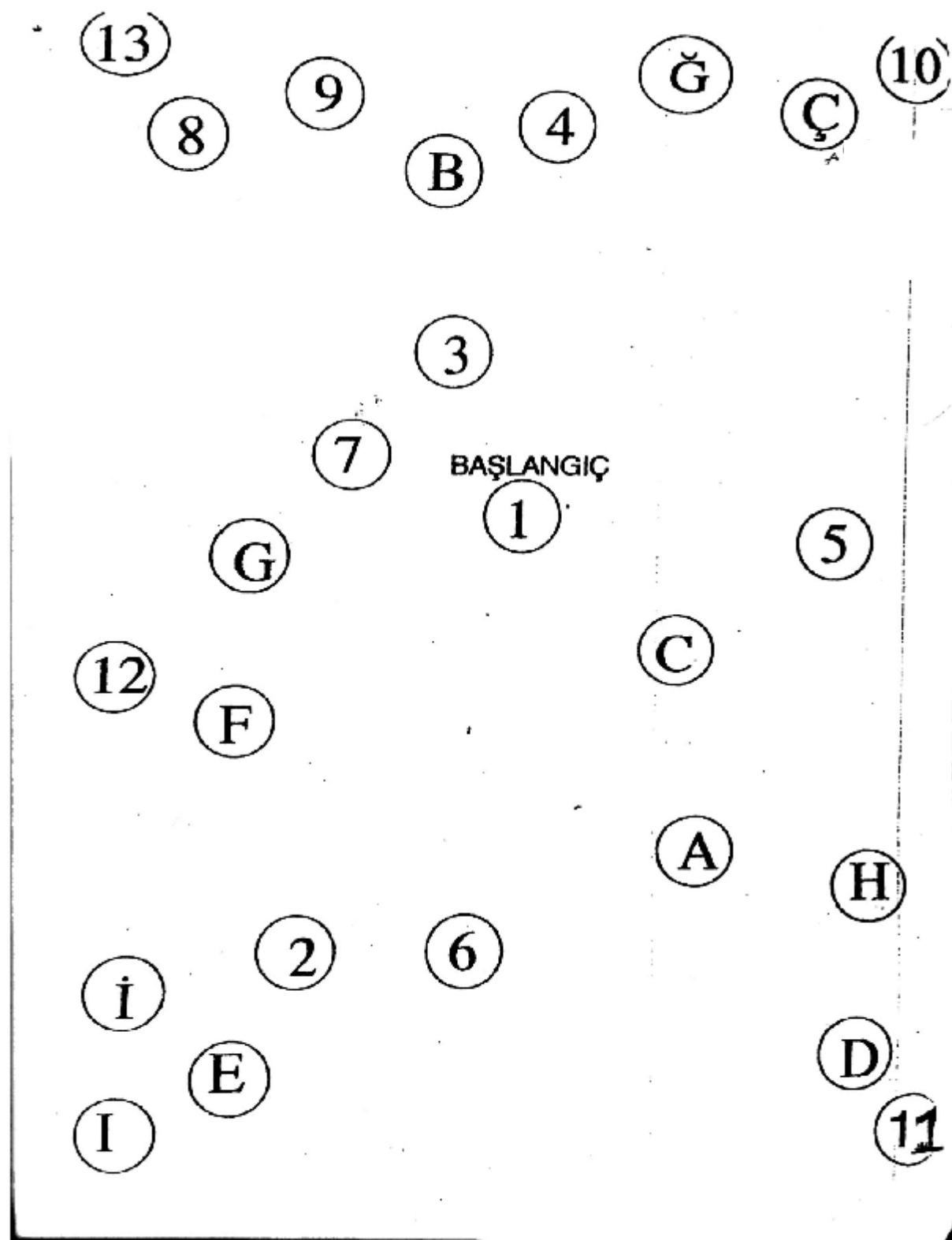


TRAIL MAKING

Part B

SAMPLE





DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

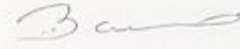
Konu: Karar hk- 265

28.03.2016

Sayın Prof.Dr.Neslihan EMİROĞLU,

Kurulumuz tarafından 24.03.2016 tarih ve 2578-GOA protokol numaralı 2016/08-08 karar numarası ile görüşülen "Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yüksek Riskli Çocuklarında Karşılaştırmalı Nörobiliş Özellikleri, Dürtüsellik ve Psikolojik Sağlamlılık İlişkisinin Araştırılması" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

TİK	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
OMİSYONUN ADI	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
ELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
AKS	0 232 412 22 43
-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

İAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2578-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yüksek Riskli Çocuklarında Karşılaştırmalı Nörobiliş Özellikleri, Dörtüsellik ve Psikolojik Sağlamlılık İlişkisinin Araştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Neslihan EMİROĞLU Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/08-08	Tarih:24.03.2016
	Prof.Dr.Neslihan EMIROĞLU'nun sorumlusu olduğu "Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yüksek Riskli Çocuklarında Karşılaştırmalı Nörobiliş Özellikleri, Dürtüsellik ve Psikolojik Sağlamlılık İlişkisinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SERENİNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	