

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK
BİREYLER ve BİRİNCİ DERECE
AKRABALARINDA NÖROBİLİŞ, SOSYAL BİLİŞ
ve YAPISAL BEYİN GÖRÜNTÜLEME**

Burcu Verim

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS**

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSI. Msc -2015970135

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK
BİREYLER ve BİRİNCİ DERECE
AKRABALARINDA NÖROBİLİŞ, SOSYAL BİLİŞ
ve YAPISAL BEYİN GÖRÜNTÜLEME**

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

BURCU VERİM

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ayşegül Özerdem

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından
2018.KB.SAG.111 sayı ile desteklenmiştir.

TEZ KODU: DEU.HSI. Msc -201597013

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans programı öğrencisi Burcu Verim **‘BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK BİREYLER ve BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA NÖROBİLİŞ, SOSYAL BİLİŞ ve YAPISAL BEYİN GÖRÜNTÜLEME’** Yüksek Lisans tezini 01.07.2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



BAŞKAN

Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi



ÜYE

Prof. Dr. Canan Başar Eroğlu

İzmir Ekonomi Üniversitesi

Fen-Edebiyat Fakültesi

ÜYE

Doç. Dr. Nuri Karabay

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Berna Binnur Akdede

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Ömer Aydemir

Celal Bayar Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	5
1.2. Araştırmanın Amacı	6
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Bipolar Bozukluk ve Nörobiliş.....	7
2.1.1. Bipolar Bozukluk için Risk Altındaki Bireylerde Nörobiliş Alanındaki Davranışsal Çalışmalar.....	8
2.1.2. Bipolar Bozukluk için Risk Altındaki Bireylerde Nörobiliş Alanındaki Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	8
2.2. Bipolar Bozukluk ve Sosyal Biliş.....	9
2.2.1. Bipolar Bozuklukta ve Risk Altındaki Bireylerde Sosyal Biliş Alanındaki Davranışsal Çalışmalar.....	10

2.2.2. Bipolar Bozuklukta ve Risk Altındaki Bireylerde Sosyal Biliş Alanındaki Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	11
2.3. Bipolar Bozuklukta ve Risk Altındaki Bireylerde Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Araştırmanın tipi.....	14
3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı	14
3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi	14
3.3.1. Çalışmaya alınma ölçütleri	15
3.3.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri.....	16
3.3.3. Çalışmadan çıkarılma ölçütleri.....	16
3.4. Çalışma materyali	16
3.5. Veri toplama araçları	17
3.5.1. Klinik Değerlendirme Ölçümleri.....	17
3.5.2. Nörobiliş ve Sosyal Bilişin Değerlendirilmesi	17
3.5.2.1. Nörobilişsel Değerlendirme.....	18
3.5.2.2. Sosyal Bilişin Değerlendirilmesi	20
3.5.3. Beyin Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi	20
3.6. Araştırma planı ve takvimi	20
3.7. Verilerin değerlendirilmesi.....	21
3.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kalite Kontrolü	22

3.7.2. Kortikal Kalınlık için Anatomik Görüntü Analizi.....	23
3.8. Araştırmanın Değişkenleri.....	23
3.9. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları	24
3.10. Etik Kurul Onayı	24
4. BULGULAR	25
4.1 Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve klinik ölçümler.....	25
4.2. Katılımcıların nörobilişsel ve sosyal bilişsel açıdan değerlendirilmesi.....	27
4.3 Beyin Görüntüleme Bulguları	31
4.3.1 Nörobilişsel Testler, Sosyal Biliş Testleri ve Kortikal Kalınlık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	35
5. TARTIŞMA.....	39
5.1. Nörobilişsel Testlerin BB Hastaları, Sağlıklı Kardeşler ve Sağlıklı Kontroller Arasında Karşılaştırılması.....	39
5.2. Sosyal Biliş Testlerinin BB Hastaları, Sağlıklı Kardeşler ve Sağlıklı Kontroller Arasında Karşılaştırılması.....	41
5.3. BB Hastaları, Sağlıklı Kardeşler ve Sağlıklı Kontrollerin Kortikal Kalınlık Açısından Karşılaştırılması.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR.....	46
EK 1: Etik Kurul Onayları.....	55
EK 2: Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	61
EK 3: Sağlıklı Akrabalar İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	64

EK 4: Sağlıklı Kontroller İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu	67
EK 5: ÖZGEÇMİŞ	70



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Araştırmanın takvimi.....	21
Tablo 2. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.....	25
Tablo 3. Katılımcıların klinik özellikleri ve ölçümler	26
Tablo 4. Nörobilişsel testlerin ve sosyal biliş testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	28
Tablo 5. Nörobilişsel değerlendirme: Faktör analizine dahil edilen parametreler	30
Tablo 6. Temel bileşen analizi (principal component analysis) ile elde edilen faktörler ve bu faktörlerin gruplar arasında karşılaştırılması.....	31
Tablo 7. Hacim ve kortikal kalınlığa ilişkin yapısal beyin değişkenlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	32
Tablo 8. Grupların ANOVA ile kortikal kalınlık açısından karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir farklılık bulunan bölgeler (ilgi alanları)	34
Tablo 9. Grupların ANOVA ile kortikal kalınlık açısından karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir farklılık bulunan ilgi alanlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	35
Tablo 10. BB grubunda, sağlıklı kontroller ve sağlıklı kardeşlere kıyasla kortikal kalınlık açısından anlamlı bir farklılık bulunan bölgeler ile gruplar arasında anlamlı olarak farklılaşan nörobiliş ve sosyal biliş test puanlarının korelasyonları.....	36
Tablo 11. Sağlıklı kardeş grubunda, BB hasta grubu ve sağlıklı kontrollere kıyasla kortikal kalınlık açısından anlamlı bir farklılık bulunan bölgeler ile gruplar arasında anlamlı olarak farklılaşan nörobiliş ve sosyal biliş test puanlarının korelasyonları.....	37
Tablo 12. BB hastaları ve sağlıklı kardeşler arasında kortikal kalınlık açısından anlamlı bir farklılık bulunan bölgeler ile BB grubunun kontrollerden anlamlı olarak farklılaştığı nörobiliş ve sosyal biliş test puanlarının korelasyonları.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Merkezi yüzeye yerleştirilen istatistiksel açıdan anlamlı kortikal kalınlık haritası: Sağlıklı > Hasta.....	33
Şekil 2. Şekil 2. Merkezi yüzeye yerleştirilen istatistiksel açıdan anlamlı kortikal kalınlık haritası: Sağlıklı > Kardeş	33
Şekil 3. Merkezi yüzeye yerleştirilen istatistiksel açıdan anlamlı kortikal kalınlık haritası: Kardeş > Hasta.....	33



KISALTMALAR

ASK: Anterior Singulat Korteks

BB: Bipolar Bozukluk

BBI: Bipolar Bozukluk Tip I

BB-K: Bipolar Bozukluk-Kardeş

KK: Korpus Kallosum

DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DSM-IV-TR: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition)

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

FA: Fraksiyonel Anizotropi

FK: Frontal Korteks

fMRI: İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

HAM-D-17: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

IFK: Inferior Frontal Korteks

KK: Kortikal Kalınlık

MFK: Medial Frontal Korteks

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OFK: Orbitofrontal Korteks

Ort.: Ortalama

PFK: Prefrontal Korteks

RİSÖT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

ROI: İlgi alanı (Region of Interest)

SCID-I: DSM-IV-TR için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR)

SK: Sağlıklı Kontrol

SPM: Statistical Parametric Mapping

SS: Standart Sapma

TBSS: Tract-Based Spatial Statistics

TE: Eko Zamanı (Echo Time)

TR: Tekrarlanma Zamanı (Repetition Time)

UF: Uncinat Fasikulus

VTM: Voksel Tabanlı Morfometri

VLPFK: Ventrolateral Prefrontal Korteks

VMPFK: Ventromedial Prefrontal Korteks

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce, öğrencisi olduğum ve birlikte bilimsel bilgi üretme şansını yakaladığım için tanıştığımız andan itibaren kendimi çok şanslı hissettiğim, derin içgörüsü, cömertliği, özverili desteği ve son üç yıldır bana sağladığı örnek sayesinde beni her geçen gün daha fazla öğrenmeye teşvik eden sevgili hocam Prof. Dr. Ayşegül Özerdem’e sonsuz teşekkür ediyorum.

Bir araştırmacı olarak kendisinden her geçen gün çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmanın ayrıcalıklı olduğunu düşündüğüm, bilimsel bilgi birikimime ve araştırma heyecanıma kattıkları kadar çalışmanın yürütülmesinde ve tamamlanmasında verdiği emek ve destek için hocam Doç. Dr. Emre Bora’ya çok teşekkür ediyorum.

Bu tez çalışmasının her aşamasında emeği olan, genç bir akademisyen olarak rehberliği ile bilimsel gelişimime olan değerli katkılarının yanı sıra çalışma azmi, sabrı ve sonsuz desteği ile aynı ekipte çalışıyor olmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Deniz Ceylan’a çok teşekkür ediyorum.

Beyin görüntüleme alanındaki heyecanımı paylaşan, çalışkanlığı ile tez çalışmasının başarılı bir biçimde tamamlanması için çok emek veren Dr. Öğr. Üyesi Burak Erdeniz’e çok teşekkür ediyorum.

Değerli yorumları ve katkıları için jüri üyeleri Prof. Dr. Canan Başar Eroğlu’na ve Prof. Dr. Berna Binnur Akdede’ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasına olan katkıları ve bu süreçte gösterdikleri dayanışma için ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman destekleriyle bana güç veren dostlarım Burçin İçdem’e, Özge Nilay Yalçın’a, Gökçe Ezberci’ye ve Duygu Karanlık’a çok teşekkür ediyorum.

Son olarak, hayatım boyunca yanımda olan anneme ve teyzem Müge Turgun’a sonsuz teşekkür ediyorum.

ÖZET

Bipolar Bozukluk Tanılı Ötimik Bireyler ve Birinci Derece Akrabalarında Nörobiliş, Sosyal Biliş ve Yapısal Beyin Görüntüleme

Burcu Verim

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Giriş ve amaç: Bipolar bozuklukta (BB) nörobilişsel ve sosyal bilişsel alanlardaki bozulmaların ve beyin yapısal özelliklerindeki değişikliklerin hastalığın genetik alt yapısıyla ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada hastalığın seyrinin ve hastaların ilaç kullanımlarının etkilerinden bağımsız olarak genetik yatkınlığın bu bozulmalarla ilişkisini değerlendirebilmek için hastalık riski taşıyan bireyler, BB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Araştırmaya 24 BBI tanılı ötimik hasta, 16 sağlıklı kardeş ve 24 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılar DSM IV için yapılandırılmış görüşme ile değerlendirildikten sonra nörobiliş ve sosyal biliş test bataryasını tamamlamış ve 3Tesla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekimine katılmıştır. Beyin görüntüleme verilerinin işlenmesi ve analizi için SPM12 üzerinden çalışan CAT12 kullanılmıştır. Kortikal kalınlık ölçümlerinin, bilişsel testlerden elde edilen puanların ve sürekli demografik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmalarında ANOVA, kategorik değişkenler için ise ki kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: BBI hastalarının görsel bellek ve zihinsel durum çözümlemesi; kardeşlerin ise zihinsel durumla ilgili akıl yürütme puanlarının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. BBI hastalarında superior frontal girus ve presantral girusta; sağlıklı kardeşlerde inferior temporal girus ve postsantral girusta sağlıklı kontrollere kıyasla korteks kalınlığının daha az olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak, BBI hastalarına kıyasla

sağlıklı kardeşlerin korteks kalınlığının rostral middle frontal girus ve medial orbitofrontal kortekste daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Araştırmanın bulguları BBI hastalarında ve kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre görsel bellek ve sosyal biliş alanlarında bozulma olduğuna dair veri sunmaktadır. Kortikal kalınlığa ilişkin gruplar arasındaki farklılıkların ise yalnızca BB'nin erken tanısında kullanılacak beyin yapısına ilişkin erken dönem işaretlerine değil; dirence ilişkin belirteçlere de işaret ettiği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: bipolar bozuluk tip I, sağlıklı kardeşler, kortikal kalınlık, nörobiliş, sosyal biliş

ABSTRACT

Neurocognition, Social Cognition and Structural Brain Imaging in Euthymic Individuals with Bipolar Disorder and Their First Degree Relatives

Burcu Verim

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Background and aim: The relationship between the genetic roots of bipolar disorder (BD) and the impairments in neurocognitive and social cognitive domains along with the changes in the structural brain properties in bipolar disorder has not been elucidated yet. The aim of this study was to investigate the relationship between genetic liability to BD and such impairments, independent from the course of the illness and any effects of drug use, by comparing individuals at risk for BD, patients with BD, and healthy controls.

Methods: 24 euthymic patients with BDI, 16 healthy siblings and 24 healthy controls were included in this study. The participants completed a test battery measuring neurocognition and social cognition after being assessed with a structured interview for DSM IV and underwent 3Tesla magnetic resonance imaging (MRI). For processing and analysis of the brain imaging data, CAT12 running within SPM12 was used. ANOVA was used for the intergroup comparisons of the cortical thickness measurements, of the scores from the cognitive tests and of the continuous demographic variables, and chi-square test was used for the categorical variables.

Results: The scores of the patients on visual memory and mental state decoding and the siblings on mental state reasoning were found to be significantly lower than the scores of the healthy controls. The cortical thickness of the patients were lower in superior frontal gyrus and precentral gyrus; and the siblings in the inferior temporal gyrus and postcentral gyrus compared to the healthy controls. In addition, it was found that the cortical thickness of the

healthy siblings were greater in the rostral middle frontal gyrus and the medial orbitofrontal cortex compared to the patients with BDI.

Conclusion: The findings of this study provide data as evidence of impairment in visual memory in BDI and social cognition in BDI and siblings when compared to healthy individuals. The intergroup differences of cortical thickness are considered not only to be indicative of early signs of a brain structure that can be used for early diagnosis of BDI; but also related to the resistance markers.

Key words: bipolar disorder type I, healthy siblings, cortical thickness, neurocognition, social cognition



1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Bipolar bozukluk (BB); şiddeti ve süresi değişkenlik gösteren depresif ve manik epizodlardan ve aradaki iyilik dönemlerinden oluşan, kronik bir beyin hastalığıdır. BB’de, duygu işleme, duygu düzenleme ve zihin kuramı gibi sosyal bilişsel yetilerde ve yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve bellek, dikkat ve bilgi işleme hızında işlevsel anormallikler olduğu uzun bir süredir bilinmektedir. BB’de hem nörobilişsel hem de sosyal bilişsel yetilerdeki bozulma, hastalığın semptomatik evrelerinin yanı sıra ötimik dönemde de varlığını sürdürmektedir. BB tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı beyin görüntüleme çalışmalarında; insula, medial prefrontal korteks (mPFC) ventrolateral prefrontal korteks (vlPFC) ve anterior singulat kortekste (ASK) beyaz cevher, bölgesel hacim ve kortikal kalınlık açısından farklılıklar gözlemlenmektedir. Ayrıca; BB tanısı almış hastaların, birinci derece akrabaları ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda sağlıklı akrabaların da sosyal bilişin bileşenlerinden zihin kuramı ve yüzden duygu tanıma yetilerinde ve nörobilişsel işlevlerinde bozulma olduğu saptanmaktadır. Bugüne kadar BB hastalarını, hastalık riski taşıyan akrabaları ve sağlıklı kontrolleri beyin yapısal özellikleri ve geniş kapsamlı nöropsikolojik batarya ile bir arada karşılaştırmalı bir şekilde inceleyen çalışmaların sayısı kısıtlıdır ve elde edilen sonuçlar birbiri ile çelişmektedir. Bununla birlikte, BB’de saptanan nörobiliş ve sosyal biliş alanındaki bozulmaların doğası yeterince bilinmemektedir. Başka bir deyişle, bu psikiyatrik bozuklukta nörobilişsel ve sosyal bilişsel alanlardaki bozulmaların, hastalığın genetik alt yapısıyla ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır. Hastalığın seyrinin ve hastaların ilaç kullanımlarının etkilerinden bağımsız olarak genetik yatkınlığın bu bozulmalarla ilişkisini değerlendirebilmek için hastalık riski taşıyan bireylerde yapılacak olan çalışmalar önem taşımaktadır. Bu bilgiler ışığında, araştırma hastalığın erken tanısında kullanılacak erken dönem işaretlerinin saptanmasına hizmet edecektir. Bu araştırma BB hastalarını, hastalık riski taşıyan sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrolleri bir arada hem beyin görüntüleme yöntemi ile hem de geniş kapsamlı nörobilişsel ve sosyal bilişsel batarya ile değerlendiren ilk çalışma olacaktır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği ve nöropsikolojik değerlendirmeler aracılığıyla; bipolar bozukluk tanılı hastalar, hastalık için genetik yük taşıdığı öngörülen kardeşler ve sağlıklı kontroller arasında beyin yapısındaki, nörobilişsel ve sosyal bilişsel işlevlerdeki farklılıkların incelenmesidir.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H1: BB tanılı hastalarda nörobilişsel ve sosyal bilişsel alanlarda sağlıklı kontrollere göre bozulmalar görüleceği, sağlıklı kardeşlerin ise bu yetilerde hastalara benzer, sağlıklılardan farklı özellikler göstereceği,

H2: BB hastalarında beyin yapısal özellikleri açısından sağlıklı kontrollere kıyasla değişiklikler saptanacağı,

H3: BB hastalarının sağlıklı kardeşlerinde beyin yapısal özellikleri açısından hastalara benzer, sağlıklılardan farklı özellikler saptanacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Bipolar bozukluk (BB); şiddeti ve süresi değişkenlik gösteren depresif, manik/hipomanik epizodlar ve aradaki iyilik (ötimi) dönemlerinden oluşan, kronik bir beyin hastalığıdır. Hastalığın toplumda görülme sıklığı %1 ile %3 aralığında bir oranda seyretmektedir (Merikangas ve ark., 2007). Bugüne kadar yapılan genetik çalışmalar, bu hastalığın kalıtım yoluyla aktarılma oranının %59 ile %93 aralığında değiştiğini göstermektedir (Kieseppa ve ark., 2004; Lichtenstein ve ark., 2009). Ayrıca, ebeveynleri bipolar bozukluk tanısı almış çocuklarda, sağlıklı anne-babalara sahip çocuklara kıyasla duygudurum bozukluğu geliştirme riskinin dört kat arttığı gösterilmiştir (Birmaher ve ark., 2009; Mesman ve ark., 2003; Rasic ve ark., 2014; Vandeleur ve ark., 2012). Bipolar bozukluk, hastaların yalnızca kendilerine değil, ailelerine ve topluma da ağır bir yük getirmektedir (Geddes ve ark., 2013; Merikangas ve ark., 2007).

Bipolar bozukluk gerek belirtili dönemlerde, gerekse iyilik halindeyken bireyin bilişsel işlevlerinin etkilendiği bir hastalıktır (Quraishi ve Frangou., 2002; Robinson ve ark., 2006). Hastalık belirtisi göstermeyen birinci derece akrabalarında dahi bilişsel işlevlerin etkilendiğine ilişkin veri bulunmaktadır (Bora, 2017). Bipolar bozukluğu olan bireyler ve birinci derece akrabalarında nörobiliş ve sosyal biliş ölçen davranışsal çalışmaların yanı sıra, son yıllarda bipolar bozuktaki nörobilişsel ve sosyal bilişsel süreçlerle ilişkili olabilecek beyindeki yapısal ve işlevsel değişikliklere odaklanan, gerek hastalarda, gerekse birinci derece akrabalarında yapılmış çalışmalar oldukça yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada, bilişsel yetiler nörobilişsel ve sosyal bilişsel yetiler olmak üzere iki ayrı başlık altına ele alınmakla birlikte nörobiliş; sözel öğrenme ve bellek, görsel bellek, işleme hızı, yürütücü işlevler (problem çözme) ve işleyen bellek, sosyal biliş ise zihin kuramının alt bileşenleri olan zihinsel durum çözümlemesi ve zihinsel durum hakkında akıl yürütme alanlarında incelenmiştir.

2.1. Bipolar Bozukluk ve Nörobiliş

Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda, hastalığın semptomatik evrelerinin yanı sıra, remisyon döneminde de bilişsel işlev bozuklukları saptanmaktadır (Torres ve ark., 2007; Bora ve ark., 2011; Mann-Wrobel ve ark., 2011). Nörobiliş alanındaki yeti yitimleri hastaların psikososyal yaşantılarına da etki etmektedir (Martinez-Aran ve ark., 2004; Malhi ve ark., 2007; Torres ve ark., 2008). BB hastalarında gözlemlenen bilişsel işlev bozuklukları bu

hastalık için tedavi ve rehabilitasyon alanlarının da önemli hedefleri haline gelmiştir (Yatham ve ark., 2010).

2.1.1. Bipolar Bozukluk için Risk Altındaki Bireylerde Nörobiliş Alanındaki Davranışsal Çalışmalar

Nörobilişsel işlevlerdeki bozulma yalnızca BB hastalarında değil; hastaların birinci derece sağlıklı akrabalarında da saptanmaktadır (Yatham ve ark., 2010). Bu bulgu hastaların bilişsel işlevlerine ilişkin sorunların hastalığa ilişkin genetik yatkınlığın bir kısmını oluşturabileceğine işaret etmektedir (Glahn ve ark., 2004; Arts ve ark., 2008). Doyle ve arkadaşlarının (2009) pediatrik BB hastalarını, hastaların sağlıklı kardeşlerini ve sağlıklı kontrolleri işleme hızı, işleyen bellek ve soyut problem çözme yetileri açısından karşılaştırdıkları çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla BB hastalarının sağlıklı kardeşlerinin soyut problem çözme ve işleyen bellek alanlarında daha başarısız olduklarını göstermektedir. Diğer yandan, örnekleme küçük bir başka çalışmada; işleyen bellek açısından BB hastalarının sağlıklı kardeşleri ile yaş ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilen sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamak ile birlikte sağlıklı kardeşlerin yürütücü işlevler ve dikkat alanlarında daha başarısız oldukları bulunmuştur (Trivedi ve ark., 2008). Kulkarni ve arkadaşlarının (2010) kardeşleri BBI tanısı alan sağlıklı bireylerin ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilen sağlıklı kontrollerin bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerini karşılaştırdıkları çalışmaları da sözel bellek ve planlamanın BB için endofenotip adayı olabileceği yönünde literatüre katkı sunmaktadır. BB tanısı almış kişilerin, sağlıklı kardeşlerin ve sağlıklı bireylerin sözel öğrenme, görsel öğrenme, yürütücü işlevler, psikomotor hız ve dikkati ölçen nörobilişsel batarya ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışma ise sağlıklı kontrollere kıyasla, sağlıklı kardeşlerin yalnızca sözel öğrenme kategorisinde daha başarısız oldukları yönünde bulgular elde etmiştir (Nehra ve ark., 2014).

2.1.2. Bipolar Bozukluk için Risk Altındaki Bireylerde Nörobiliş Alanındaki Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kardeşler ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı, sürdürülebilir dikkatin devamlı performans testi ile hem davranışsal hem de işlevsel manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile değerlendirildiği çalışmada hem hastaların hem de akrabaların sağlıklı katılımcılara kıyasla hedefi tespit etmekte daha başarısız oldukları

gösterilmiştir. Bununla birlikte, hem BB hastalarında hem de akrabalarda hedefi tanımada hata yapıldığı sırada bilateral insulada ve orta singulat kortekste daha fazla aktivasyon gözlemlenmiştir (Sepede ve ark., 2012). Erk ve arkadaşlarının (2014) kardeşleri de içeren karışık akraba grubu ile BB hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada, yüzlere ilişkin belleğin geri çağırılması görevinde, hastalara kıyasla sağlıklı akrabalarda hipokampus ve anterior singulat kortekste (ASK) aktivasyon azalması saptanmıştır. Frangou'nun (2012) BB tanısı almış hastaları, hastaların semptomatik olmayan kardeşlerini ve sağlıklı kontrolleri Stroop Renk Kelime Testi'ni kullanarak, beyin görüntüleme özellikleri açısından karşılaştırdığı bir diğer çalışmada; kardeşlerin insula hacimlerinde artış ve inferior ve posterior bölgelerdeki aktivitede azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada direnç, serebellar hacimdeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak, ötimik BB hastalarının, dirençli olarak tanımlanan birinci derece akrabaların ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği duygulanım işleme görevini içeren işlevsel manyetik rezonans görüntüleme çalışmasının sonuçları görev sırasında hastaların ve akrabaların birbirlerine benzer frontolimbik bağlantısallığa sahip olduğunu, buna ek olarak dirençli akrabaların ventral görsel alanda daha fazla bağlantısallık gösterdiğini bildirmiştir (Dima ve ark., 2016).

2.2. Bipolar Bozukluk ve Sosyal Biliş

İnsanlar sürekli ve kaçınılmaz olarak karmaşık sosyal çevrelerde yaşamaktadır. Bu sebeple, sağlam sosyal bilişsel yetilere sahip olmak adaptif sosyal işlevsellik için hayati bir önem taşımaktadır. Sosyal bilişin alt bileşenlerinden biri olan zihin kuramı (ZK) ise; kişinin hem kendine hem de başkalarına ait niyet, istek ve bilgi gibi zihinsel durumları anlayabilme ve onlara atıf yapabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Premack ve Woodruff, 1978; Baron-Cohen, Leslie, ve Frith, 1985). Zihin kuramı, sosyal çevrede diğer insanlarla olan etkileşimi doğrudan yansıtmaması sebebi ile yaşam kalitesini ile de yakından ilişkilidir (Martins Junior ve ark., 2011). BB hastalarının sosyal bilişsel işlevselliklerindeki bozulmanın, hastalığın üç farklı döneminde (mani, depresyon, ötimi) de varlığını sürdürdüğü bilinmektedir (Samame, 2013). Bu anormalliklerin yalnızca hastalarda değil; onların birinci derece sağlıklı akrabalarında da gözlemlendiğini gösteren çalışmalar, hangi yetilerdeki anormalliklerin bu zihinsel bozukluğu geliştirme riski ile daha yakından ilişkili olduğunu anlamamıza katkı sağlamaktadır. Sosyal bilişin aynı zamanda nörobiliş ve toplumsal işlevsellik arasında ılımlatıcı bir görevi de bulunmaktadır; sosyal biliş yetileri daha kötü olan BB hastalarında,

iyi düzeyde nörobilişsel işlevselliğe sahip olan hastaların toplumsal işlevselliğinin de daha iyi bir seviyede olduğu gözlemlenmektedir (Burdick ve ark., 2018).

2.2.1. Bipolar Bozuklukta ve Risk Altındaki Bireylerde Sosyal Biliş Alanındaki Davranışsal Çalışmalar

Yakın zamanda yapılan meta-analiz çalışmaları gösteriyor ki; bipolar bozuklukta hem nörobilişsel hem de sosyal bilişsel yetilerdeki bozulma, hastalığın semptomatik evrelerinin yanı sıra ötimik dönemde de varlığını sürdürmektedir (Samame ve ark., 2012; Bora ve ark., 2016). Buna ek olarak; bipolar bozukluk tanısı almış hastaların, birinci derece akrabaları ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda; sağlıklı akrabaların da sosyal bilişin bileşenlerinden zihin kuramı ve yüzden duygu tanıma yetilerinde bozulma olduğu saptanmaktadır (Bora ve Özerdem, 2017). Zihin kuramı çalışmalarında en çok kullanılan testler Yanlış İnanç tanıma (Corcoran ve ark., 1995; Fletcher ve ark., 1995; Frith ve Corcoran, 1996), Faux Pas tanıma (Stone ve ark., 1998) ve Happe'nin Tuhaf Hikayeleri (Happe, 1994) testlerinin yanı sıra; Gözlerden Zihin Okuma Testi (RMET) (Baron-Cohen ve ark., 2001) ve İma Testi'dir (Janssen ve ark., 2003). Zihinsel muhakeme yapabilmeyi gerektiren İma Testi, sözel bir zihin kuramı testidir. Gözlerden Zihin Okuma Testi ise otomatik bir yeti olan zihinsel durum çözümlemesini değerlendirmektedir (Tager-Flusberg ve Sullivan, 2000; Sabbagh, 2004).

Bipolar bozukluk tanısı almış kişilerin birinci derece sağlıklı akrabaları ile sağlıklı kontrollerin zihin kuramı yetilerinin karşılaştırıldığı araştırmalar birbiri ile çelişen bulgular sergilemektedir. Bipolar bozukluk hastalarının akrabaları (anne-baba, kardeş, çocuk) ile yaş ve cinsiyet bakımından eş sağlıklı kontrollerin İma, Faux pas ve Gözler (RMET) test puanlarının karşılaştırıldığı (Duman, 2014), BB hastalarının çocukları ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin RMET test puanlarının karşılaştırıldığı (Marathi ve Keri., 2014) ve yine aynı şekilde BB hastalarının çocukları ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin RMET test puanlarının karşılaştırıldığı (Demir, 2014) çalışmalarda; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Diğer bir yandan; yukarıda belirtilen iki grup arasında zihin kuramı yetisi açısından anlamlı bir fark bulan davranışsal ve beyin görüntüleme çalışmaları da mevcuttur: (1) BB hastalarının çocukları ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin İma, Yanlış İnanç ve RMET test puanlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, zihin kuramı yetisinin üç farklı ölçümde de BB hastalarının çocuklarında, sağlıklı kontrollere kıyasla bozulmuş olduğu

saptanmıştır (Çardak, 2013) (2) Benzer şekilde, BB hastalarının akrabaları ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin İma, Yanlış İnanç ve Faux Pas test puanlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, zihin kuramı yetisinin üç farklı ölçümde de BB hastalarının akrabalarında sağlıklı kontrollere kıyasla bozulmuş olduğu bildirilmiştir (Yücel ve ark., 2016) (3) Santos ve arkadaşlarının (2017) yalnızca eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş BB hastalarının akrabaları ile sağlıklı kontrolleri Yanlış İnanç Testi, İma Testi ve Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; BB akrabalarının yalnızca MASC’de sağlıklı kontrollere kıyasla daha başarısız oldukları gösterilmiştir (4) Son olarak, Reynolds ve arkadaşları (2014) Happe’nin Tuhaf Hikayeleri, RMET ve zihin kuramı resim sıralama testlerini kullandıkları, BB hastalarının akrabaları ile yaş, eğitim düzeyi ve premorbid zeka bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında; yalnızca sözel zihin kuramı testlerinde birinci derece akrabaların sağlıklı kontrollere kıyasla daha başarısız olduğu bulunmuştur. Birbirinden farklı akraba popülasyonlarının karşılaştırıldığı (örn. kardeş ve çocuk), farklı içerikteki zihin kuramı testlerinin kullanıldığı, eşik altı semptomların belirtilmediği çalışmalardan oluşan meta-analizden çıkan sonuçları dikkatli bir şekilde değerlendirmek gerekse de, araştırmacılar zihin kuramı yetisindeki bozulmanın bipolar bozukluk için bir hassasiyet faktörü olabileceğini belirtmektedir (Bora ve Özerdem, 2017).

2.2.2. Bipolar Bozuklukta ve Risk Altındaki Bireylerde Sosyal Biliş Alanındaki Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Sinirbilim alanındaki en yeni kuramlar bipolar bozukluğun nöral modelleriyle ilgili beyinde; limbik sistem (örn. amigdala), orbitofrontal korteks (OFK), medial prefrontal korteks (mPFK) ve ventrolateral prefrontal korteks (vlPFK) bölgelerinin etkilendiğini öne sürmektedir (Piguet ve ark., 2015). Başkalarının inançları, niyetleri ve istekleri ile ilgili çıkarım yapma kapasitemizin, zihin kuramının, temelini oluşturan nöral ağ ise; medial prefrontal korteks (mPFC), precuneus, temporo-parietal kavşak (TPK) ve temporal kutuplardan oluşmaktadır (Bora ve ark., 2015a; Van Overwalle ve Baetens 2009; Frith ve Frith 2003;). Buradan yola çıkarak, beyindeki zihin kuramı ile ilintili bölgelerin, bipolar bozukluğun patofizyolojisinde görev alan bölgeler ile kesiştiği söylenebilmektedir.

Malhi ve arkadaşlarının (2008) ötimik bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrolleri; zihin kuramı testi (rastgele hareket eden üçgenler ve insan davranışlarını taklit eden üçgenler)

sırasında işlevsel manyetik rezonans görüntüleme verileri açısından karşılaştırdıkları çalışmada; sağlıklı kontrollere kıyasla, ötimik BB hastalarının zihin kuramı ile ilişkili MPFK ve TPK bölgelerindeki aktivasyonun daha düşük olduğu bildirilmiştir. Kim ve arkadaşlarının (2009) ötimik BB hastaları ile sağlıklı kontrollerin işlevsel beyin görüntüleme verilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; deneklere avatarların afektif durumları ve bu duruma sebep olabilecek etkenler sorulmuştur. Bu deneyin sonucunda, ötimik BB hastalarında inferior ve orta frontal giruslarda, orta temporal giruslarda ve insulada anormal aktiviteye rastlanmıştır. Son olarak; Mohnke ve arkadaşları (2015) zihin kuramı karikatür testini kullanarak 24 ötimik BB hastasının, 21 sağlıklı akrabasının ve 84 sağlıklı kontrolün işlevsel beyin görüntüleme verilerini karşılaştırmıştır. Bunun sonucunda hastalarda; temporopariyetal kavşakta bilateral aktivasyon azalması ve yine işlevsel frontotemporopariyetal bağlantısallıkta düşüş olduğu saptanmıştır.

Geçtiğimiz on yıl boyunca bipolar bozuklukta sosyal biliş ve onun alt bileşenlerini inceleyen çalışmalar bu zihinsel bozukluğun doğasına dair anlayışımızı ileri bir seviyeye taşımıştır. Buna rağmen hala zihin kuramının farklı modalitelerinin (sözel/görsel), farklı içeriklerinin (afektif/bilişsel) ve sunulan uyarıların karmaşıklık derecesinin (basit/gelişmiş) bipolar bozukluk tanısı almış kişilerde ve onların birinci derece sağlıklı akrabalarında nasıl görev aldığı ve beyinde ilgili nöral altyapıları üzerine çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Buna ek olarak, bipolar bozukluk hastalarında, empati gibi ileri seviyede sosyal bilişsel süreçleri ve onlara karşılık gelen nöral yapılarındaki değişiklikleri inceleyen çalışmalara da gereksinim vardır.

2.3. Bipolar Bozuklukta ve Risk Altındaki Bireylerde Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmaları BB hastalarının beyin yapısal özelliklerinin, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında anormal yapısal farklılıklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hajek ve ark., 2005; Ellison-Wright ve Bullmore., 2010). Bipolar bozukta; limbik sistem (örn. amigdala), orbitofrontal korteks (OFK), medial prefrontal korteks (mPFK) ve ventrolateral prefrontal korteks (vlPFK) bölgelerinin etkilendiği öne sürülmüştür (Piguet ve ark., 2015). Sağlıklı bireyler ile BB hastalarının beyin yapısal özellikleri arasındaki farklılıklar; tüm beyin hacminde azalma, lateral ventriküler hacimde artışın (Kempton ve ark., 2008) yanı sıra, prefrontal lob hacminde azalma (Arnold ve ark., 2009) bulgularını içermektedir. Bunlara ek

olarak, voksel tabanlı morfometri analizini içeren hacme dayalı hesaplamalar, kortikal gri madde hacminde farklılıklar olduğuna dair bulgular sunmuştur (Almeida ve ark., 2009; Ha ve ark., 2009; Stanfield ve ark., 2009). Kısa bir süre içerisinde yüzey tabanlı morfometri yönteminde kaydedilen ilerlemeler ile birlikte araştırmalar, kortikal kalınlık ile ilgili değişiklikleri saptayabilmektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir gözden geçirme makalesinde BB'de özellikle ön singulat korteks ve temporal bölgelerde azalmış kortikal kalınlığa işaret edilmiştir (Hanford ve ark., 2016). Son olarak, ENIGMA Bipolar Bozukluk Çalışma Grubu (Hibar ve ark., 2017) tarafından yapılan en güncel meta-analiz çalışması BB'de kortikal kalınlığın azaldığı bölgelerin sol pars opercularis, sol fusiform girus ve sol rostral medial frontal korteks olduğunu bildirmektedir.

Bununla birlikte Mahon ve arkadaşlarının (2013) BB hastalarını, BB bozukluk hastalarının sağlıklı kardeşlerini ve sağlıklı kontrolleri difüzyon tensör görüntüleme (DTG) verileri açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, fraksiyonel anizotropi (FA) ile beyaz cevher bütünlüğü değerlendirilmiş ve sağ temporal beyaz cevherde üç grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Sağlıklı kardeşler FA değerleri açısından iki grup arasında konumlanmıştır. Buna ek olarak, Sprooten ve arkadaşlarının (2013) çalışması da BB hastalarında ve daha az yaygın olmak üzere hastaların sağlıklı kardeşlerinde fraksiyonel anizotropi değerlerinde azalma olduğuna işaret etmiştir. Etkilenen bölgelerin korpus kallosum, posterior talamik radyasyonlar ve sol superior uzunlamasına fasikülü kapsadığı bildirilmiştir. Bipolar bozukluk hastalarının, hastaların sağlıklı akrabalarının ve sağlıklı kontrollerin gri madde açısından karşılaştırıldıkları voksel tabanlı morfometri çalışmasında sağlıklı bireylere kıyasla, BB hastalarının ve sağlıklı akrabaların serebellar hacimlerinin daha küçük olduğu ve sağlıklı akrabaların sol parahipokampal ve supramarjinal girus hacimlerinin sağlıklı kontrollerden daha büyük olduğu gösterilmiştir (Sarıçiçek ve ark., 2015). Son olarak, BB hastalarının, hastaların sağlıklı kardeşlerinin ve sağlıklı kontrollerin kortikal kalınlık ve yüzey alanı ölçümleri açısından karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada; BB tip I tanısı alan hastaların, sağlıklı bireylere kıyasla sol pars operkularis yüzey alanının daha geniş olduğu ve sağlıklı kardeş grubunda superior temporal korteks yüzey alanının sağlıklı kontrollere kıyasla daha geniş olduğu saptanmıştır (Yalın ve ark., 2019).

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Araştırma BB tip I tanılı hastaları, BB tip I tanılı hastaların sağlıklı kardeşlerini ve sağlıklı kontrolleri içeren olgu-kontrol tipi kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler AD ve Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri AD işbirliği ile Aralık 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi

Araştırmaya bipolar bozukluk tip I tanılı hastalar, bipolar bozukluk tip I tanılı kardeşi olan ve kendisinde hastalık belirtisi olmayan bireyler ve kendisinde ya da ailesinde psikiyatrik bir bozukluk olmayan kontrol grubunu oluşturacak bireylerin alınması planlanmıştır. Çalışmaya alınacak katılımcı sayısı, araştırmanın birincil hedefinin beyin görüntüleme olmasından ötürü, literatürde MRG kullanılan benzer çalışmalar örnek alınarak ve %15'lik veri kaybı öngörülerek her bir katılımcı grubu için 35 olarak belirlenmiştir. Hasta grubu Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri AD bipolar bozukluklar ya da genel ayaktan hizmet birimine başvuran ya da önceden psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmüş olan ve psikiyatrik tanıları Amerikan Psikiyatri Birliği DSM-IV'ün (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) standardize edilmiş ve yapılandırılmış görüşmesi (SCID-I) ile BB tip I olarak belirlenmiş olan, en az altı aydır ötimi döneminde olan bireylerden oluşmuştur. Kardeş grubu ve sağlıklı kontrol grubu SCID-I görüşmesi ile herhangi bir psikiyatrik tanı almamış, hiç psikiyatrik tedavi görmemiş, muayene sonunda dışlanma ölçütlerinden herhangi birine sahip olmadığı tespit edilmiş, hasta grubuyla cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş kişilerden oluşmuştur. Kardeş grubuna hastanede yapılan duyurular aracılığıyla ve hastaneye kayıtlı hastaların telefonla aranarak araştırma hakkında bilgi verilmesi yoluyla ulaşılmıştır. Bu araştırmaya, 20 ötimik dönemdeki BB hastasının ve 20 sağlıklı kontrolün nörobilişsel ve sosyal biliş test verileri ile manyetik rezonans görüntüleme verileri "Bipolar bozuklukta nöropsikolojik ve beyin görüntülüne bulgularının şizofreni risk faktörleriyle ilişkisi: şizobipolar fenotipi kesitlemesine ve

uzunlamasına tanımlamak" adlı çalışmadan sağlanmıştır. Çalışma bütçesi hazırlanırken yukarıda adı geçen çalışmadan 40 kişilik veri alınacağı göz önünde bulundurularak yalnızca geriye kalan 65 kişi için bütçe hesaplaması yapılmıştır. Çalışma takvimi gereği 28 sağlıklı kontrol, 26 BB tanılı hasta ve 18 kardeş alınmıştır. Sağlıklı kontrollerden iki, kardeşlerden bir katılımcı migren tanısı sebebiyle, sağlıklı kontrollerden ve hastalardan iki, kardeşlerden bir katılımcı ise beyin görüntüleme verilerinin kalitesinin düşük olması sebebiyle çalışmadan dışlanmıştır. Bununla birlikte, kardeş grubundan bir katılımcı çalışmanın beyin görüntüleme basamağına katılmak istemediği için dışlanmıştır. Sonuç olarak çalışmaya 24 BB hastası, 16 sağlıklı kardeş ve 24 sağlıklı kontrol alınmıştır.

3.3.1. Çalışmaya alınma ölçütleri

Çalışmaya aşağıdaki alınma ve dışlanma ölçütlerini karşılayan ve yazılı onam vermiş olan bireyler alınmıştır. Çalışmaya alınma ölçütleri:

(1) Hasta grubu için;

- 18-65 yaş arasında olmak,
- SCID-I görüşmesiyle BB tip I tanısı almış olmak ve en az altı aydır ötimik durumda olmak,
- HDÖ ve YMÖ'den yedi ve altında puan almış olmak,
- en az ilkokul mezunu olmak,

(2) Sağlıklı kardeş grubu için;

- 18-65 yaş arasında olmak,
- BB tip I tanısı alan bir kardeşe sahip olmak,
- SCID-I görüşmesi ile herhangi bir psikiyatrik tanı almamış ve hiç psikiyatrik tedavi görmemiş olduğunun saptanmış olması,
- en az ilkokul mezunu olmak,

(3) Sağlıklı kontrol grubu için;

- 18-65 yaş arasında olmak,
- SCID-I görüşmesi ile herhangi bir psikiyatrik tanı almamış ve hiç psikiyatrik tedavi görmemiş olduğunun saptanmış olması,
- en az ilkokul mezunu olmak.

3.3.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri

Fiziksel muayene ile saptanan, çalışmaya uyumu bozacak ölçüde görme ve işitme engelli olmak, bilinen dekompanse sistemik bir tıbbi hastalık, diyabetes mellitus, romatolojik bir hastalık aktif enfeksiyon ya da ciddi bir nörolojik hastalığın bulunması, önceden nöroşirürjik bir girişimde bulunulmuş olması, bilinç yitiminin olduğu kafa travması öyküsünün bulunması, gebelik ya da laktasyon döneminde olmak, yaşam boyu mental retardasyon, herhangi bir eksen bir psikiyatrik hastalık (hasta grubu için BBI dışında), bilişsel işlevleri etkileyen durumlar (deliryum, demans, epilepsy, nörodejeneratif hastalıklar vb.) olması, baskın olarak sol eli kullanıyor olmak, MRG çekimine engel herhangi bir kritere sahip olmak (örn. kalp pili olması gibi).

3.3.3. Çalışmadan çıkarılma ölçütleri

Çalışmadan çıkarılma ölçütleri arasında; gönüllünün kendi isteği ile çalışmadan ayrılması, çalışmanın gereklerini yerine getirmeyerek, çalışma programını aksatması yer almaktadır.

3.4. Çalışma materyali

Araştırma iki aşamadan oluşmuştur. Birinci aşamada hastaların, sağlıklıların ve kardeşlerin klinik görüşmeleri yapılmıştır. Bu sırada katılımcıların sosyodemografik verileri, bipolar bozukluk ile ilişkili klinik değişkenler (hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, manik, hipomanik, karma ve depresif epizodların sayısı ve psikoz öyküsü) hastaların önceden almış ya da halen almakta oldukları tedaviler kaydedilmiştir. İkinci aşamada ise bu katılımcıların nörobilişsel testleri ve MRG çekimleri yapılmıştır. Ölçekler, nörobiliş ve sosyal biliş testleri bütün katılımcılara aynı sırayla uygulanmıştır.

3.5. Veri toplama araçları

3.5.1. Klinik Değerlendirme Ölçümleri

1. SCID-I (DSM-IV-TR Eksen I için Yapılandırılmış Tanısal Görüşme): DSM-IV Eksen I bozuklukları için standardize edilmiş ve yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID-I (First ve ark., 1997) tanısal değerlendirme için kullanılmıştır. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1999).

2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, 17 maddelik versiyonu (HDÖ-17): Klinisyen tarafından uygulanan, depresif belirtilerin şiddetini ölçen ve 17 maddeden oluşan bu ölçek Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir. Türkçede güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ): On bir maddeden oluşan, son bir hafta içerisindeki belirtilerin değerlendirildiği bu test maninin şiddetini ölçmek için geliştirilmiştir. Young ve arkadaşları tarafından (1978) geliştirilen bu testin Türkçede geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları (2001) tarafından yapılmıştır.

4. Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümü: Türkçede geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Vahip ve arkadaşları (2016) tarafından yapılmış olan, genel duygudurum ile ilgili 7-Likert tipi sorudan ve buna ek olarak kişilerin duygudurum belirtilerini (taşkınlık/enerji artışı, riskli davranışlar/dürtüsellik) değerlendiren 32 sorudan oluşan bir öz bildirim ölçeğidir.

3.5.2. Nörobiliş ve Sosyal Bilişin Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılara Sayı Sembol Testi, Wiskonsin Kart Eşleme Testi (kategori ve perzeveratif hata skorları), İz Sürme Testi A ve B, sözel akıcılık (K, A, S harfleri) ve kategori akıcılığını (hayvan isimleri) ölçen testler, Stroop Testi, Sayı Dizisi Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT), Üçlü Harf Dizileri Testi ve Görsel Kopyalama Testi uygulanmıştır. Bu testler aracılığı ile yürütücü işlevler, işleyen bellek, dikkat ve işlem hızı, sözel öğrenme ve bellek ve görsel-mekânsal bellek değerlendirilmiştir. Bilişsel değerlendirme süresi ortalama 90 dakikadır. Sosyal biliş; zihinsel durum ile ilgili akıl yürütme ve zihinsel durumları çözümlemeden oluşan iki farklı zihin kuramı testi değerlendirilmiştir; İma Testi, zihinsel durumlar ile ilgili akıl yürütme yetisini değerlendirilirken, Gözlerde Zihin Okuma Testi ile katılımcıların zihinsel durumları çözümleme yetisi incelenmiştir.

3.5.2.1. Nörobilişsel Değerlendirme

1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi: Rey ve arkadaşları (1958) tarafından geliştirilen bu testin Türkçede güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Açıkgoz (1995) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada sözel öğrenme ve belleği ölçen bu testin; öğrenme (1-5), uzamış bellek (7) ve yeniden tanıma ölçümleri kullanılmıştır.

2. İz Sürme Testi: İlk defa 1944 yılında genel zekayı değerlendirmek için kullanılan bu test, araştırmalar için 1955'te Reitan tarafından kullanılmıştır. Görsel dikkat, bilişsel esneklik ve görev değiştirme yetilerini değerlendiren bu testin Türkiye için (20-49 yaş) norm belirleme çalışması Türkes ve arkadaşları (2015) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada A bölümünün tamamlanması için geçen süre, B bölümünün tamamlanması için geçen süre ve interferans (B-A) ölçümleri kullanılmıştır.

3. Sözel Akıcılık Testi (Kontrollü Kelime Çağrışım Testi): Tumaç (1997) tarafından Türkçede güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılan testin aslında F, A, S harfleri kullanılmıştır (Newcombe, 1969). Türkiye'de ise K, A, S harflerinden oluşmakta olan bu test fonemik akıcılığı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu çalışmada testten elde edilen toplam puan kullanılmıştır.

4. Kategori Akıcılık Testi (Hayvan İsimlendirme): Semantik akıcılığın ölçüldüğü bu testte, katılımcılardan bir dakika içerisinde akıllarına geldiği kadar hayvan ismi saymaları istenir. Bu çalışmada testten elde edilen toplam puan kullanılmıştır.

5. Stroop Testi: J.R Stroop tarafından geliştirilen bu test üç farklı bölümden oluşmaktadır (Golden, 1978). Birinci bölümde katılımcılardan renkli karelerin rengini olabildiğince hızlı ve doğru olarak söylemeleri beklenir. İkinci bölümde farklı renklerde yazılmış renk adlarını olabildiğince hızlı ve doğru olarak okumaları istenir. Son olarak, yine farklı renklerde yazılmış kelimelerin hangi renkte yazıldıklarını olabildiğince hızlı ve doğru olarak söylemeleri istenir. Bu çalışmada yalnızca interferans (3-2) puanları kullanılmıştır.

6. Sayı Sembol Testi: Motor hızı ölçen bu test Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği'nin alt testlerinden biridir. Testte dokuz tane sayı ve her bir sayıya ait bir sembol bulunmaktadır. Katılımcılardan istenen 90 saniye içerisinde karışık bir sırayla verilmiş olan sayıların altındaki

kutucuklara, sayılara ait sembolleri çizmeleridir. Bu çalışmada, testten elde edilen toplam doğru sayısı kullanılmıştır.

7. Sayı Dizisi Testi: Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği'nin alt testlerinden biri olan bu test işleyen bellek ve dikkati ölçmektedir. Test, ileri ve geri olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Katılımcılardan ilk bölümde onlara okunan sayı dizilerini olduğu gibi tekrarlamaları istenir. İkinci bölümde ise katılımcılardan, okunan sayı dizilerini tersten tekrar etmeleri istenir. Bu çalışmada her iki bölümden elde edilen puanlar da kullanılmıştır.

8. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması: Türkçede güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Anıl ve arkadaşları (2003) tarafından yapılmış olan bu test işleyen belleği değerlendirmektedir. Deneme bölümünde katılımcılara üçlü sessiz harf grupları okunur ve masaya vurulduğunda aynıısını tekrar etmeleri istenir. Testin asıl bölümünde ise yine üçlü sessiz harf grupları katılımcılara okunur. Bu sefer 3'er, 9'ar ve 18'er saniye beklendikten sonra masaya vurulur ve katılımcıların duydukları harfleri tekrar etmeleri beklenir. Bu çalışmada testten elde edilen toplam puanlar kullanılmıştır.

9. Görsel Kopyalama Testi: Wechsler (1987) tarafından geliştirilen, Wechsler Bellek Ölçeği'nin alt testlerinden biri olan bu test görsel belleği değerlendirmektedir. Test iki bölümden oluşmaktadır ve testte üzerinde farklı geometrik şekiller bulunan dört adet kart yer almaktadır. Katılımcılardan, ilk üç karta 10 saniye, dördüncü karta ise 13 saniye baktıktan sonra hatırladıklarını bir kağıda çizmeleri istenir. Teste 20 dakika ara verdikten sonra, şekilleri yeniden bir kağıda çizmeleri istenir. Bu çalışmada hem anlık bellek hem de uzamış bellek ölçümleri değerlendirmeye alınmıştır.

10. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): Bilişsel set değiştirme ve problem çözme yetilerini ölçen bu test Heaton (1981) tarafından geliştirilmiştir. Bu çalışmada test, bilgisayar üzerinden uygulanmıştır. Bu testte katılımcıların karşısına sayı, renk ve şekilleri birbirinden farklı dört kart çıkmaktadır. Bu kartlar test boyunca ekranda sabit kalırken, katılımcıların karşısına her defasında yeni bir kart çıkmakta ve bu kartı ekranda sabit duran kartlardan biriyle eşleştirmeleri istenmektedir. Her bir seçimden sonra katılımcıya yanıtının doğruluğu ile ilgili geri bildirim verilmekte ve katılımcının eşleşme kuralını bulması beklenmektedir. On doğru yanıtta bir eşleşme kuralı değişmektedir. Çalışmaya, tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısı ölçümleri dahil edilmiştir.

3.5.2.2. Sosyal Bilişin Değerlendirilmesi

1. İma Testi: Zihinsel durum ile ilgili akıl yürütmeyi ölçen bu test Janssen ve arkadaşları (2003) tarafından geliştirilmiştir. Bu test on farklı kısa hikâyeden oluşmaktadır. Katılımcılardan, bu hikâyelerdeki kahramanların cümlelerinden asıl söylemek istediklerinin ne olduğuna dair yargıda bulunmaları istenir. İlk aşamada doğru cevabı veremedikleri zaman karşılırlarına bir ipucu çıkmaktadır. Bunun sonucunda da doğru bir yargıda bulunamazlarsa puan alamamaktadırlar. Zihinsel muhakeme yapabilmeyi gerektiren bu test, sözel bir zihin kuramı testidir.

2. Gözlerden Zihin Okuma Testi: Baron-Cohen ve arkadaşları (2001) tarafından geliştirilen testin Türkçede güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Yıldırım ve arkadaşları (2011) tarafından yapılmıştır. Yüzün göz ve çevresini gösteren 32 adet fotoğraftan oluşur. Katılımcılardan istenen; bu fotoğraflara bakarak verilen dört cevap seçeneğindeki kelimelerden hangisinin fotoğraftaki kişinin hissettiğini ya da düşündüğünü en iyi ifade ettiğini seçmektir. Bu test ile katılımcıların zihinsel durumları çözümleme yetisi incelenmiştir.

3.5.3. Beyin Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi

Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Çalışmada dış bir merkezde bulunan 3 TESLA Philips manyetik rezonans (MR) tarayıcısı (Philips Medical Systems, Cleveland, OH) kullanılmıştır. Başın 3 boyutlu T1 ağırlıklı hızlı gradient eko sagittal görüntüleri (Repetition time (TR): 7,4 ms, Echo time (TE): 3,4 ms, Inversion time (TI): 873,6 ms; flip angle (FA): 8; FOV: 250x250x171; matrix: 228 x 227; 1.1x1.1x0.6 mm voxels; kesit kalınlığı: 1 mm) alınmıştır.

3.6. Araştırma planı ve takvimi

Araştırma iki aşamadan oluşmuştur. Birinci aşamada hastaların, sağlıklı kontrollerin ve sağlıklı kardeşlerin yapılandırılmış klinik görüşmeleri yapılmıştır. Bu sırada katılımcıların sosyodemografik verileri, bipolar bozukluk ile ilişkili klinik değişkenler (günümüzde almaya devam ettikleri tedaviler, hastalık süresi, ötimik dönemin süresi, hastalığın başlangıç yaşı, manik, hipomanik, karma ve depresif epizodların sayısı, psikoz öyküsü) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nden elde edilen puanlar ile birlikte kaydedilmiştir. Çalışmanın işleme kriterlerini karşılayan bütün katılımcılara

nöropsikolojik test bataryası aynı sırayla uygulanmıştır. İkinci aşamada ise bu katılımcıların dış bir merkezde MRG çekimleri yapılmıştır.

Tablo 1. Araştırmanın takvimi

	2017	2018	2019
Araştırma Konusunun Belirlenmesi	X		
Literatür Taraması ve Araştırma Önerisinin Hazırlanması	X		
Etik Kurul İzni	X (02.11.2017)		
BAP Başvurusu		X (29.08.2019)	
BAP Desteği		X (21.11.2018)	
Klinik görüşmelerin yapılması		X (Aralık)	X (Ocak-Şubat)
Nöropsikolojik testlerin uygulanması		X (Aralık)	X (Ocak-Şubat)
MRG çekimlerinin yapılması ve değerlendirmesi			X (Şubat-Mart)
Verilerin analizi ve bulguların yorumlanması			X (Nisan-Mayıs)

3.7. Verilerin değerlendirilmesi

Bu çalışmadaki istatistiksel analizler için IBM SPSS 23.0 programı (Chicago IL, USA) kullanılmıştır. Tanımlayıcı verilerin incelenmesinde niceliksel veriler (yaş, eğitim düzeyi, v.b)

için ortalama ve standart sapma, niteliksel (cinsiyet, alınan tedavi,v.b) veriler için sayı ve yüzdeler kullanılmıştır. Tüm sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ve histogramın, basıklığın ve eğikliğin gözlemlenmesi ile denetlenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler karekök (görsel bellek ve problem çözme) ve logaritmik dönüşüm (RİSÖT doğru hatırlama, İma Testi, WKES perseveratif hata sayısı, görsel şekil kopyalama-anlık ve gecikmiş hatırlama) ile normal dağılıma uygun hale getirilmiştir. Bağımlı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilere tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen verilere (HDÖ ve YMÖ puanları ve problem çözme faktör puanları) Kruskal-Wallis uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farkları incelemek için Bonferroni post-hoc analizi seçilmiştir. Kategorik değişkenler ise ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlılık sınır değeri $p<0,05$ alınmıştır. Bu araştırmada BB tanısı alan hastalar, sağlıklı kardeşler ve sağlıklı kontroller arasında kortikal kalınlık açısından farkları hesaplamak için yüzey tabanlı morfometri yöntemi kullanılmıştır. Beyin görüntüleme özellikleri ve nörobilişsel testler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi ile incelenmiş ve Bonferroni post-hoc analizi uygulanmıştır.

3.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Kalite Kontrolü

Manyetik rezonans görüntüleme verilerini analiz ederken kullanılan SPM 12 ve MATLAB R2015b programlarının versiyonlarından kaynaklanabilecek herhangi bir yanlılığı ve karıştırıcı etkileri engellemek için yeniden yapılandırma (reconstruction) ve segmentasyon hesaplamaları aynı işletim sistemi ve bilgisayar kullanılarak yapılmıştır (macOS Sierra, versiyon 10.12.06). Yeniden yapılandırılan verilerin kaliteleri öncelikle her bir katılımcının verisinin görsel olarak incelenmesiyle kontrol edilmiştir. Çalışmada yer alan iki araştırmacı yapısal görüntüleme verilerini birbirinden bağımsız olarak hayalet (ghost) artefaktlar ve bulanıklık (blurring) açısından incelemiştir. Verileri kontrol etme işlemi sırasında araştırmacılar tarafından yalnızca katılımcılara verilen katılımcı numarası ile inceleme yapılmıştır. Böylelikle veriler katılımcıların dahil oldukları grup (hasta, sağlıklı kardeş, sağlıklı kontrol), demografik ve klinik bilgilere kör olunarak kontrol edilmiştir. İki sağlıklı kontrol ve bir sağlıklı kardeş migren tanısı sebebiyle, hasta grubundan dört ve sağlıklı kontrol grubundan iki kişi eksik dilimler (slice), harekete bağlı veya hayalet artefaktlar sebebiyle dışlanmıştır. Bununla birlikte, Computational Anatomy Toolbox (CAT12; Jena University

Hospital, Departments of Psychiatry and Neurology; <http://www.neuro.uni-jena.de/cat>) her bir görüntü ile ilgili sorunu saptamak için kullanılan görüntü veri kalitesi derecelendirmelerine olanak sağlamıştır. Bu derecelendirmeler temel görüntü özelliklerini, gürültüyü ve geometrik bozulmaları (örneğin, hareket nedeniyle) değerlendirmekte ve bunları ağırlıklı görüntü kalitesi derecelendirmesi (image quality rating) olarak birleştirmektedir. Bunun sonucunda sağlıklı kontrol grubundan bir katılımcının verisi segmentasyon kalitesinin düşük olması (örn. temporal bölgelerde) sebebiyle analizlere dahil edilmemiştir. Örneklemin homojenliğinin kontrol edildiği bir sonraki basamakta; sağlıklı kontrol grubundan bir kişi ile örneklemin bütünü arasında büyük farklılıklar olduğu saptanmıştır ve bu katılımcı da daha sonraki analizlere dahil edilmemiştir. Son analizler 24 BB hastası, 24 sağlıklı kontrol ve 16 sağlıklı kardeş ile yapılmıştır.

3.7.2. Kortikal Kalınlık için Anatomik Görüntü Analizi

İlk olarak her bir katılımcının gri madde hacmi ve kortikal kalınlığı, MATLAB R2015b (MathWorks Inc.; <https://www.mathworks.com>) üzerinden çalışan Statistical Parametric Mapping programının (SPM12; the Functional Imaging Laboratory of the Institute of Neurology at University College London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) içerisinde yer alan Computational Anatomy Toolbox (CAT12; Jena University Hospital, Departments of Psychiatry and Neurology; <http://www.neuro.uni-jena.de/cat>) ile analiz edilmiştir. Daha sonra, beyaz cevher mesafesini tahmin etme, yerel maksimayı yansıtmaya, topolojik düzeltme, küresel haritalama ve küresel kaydı içeren CAT12 programında kalınlık tahmini otomatik olarak yapılmıştır. Ardından, görüntüler yarı-maksimum (FWHM) Gaussian çekirdeğinde 15 mm tam genişlikte düzeltilmiştir. Son olarak, SPM12 kullanılarak, üç grup arasında kortikal kalınlık açısından farklılıkları belirlemek için 3x1 ANOVA yapılmıştır. Elde edilen p değerlerine, bütün voksellerdeki yanlış pozitif sayısını kontrol etmek için family-wise error düzeltmesi yapılmıştır.

3.8. Araştırmanın değişkenleri

Bu araştırmanın bağımlı değişkenlerini; yapısal manyetik rezonans görüntüleme (T1) verileri, nörobiliş ve sosyal biliş test puanları ile ölçeklerden alınan puanlar oluşturmaktadır. Araştırmadaki ana bağımsız değişken ait olunan gruptur (hasta grubu, kardeş grubu ya da sağlıklı kontrol grubu). Diğer bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyidir.

3.9. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları

Literatürdeki çalışmaların aksine, bu çalışmada yer alan üç araştırma grubunun da homojen olması ve buna ek olarak bipolar bozukluk tanısı almış hasta grubunun katı ötimi kriterlerine (en az altı aydır ötimik dönemde olmak; HDÖ ve YMÖ'den yedi ve altında puan almış olmak) göre seçilmiş olması ve araştırmaya dahil edilen kardeş grubunun birinci derece akrabalarında BB tanısı olması kriteri dışında, sağlıklı kontrollerle aynı işleme kriterlerine sahip olması, BB'ye özgü yatkınlık ve dirence ilişkin biyobelirteçlerin bulunmasına katkı sağlamaktadır. Araştırmaya, BB tanısı almış olan kişilerin sağlıklı kardeşlerinin alınması, yalnızca hastalık için risk değil, direnci de tanımlayabilecek görüntüleme ve biliş ilişkili parametrelerin saptanmasına olanak sağlamaktadır. Araştırmanın kesitsel olması, örneklemin küçük olması ve BB hastalarının ilaç kullanıyor olması araştırmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Etik kurul onayı 02.11.2017 tarihinde alınmıştır. Protokol numarası 407-SBKAEK ve karar numarası 2017/18-40 olan etik kurul belgesi EK-1'de verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve klinik ölçümler

Çalışmaya 24 BB hastası, 16 sağlıklı kardeş ve 24 sağlıklı kontrol alınmıştır. Bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların, sağlıklı kardeşlerin ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri Tablo 2’de sunulmuştur. Katılımcılar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 2. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	Bipolar Bozukluk Hastaları (s=24)	Sağlıklı Kardeşler (s=16)	Sağlıklı Kontroller (s=24)	İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
Yaş (ort ± ss)	36,04 ± 9,75	40,37 ± 10,40	33,42 ± 8,90	F= 2,51, df= 2, p= 0,08
Cinsiyet (s, % kadın)	13, % 54	5, % 31	12, % 50	$\chi^2= 2,17$, df= 2, p= 0,37
Eğitim düzeyi (ort ± ss)	13,67 ± 2,88	13,00 ± 3,10	14,00 ± 3,38	F= 0,49, df= 2, p= 0,61

ort= ortalama, ss= standart sapma

Katılımcıların klinik özellikleri HDÖ, YMÖ ve Hipomani Soru Listesi ile değerlendirilmiş; bu ölçeklerden HDÖ ve Hipomani Soru Listesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir ($\chi^2= 23,00$, df= 2, $p<0,001$; F= 4,78, df=2, p= 0,01). HDÖ’den en yüksek puanları alan grubun sağlıklı kardeşler, en düşük puanları alan grubun ise sağlıklı kontroller olduğu saptanmıştır. Hipomani Soru Listesi’nde ise en yüksek puan ortalaması BB hastalarına ait iken, en düşük puanları sağlıklı kontrollerin aldığı bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin klinik özellikleri ve ölçümler Tablo 3’te verilmiştir. BB hastalığına ilişkin değişkenler de bu tabloda sunulmuştur. Araştırmaya dahil edilen BB hastalarından (s=24) 11 (%45) kişinin lityum karbonat, 13 (%54) kişinin valproik asit, 14 (%58) kişinin ise ikinci kuşak antipsikotik, tedavisi aldığı saptanmıştır. Bununla birlikte, sadece bir (%4) kişinin tek başına lityum karbonat ve yine bir (%4) kişinin valproik asit tedavisi aldığı belirlenmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların klinik özellikleri ve ölçümler

	Bipolar Bozukluk Hastaları (s=24)	Sağlıklı Kardeşler (s=16)	Sağlıklı Kontroller (s=24)	İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
Hamilton Depresyon Ölçeği (ort ± ss)	0,54 ± 1,21	2,19 ± 1,64	0,19 ± 0,68	$\chi^2= 23,00$, df=2, p=0,001
Young Mani Ölçeği (ort ± ss)	0,33 ± 0,76	0,38 ± 0,61	0,14 ± 0,65	$\chi^2= 3,64$, df=2, p= 0,16
Hipomani Soru Listesi-32 (ort ± ss)	23,08 ± 7,02	16,79 ± 7,18	16,00 ± 5,26	F= 4,78, df= 2, p= 0,01 BB > SK (p=0,017)
Hastalık başlangıç yaşı (ort ± ss)	22,04 ± 7,49			
Hastalık süresi (yıl) (ort ± ss)	13,96 ± 7,99			
Ötmi süresi (yıl) (ort ± ss)	1,13 ± 3,50			
Depresif epizod sayısı (ort ± ss)	1,96 ± 2,25			
Manik+hipomani+karma epizod sayısı (ort ± ss)	3,17 ± 2,88			
Toplam epizod sayısı (ort ± ss)	5,13 ± 4,76			
Psikoz öyküsü (s, % var)	20, % 83			
Hastane yatış sayısı (ort ± ss)	1,79 ± 1,58			
Özkıym sayısı (ort ± ss)	0,46 ± 1,10			

ort= ortalama, ss= standart sapma

4.2. Katılımcıların nörobilişsel ve sosyal bilişsel açıdan değerlendirilmesi

Bu çalışmada üç grubun sözel öğrenme ve bellek, dikkat, yürütücü işlevler, işleme hızı, sözel akıcılık ve işleyen belleği kapsayan nörobilişsel yetileri ile zihinsel durum çözümlemesi ve zihinsel durum hakkında akıl yürütme yetileri değerlendirilmiştir. Nörobilişsel değerlendirme RİSÖT (öğrenme, uzamış bellek ve doğru tanıma), İz Sürme Testi (A ve B), Stroop Testi (interferans), Sayı Sembol Testi (toplam puan), Sayı Dizisi Testi (ileri ve geri), K-A-S (toplam puan), Hayvan İsimlendirme Testi (toplam puan), İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (toplam puan), WKET (tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısı), Görsel Kopyalama Testi (anlık hatırlama ve gecikmiş hatırlama) ile ölçülmüştür. Sosyal bilişi değerlendirirken ise, zihinsel durum hakkında akıl yürütme için İma Testi, zihinsel durum çözümlemesini değerlendirmek için Gözlerden Zihin Okuma Testi seçilmiştir. Üç grup arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş ve sonuçlar Sayı Sembol, Görsel Kopyalama (anlık ve gecikmiş hatırlama), İma ve Gözlerden Zihin Okuma testlerinden elde edilen puanlarda anlamlı farklılıklar olduğu yönündedir ($F=3,634$, $df=2$, $p=0,032$; $F=4,033$, $df=2$, $p=0,024$; $F=4,483$, $df=2$, $p=0,016$; $F=5,387$, $df=2$, $p=0,007$; $F=4,246$, $df=2$, $p=0,019$). Çalışma kapsamındaki bütün testlerin gruplar arasında karşılaştırması ile elde edilen sonuçlar Tablo 4'te sunulmuştur. Sayı Sembol Testi için yapılmış olan Bonferroni post-hoc analizi ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı bir sonuç vermese de sağlıklı kardeşlerin BB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında bir performans sergilediği bulunmuştur. Görsel Kopyalama'nın anlık hatırlama parametresindeki ikili grup farklılıklarını tespit etmek için yapılan Bonferroni post-hoc analizi, BB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık ($p=0,02$) olduğuna işaret etmektedir. Benzer şekilde, Görsel Kopyalama testinin gecikmiş hatırlama ölçümünün üç grup arasında farklılık göstermesi hastalar ve kontroller arasındaki istatistiksel açıdan farklılaşmadan ($p=0,015$) kaynaklanmıştır. Zihinsel durumla ilgili akıl yürütmeyi ölçen İma Testi için Bonferroni post-hoc analizi gruplar arasındaki farkın sağlıklı kontroller ve sağlıklı kardeşler arasındaki anlamlı farklılıktan ($p=0,009$) kaynaklandığı sonucunu vermiştir. Araştırmanın hipotezinin aksine, sağlıklı kardeşlerin İma Testi'nde BB hastalarından daha başarısız oldukları gösterilmiştir. Zihinsel durum çözümleme yetisini değerlendiren Gözlerden Zihin Okuma Testi için yapılan Bonferroni post-hoc analizi, hastalar ile kontroller arasında anlamlı bir farklılık ($p=0,021$) olduğuna işaret etmiştir. Kontrol grubunun bu testte en yüksek puanları alan grup olduğu, sağlıklı kardeşlerin puanlarının da bu grubun puan ortalamasına benzer olduğu bulunmuştur.

Tablo 4. Nörobilişsel testlerin ve sosyal biliş testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk Hastaları (s=24)	Sağlıklı Kardeşler (s=16)	Sağlıklı Kontroller (s=24)	İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
RİSÖT – öğrenme (ort ± ss)	48,83 ± 11,66	50,00 ± 9,43	54,46 ± 8,93	F= 1,99, df= 2, p= 0,14
RİSÖT – uzamış bellek (ort ± ss)	9,92 ± 3,62	10,13 ± 2,57	11,46 ± 2,24	F= 1,90, df= 2, p= 0,15
RİSÖT - doğru tanıma (ort ± ss)	11,96 ± 2,97	12,94 ± 2,08	13,29 ± 2,03	F= 1,89, df= 2, p= 0,16
İz Sürme Testi A (ort ± ss)	32,30 ± 10,46	32,50 ± 15,88	29,17 ± 14,89	F= 0,41, df= 2, p= 0,66
İz Sürme Testi B (ort ± ss)	81,88 ± 44,53	82,56 ± 39,44	70,38 ± 31,65	F= 0,69, df= 2, p= 0,50
İz Sürme Testi B-A (ort ± ss)	49,52 ± 38,67	50,06 ± 31,96	41,21 ± 21,40	F= 0,55, df= 2, p= 0,57
Stroop İnterferans (RKRS-RKO) (ort ± ss)	39,04 ± 16,49	34,13 ± 9,45	39,21 ± 15,85	F= 0,68, df= 2, p= 0,50
Sayı Sembol Testi (ort ± ss)	49,88 ± 15,49	48,06 ± 12,10	58,79 ± 13,58	F= 3,63, df= 2, p= 0,03
Sayı Dizisi Testi (İleri) (ort ± ss)	7,75 ± 2,45	7,56 ± 1,86	6,83 ± 2,40	F= 1,03, df= 2, p= 0,36
Sayı Dizisi Testi (Geri) (ort ± ss)	6,83 ± 2,46	7,81 ± 2,22	6,25 ± 2,48	F= 2,00, df= 2, p= 0,14
K-A-S (ort ± ss)	34,04 ± 16,26	40,60 ± 12,17	37,65 ± 12,24	F= 1,06, df= 2, p= 0,35
Kategori Akıcılık Testi (ort ± ss)	19,75 ± 6,42	19,00 ± 3,00	22,00 ± 4,73	F= 1,90, df= 2, p= 0,15

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (toplam) (ort ± ss)	32,58 ± 8,29	35,31 ± 7,84	35,08 ± 7,28	F= 0,82, df= 2, p= 0,44
WKET- Kategori Sayısı (ort ± ss)	4,45 ± 2,19	5,00 ± 1,82	5,82 ± 0,72	F= 2,92, df= 2, p= 0,06
WKET- Perseveratif Hata Sayısı (ort ± ss)	20,52 ± 16,44	14,44 ± 13,36	10,65 ± 10,61	F= 2,47, df= 2, p= 0,09
Görsel Kopyalama Testi - Anlık Hatırlama (ort ± ss)	32,46 ± 9,51	35,94 ± 6,27	37,36 ± 5,15	F= 4,03, df= 2, p= 0,02 SK > BB (p=0,02)
Görsel Kopyalama Testi - Gecikmiş Hatırlama (ort ± ss)	29,71 ± 10,61	31,81 ± 9,04	35,93 ± 7,23	F= 4,48, df= 2, p= 0,01 SK > BB (p=0,015)
İma Testi (ort ± ss)	17,58 ± 2,71	17,06 ± 2,20	18,63 ± 2,84	F= 5,38, df= 2, p< 0,01 SK > BB-K (p=0,009)
Gözlerden Zihin Okuma Testi (ort ± ss)	21,63 ± 3,99	23,94 ± 2,90	24,50 ± 3,51	F= 4,24, df= 2, p= 0,01 SK > BB (p=0,02)

SK=Sağlıklı kontrol, BB=Bipolar bozukluk, BB-K=Bipolar bozukluk-kardeşler, ort=ortalama, ss= standart sapma

Bununla birlikte, nörobilişsel testlerin alt parametrelerinden birbirleri ile yüksek korelasyona sahip olanlar ve birbirine benzer yetileri ölçenlerden biri seçilerek faktör analizine dahil edilmiştir. Ekstraksiyon yöntemi olarak temel bileşen analizi kullanılmış ve bileşenlere varimax rotasyonu uygulanmıştır. Faktör sayısına ise yamaç birikinti grafiği (scree plot) incelenerek karar verilmiştir. Analiz sonucunda sözel öğrenme ve bellek, görsel bellek, problem çözme, işleme hızı ve işleyen bellek olmak üzere beş faktör belirlenmiştir. Faktörler ve bu faktörlerin hangi nörobilişsel testlerden oluştuğu Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Nörobilişsel değerlendirme: Faktör analizine dahil edilen parametreler

Faktör	Test
(1) Sözel öğrenme ve bellek	Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi • Öğrenme (1-5) • Uzamış bellek (7) • Yeniden tanıma
(2) Görsel Bellek	Görsel Kopyalama Testi • Anlık hatırlama • Gecikmiş hatırlama
(3) Problem Çözme	Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) • Tekrar eden hata sayısı • Tamamlanan kategori sayısı
(4) İşleme Hızı	Stroop Testi • İnterferans (RKRS-RKO) İz Sürme Testi • A, B
(5) İşleyen Bellek	Sayı Dizisi Testi • İleri bölümü • Geri bölümü

Ardından, temel bileşen analizi ile elde edilen faktörler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile üç grup arasında karşılaştırılmıştır. Global faktör de dahil olmak üzere, faktörlerin hiçbirinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Faktörlerin gruplar arasında ANOVA ile karşılaştırılması sonucunda elde edilen veriler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Temel bileşen analizi (principal component analysis) ile elde edilen faktörler ve bu faktörlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk Hastaları (s=24)	Sağlıklı Kardeşler (s=16)	Sağlıklı Kontroller (s=24)	İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
Global Faktör (ort ± ss)	-0,285 ± 1,202	-0,003 ± 0,885	0,260 ± 0,800	F=1,65, df= 2, p= 0,20
Sözel Öğrenme ve Bellek (ort ± ss)	-0,183 ± 1,197	-0,234 ± 0,770	0,339 ± 0,849	F=2,32, df= 2, p= 0,10
Görsel Bellek (ort ± ss)	1,154 ± 0,461	1,037 ± 0,377	1,038 ± 0,351	F= 0,62, df= 2, p= 0,53
Problem Çözme (ort ± ss)	1,078 ± 0,477	0,824 ± 0,569	0,846 ± 0,254	F= 2,29, df= 2, p= 0,10
İşleme Hızı (ort ± ss)	-0,013 ± 1,046	0,076 ± 0,895	-0,037 ± 1,055	F= 0,06, df= 2, p= 0,93
İşleyen Bellek (ort ± ss)	0,173 ± 1,047	0,271 ± 0,827	-0,354 ± 0,990	F= 2,58, df= 2, p= 0,08

ort= ortalama, ss= standart sapma

4.3. Beyin Görüntüleme Bulguları

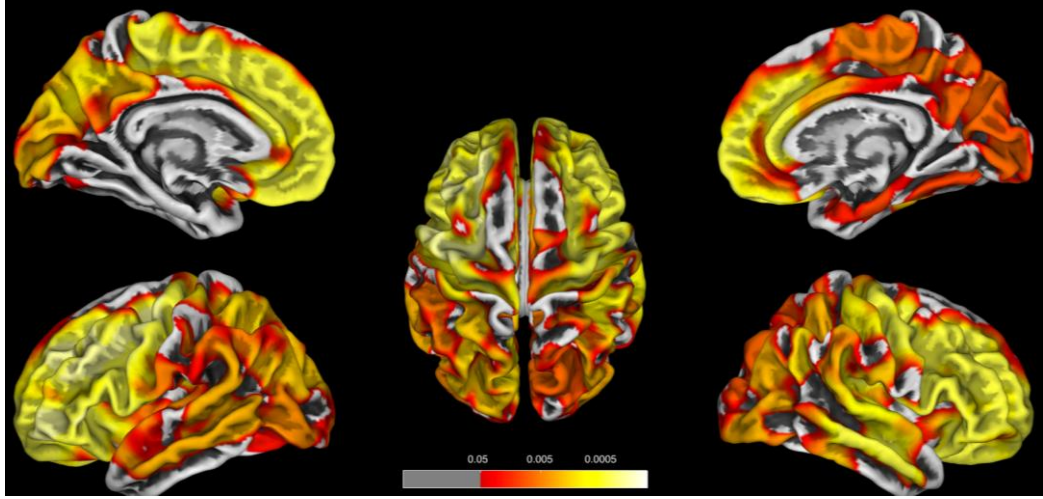
Computational Anatomy Toolbox (CAT12; Jena University Hospital, Departments of Psychiatry and Neurology; <http://www.neuro.uni-jena.de/cat>) programı ile araştırma grupları beyin-omurilik sıvısı (BOS) mutlak hacmi, gri madde mutlak hacmi, beyaz madde mutlak hacmi, toplam intrakranial hacim ve kortikal kalınlık açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında yalnızca kortikal kalınlıkta anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (F= 4,34, df=2, p= 0,017). Bonferroni post-hoc analizi ile hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir (p= 0,014). Beyin değişkenlerine ilişkin veriler ve ANOVA testinin sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hacim ve kortikal kalınlığa ilişkin yapısal beyin değişkenlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

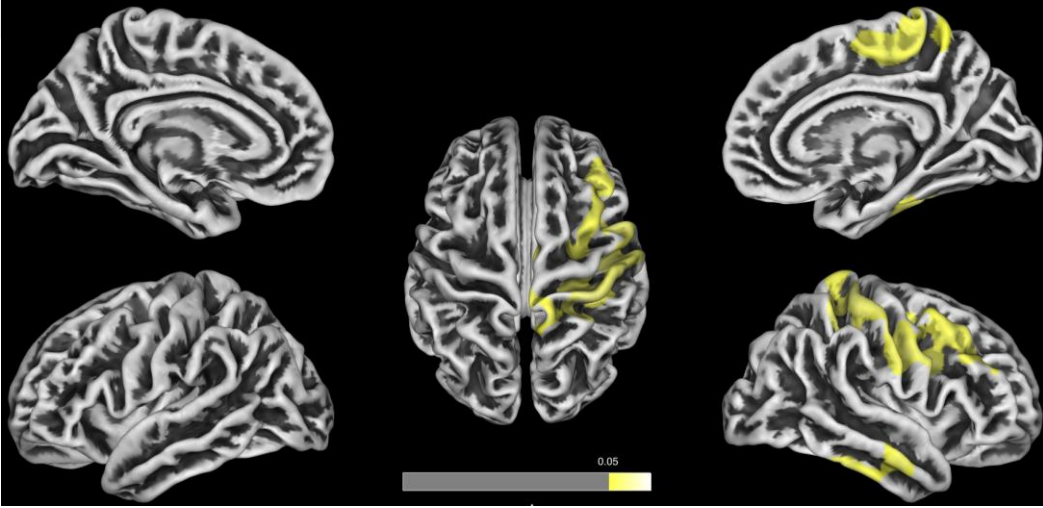
	Bipolar Bozukluk Hastaları (s=24)	Sağlıklı Kardeşler (s=16)	Sağlıklı Kontroller (s=24)	İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) Mutlak Hacmi (cm ³) (ort ± ss)	2,460 ± 0,132	2,394 ± 0,091	2,383 ± 0,106	F= 3,057, df= 2, P= 0,054
Gri Madde Mutlak Hacmi (cm ³) (ort ± ss)	601,875 ± 60,378	622,687 ± 52,039	613,041 ± 60,937	F= 0,622, df= 2, p= 0,540
Beyaz Madde Mutlak Hacmi (cm ³) (ort ± ss)	474,750 ± 55,029	501,937 ± 58,826	480,541 ± 51,545	F= 1,250, df= 2, p= 0,294
Toplam İntrakranial Hacim (cm ³) (ort ± ss)	1380,250 ± 144,900	1378,937 ± 126,183	1343,250 ± 150,684	F= 0,490, df= 2, p= 0,615
Kortikal Kalınlık (mm) (ort ± ss)	2,615 ± 0,123	2,662 ± 0,079	2,708 ± 0,111	F= 4,340, df= 2, p= 0,017

ort= ortalama, ss= standart sapma

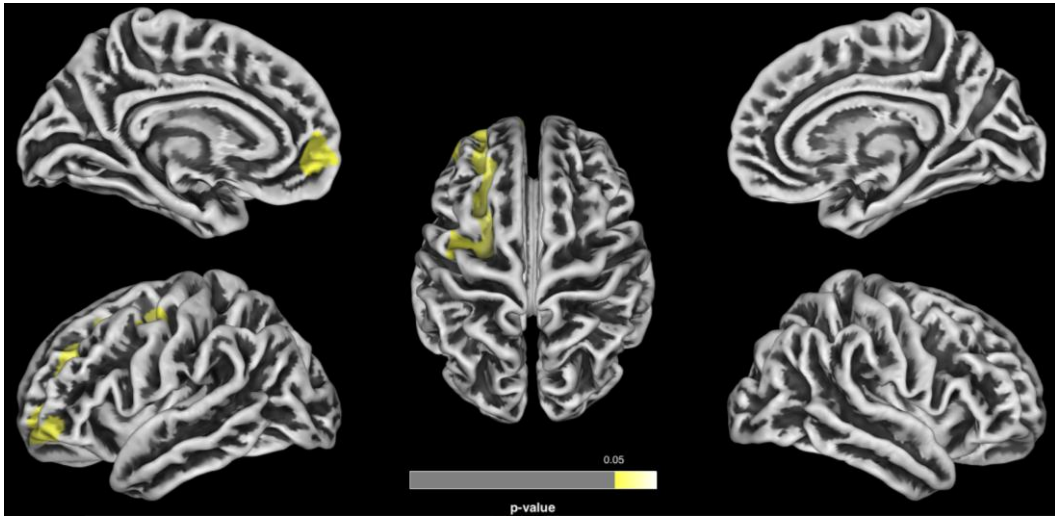
SPM 12 üzerinden çalışan Computational Anatomy Toolbox (CAT12; Jena University Hospital, Departments of Psychiatry and Neurology; <http://www.neuro.uni-jena.de/cat>) programı ile Desikan-Killiany DK40 Atlas'da yer alan 72 ilgi alanı ANOVA ile üç grup arasında kortikal kalınlık açısından karşılaştırılmış ve ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olan bölgelerin koordinatları belirlenmiştir. Bu ilgi alanlarının isimleri, bulundukları hemisfer, koordinatları, küme boyutu, hangi iki grubun karşılaştırılması sonucu anlamlı bir fark bulunduğu ve p değerleri Tablo 8'de sunulmuştur. Bu ilgi alanlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 9'da sunulmuştur. Sonuçların anlamlılık karşılaştırmaları threshold free cluster enhancement ile tahmin edilerek hesaplanmıştır. Minimum istatistiksel anlamlılık her bir istatistiksel karşılaştırmada family-wise error (FWE) düzeltmesi için $p < 0.05$ olarak rapor edilmiştir. Merkezi yüzeye yerleştirilen istatistiksel açıdan anlamlı kortikal kalınlık haritaları sağlıklı > hasta karşılaştırması için Şekil 1'de, sağlıklı > kardeş karşılaştırması için Şekil 2'de ve kardeş > hasta karşılaştırması için Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 1. Merkezi yüzeye yerleştirilen istatistiksel açıdan anlamlı kortikal kalınlık haritası: Sağlıklı > Hasta



Şekil 2. Merkezi yüzeye yerleştirilen istatistiksel açıdan anlamlı kortikal kalınlık haritası: Sağlıklı > Kardeş



Şekil 3. Merkezi yüzeye yerleştirilen istatistiksel açıdan anlamlı kortikal kalınlık haritası: Kardeş > Hasta

Tablo 8. Grupların ANOVA ile kortikal kalınlık açısından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunan bölgelere ilişkin veriler

	Küme Boyutu (Voksel Sayısı)	MNI x, y, z (mm)	p değeri (FWE d.)	Hemisfer	İlgi Alanı
Sağlıklı > Hasta	22732	-45, 3, 27	0,0002	Sol	Superior frontal girus
	22912	40, 39, 27	0,0004	Sağ	Presantral girus
Sağlıklı > Kardeş	3308	48, 7, 28	0,0382	Sağ	Postsantral girus
	584	41, -24, -22	0,0394	Sağ	Inferior temporal girus
Kardeş > Hasta	1053	-26, 13, 44	0,0382	Sol	Rostral middle frontal girus
	128	-10, 52, 0	0,0468	Sol	Medial orbitofrontal korteks

MNI= Montreal Neurological Institute, FWED= family-wise error düzeltmesi

Tablo 9. Grupların ANOVA ile kortikal kalınlık açısından karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunan ilgi alanlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Hemisfer	Bipolar Bozukluk Hastaları (s=24)	Sağlıklı Kardeşler (s=16)	Sağlıklı Kontroller (s=24)
Superior frontal girus (mm) (ort $\pm$ ss)	Sol	2,770 $\pm$ 0,129	2,864 $\pm$ 0,158	2,919 $\pm$ 0,169
Presantral girus (mm) (ort $\pm$ ss)	Sağ	2,544 $\pm$ 0,130	2,612 $\pm$ 0,136	2,690 $\pm$ 0,146
Postsantral girus (mm) (ort $\pm$ ss)	Sağ	2,179 $\pm$ 0,135	2,175 $\pm$ 0,123	2,278 $\pm$ 0,107
Inferior temporal girus (mm) (ort $\pm$ ss)	Sağ	2,812 $\pm$ 0,114	2,761 $\pm$ 0,168	2,883 $\pm$ 0,209
Rostral middle frontal girus (mm) (ort $\pm$ ss)	Sol	2,489 $\pm$ 0,149	2,607 $\pm$ 0,153	2,690 $\pm$ 0,145
Medial orbitofrontal korteks (mm) (ort $\pm$ ss)	Sol	2,418 $\pm$ 0,128	2,523 $\pm$ 0,104	2,584 $\pm$ 0,155

ort= ortalama, ss= standart sapma

4.3.1. Nörobilişsel Testler, Sosyal Biliş Testleri ve Kortikal Kalınlık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Araştırmada yer alan grupların nörobilişsel ve sosyal bilişsel test puanları ile beyinde kortikal kalınlık açısından anlamlı bir ilişki bulunan ilgi alanları arasındaki ilişki her bir grup için ayrı ayrı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Her bir grup için yapılan korelasyon analizlerinin tablolarda (Tablo 10, Tablo 11 ve Tablo 12) sunulan sonuçlarında, p değerleri düzeltilmemiş haliyle verilmiştir. Beyin bölgeleri ve test puanları arasındaki korelasyon BB hastaları için Tablo 10’da, sağlıklı kardeşler için Tablo 11’de, sağlıklı kontroller için Tablo 12’de sunulmuştur. Buna ek olarak üç grup için de Bonferroni post-hoc analizi yapılmış, korelasyon analizlerinde istatistiksel açıdan anlamlılık sınır değeri dört farklı

test puanı ve dört farklı ilgi alanı arasındaki ilişkinin incelenmesi sebebiyle $p=0,05/16=0,003125$ alınmıştır. Post-hoc analizlerinden sonra sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlılıklarını yitirmiştir.

Tablo 10. BB grubunda, sağlıklı kontroller ve sağlıklı kardeşlere kıyasla kortikal kalınlık açısından anlamlı bir farklılık bulunan bölgeler ile gruplar arasında anlamlı olarak farklılaşan nörobiliş ve sosyal biliş test puanlarının korelasyonları

		Sol Superior Frontal Girus	Sağ Presantral Girus	Sol Rostral Middle Frontal Girus	Sol Medial Orbito Frontal Korteks
Görsel Kopyalama Testi	r	-0,032	0,018	-0,137	0,189
Anlık Hatırlama	p	0,883	0,934	0,524	0,376
Görsel Kopyalama Testi	r	0,175	0,037	0,013	0,216
Gecikmiş Hatırlama	p	0,414	0,864	0,953	0,311
İma Testi	r	0,308	0,270	0,129	0,249
	p	0,144	0,203	0,548	0,241
Gözlerden Zihin Okuma Testi	r	-0,135	-0,275	-0,059	-0,332
	p	0,529	0,193	0,785	0,113

r= korelasyon katsayısı, p= düzeltilmemiş p değeri, (*) $p<0,05$, (**) $p<0,01$

Bonferroni düzeltmesinden sonra anlamlılık değeri $p<0,003$ olarak alınmıştır.

Tablo 11. Sağlıklı kardeş grubunda, BB hasta grubu ve sağlıklı kontrollere kıyasla kortikal kalınlık açısından anlamlı bir farklılık bulunan bölgeler ile gruplar arasında anlamlı olarak farklılaşan nörobiliş ve sosyal biliş test puanlarının korelasyonları

		Sağ Postsantral Girus	Sağ Inferior Temporal Girus	Sol Rostral Middle Frontal Girus	Sol Medial Orbito Frontal Korteks
Görsel Kopyalama Testi	r	0,004	0,290	-0,110	-0,005
Anlık Hatırlama	p	0,988	0,295	0,696	0,986
Görsel Kopyalama Testi Gecikmiş Hatırlama	r	-0,341	-0,268	-0,294	-0,486
	p	0,196	0,315	0,269	0,056
İma Testi	r	-0,511*	-0,116	-0,092	-0,520*
	p	0,043	0,668	0,735	0,039
Gözlerden Zihin Okuma Testi	r	-0,002	-0,093	0,313	-0,123
	p	0,995	0,731	0,238	0,651

r= korelasyon katsayısı, p= düzeltilmemiş p değeri, (*) p<0,05, (**) p<0,01

Bonferroni düzeltmesinden sonra anlamlılık değeri p<0,003 olarak alınmıştır.

Tablo 12. BB hastaları ve sağlıklı kardeşler arasında kortikal kalınlık açısından anlamlı bir farklılık bulunan bölgeler ile BB grubunun kontrollerden anlamlı olarak farklılaştığı nörobiliş ve sosyal biliş test puanlarının korelasyonları

		Sol Superior Frontal Girus	Sağ Presantral Girus	Sağ Postsantral Girus	Sağ Inferior Temporal Girus
Görsel Kopyalama Testi	r	-0,341	0,143	0,366	0,316
Anlık Hatırlama	p	0,232	0,625	0,199	0,271
Görsel Kopyalama Testi Gecikmiş Hatırlama	r	-0,420	0,070	0,424	0,242
	p	0,134	0,813	0,131	0,404

İma Testi	r	-0,272	-0,279	-0,408*	0,056
	p	0,198	0,186	0,048	0,796
Gözlerden Zihin Okuma Testi	r	-0,100	0,018	0,188	-0,301
	p	0,643	0,932	0,379	0,153

r= korelasyon katsayısı, p= düzeltilmemiş p değeri, (*) $p<0,05$, (**) $p<0,01$

Bonferroni düzeltmesinden sonra anlamlılık değeri $p<0,003$ olarak alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yapısal manyetik rezonans görüntüleme ve nöropsikolojik değerlendirmeler aracılığıyla; ötimik dönemde olan BB tip I tanılı hastalar, sağlıklı kardeşler ve sağlıklı kontroller arasında yapısal beyin görüntüleme özellikleri ile nörobilişsel ve sosyal bilişsel işlevlerdeki farklılıkların incelenmesi amaçlanmıştır. Beyin yapısal özellikleri ve bilişsel işlevler açısından BB hastalarında her iki değerlendirme alanında da sağlıklı kontrollere göre bozulmalar görüleceği, sağlıklı kardeşlerin ise bu iki alanda hastalara benzer, sağlıklılardan farklı özellikler göstereceği varsayılmıştır. Sonuçlar, BB grubunun görsel bellek ve zihinsel durum çözümlemesi alanlarındaki puanlarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğuna, sağlıklı kardeş grubunun ise yalnızca zihinsel durumla ilgili akıl yürütme alanında sağlıklı kontrollerden daha başarısız olduğuna işaret etmiştir. Her ne kadar sağlıklı kardeşler ile sağlıklı kontroller arasında nörobilişsel testler açısından anlamlı bir fark bulunmasa da; kardeş grubunun RİSÖT (öğrenme, uzamış bellek ve doğru tanıma) İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, WKET (kategori sayısı ve perseveratif hata sayısı), Görsel Kopyalama Testi (anlık ve gecikmiş hatırlama) ve Gözlerden Zihin Okuma Testi'nde hastalarla sağlıklılar arasında yer aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, korteks kalınlığındaki farkların incelendiği ikili grup karşılaştırmalarında (sağlıklı>hasta, sağlıklı>kardeş, kardeş>hasta) her bir karşılaştırmının sonucunda farklı beyin bölgelerinin etkilendiği saptanmıştır. Gruplar arasında kortikal kalınlık ölçümü açısından farklılık bulunan ilgi alanları ile yine grupların birbirinden farklılaştığı bilişsel testler arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5.1. Nörobilişsel Testlerin BB Hastaları, Sağlıklı Kardeşler ve Sağlıklı Kontroller Arasında Karşılaştırılması

Nörobilişsel testlerden yalnızca Görsel Kopyalama Testi'nde (anlık ve gecikmiş hatırlama) BB hastalarının sağlıklı kontrollerden daha düşük puan aldığı bulunmuş, bu test için sağlıklı kardeşler ile diğer iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte üç grup arasında Sayı Sembol Testi puanları açısından da anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. İkili grup karşılaştırmaları anlamlı bir sonuç vermese de; sağlıklı kardeşlerin BB hastalarına benzer, sağlıklı kontrollerden farklı puan ortalamasına sahip olduğu bulunmuştur. Görsel Kopyalama Testi ve Sayı Sembol Testi dışında hiçbir nörobilişsel test açısından üç grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

BB’de nörobilişin birçok alanında bozulmalar olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Torres ve ark., 2007). Literatürde BB hastalarının bilişsel esneklik (Martino ve ark., 2011b), tepki ketleme (Sanchez-Morla ve ark., 2009; Martinez-Aran ve ark., 2009), set-değiştirme (Martinez-Aran ve ark., 2009), görsel dikkat (Santos ve ark., 2014), dikkat (Martino ve ark., 2011a), sözel öğrenme ve bellek (Kulkarni ve ark., 2010), görsel bellek (Ryan ve ark., 2013), işleyen bellek (Martino ve ark., 2014), işleme hızı (Ryan ve ark., 2013; Santos ve ark., 2014) ve sözel akıcılıkta (Martinez-Aran ve ark., 2009; Torrent ve ark., 2011) sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük puanlar aldığı belirtilmiştir. Diğer bir yandan bilişsel esneklik (Torrent ve ark., 2006), tepki ketleme (Torrent ve ark., 2011), dikkat (Martino ve ark., 2011b), sözel öğrenme ve bellek (Civil Arslan ve ark., 2014), işleyen bellek (Santos ve ark., 2014) ve sözel akıcılıkta (Torrent ve ark., 2006) iki grup arasında anlamlı bir fark bulmayan çalışmalar da mevcuttur.

Bu çalışmada aynı zamanda Sayı Sembol Testi için üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmuş fakat Bonferroni post-hoc analizi ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı bir sonuç vermemiştir. Sayı Sembol Testi’nin Fears ve arkadaşlarının (2014) yaptığı genetik çalışmada hem BB ile ilişkili olduğu hem de kalıtsal olduğu bulunmuştur. Bu yüzden gelecekte birinci derece akrabalar ile yapılacak olan çalışmalarda daha detaylı incelenmesi önem taşımaktadır. Mevcut çalışmanın örneklem sayısının gruplar arasındaki nörobilişsel farkları ortaya çıkaracak güçte olmayabileceğini düşünülmektedir. Sağlıklı kontroller ile BB hasta grubunun yetileri arasında farklılık bulunmaması, BB’nin heterojen bir yapıya sahip olması ve yalnızca bir alt grubunun tutarlı bir şekilde ve bilişin hemen her alanında bozulma ile ilişkilendirilmesiyle de açıklanabilir (Bora ve ark., 2016). Buna ek olarak, hastaların katı ötimi kriterlerine göre seçilmesi, komorbid bir rahatsızlıklarının olmaması ve hastalık seyirlerinin iyi olması da bu bulguyu açıklayabilir.

Çalışmanın hipotezinin aksine sağlıklı kardeşler nörobilişsel değerlendirmenin hiçbir alanında sağlıklı kontrollerden farklılaşmamışlardır. Bugüne dek yapılan çalışmalarda ise BB hastalarının sağlıklı kardeşlerinin nörobilişsel özelliklerine dair çelişkili sonuçlar sunulmuştur. Bu grubun sağlıklı bireylere kıyasla sözel bellek (Keri ve ark., 2001), sözel öğrenme ve bellek (Keri ve ark., 2001; Kulkarni ve ark., 2010; Nehra ve ark., 2014), görsel öğrenme ve bellek (Kulkarni ve ark., 2010), problem çözme (Doyle ve ark., 2009; Trivedi ve ark., 2008) ve yürütücü işlevleri (Doyle ve ark., 2009) kapsayan alanlarda daha düşük puanlar aldığına dair

bulgular yayımlanmıştır. Bu bulguların aksine, sağlıklı kardeşlerin birçok nörobilişsel yetilerde sağlıklı kontrollerden farklılaşmadığına işaret eden çalışmalar da vardır. Bu çalışmalar; işleme hızı (Doyle ve ark., 2009; Kulkarni ve ark., 2010; Nehra ve ark., 2014), sözel öğrenme ve bellek (Doyle ve ark., 2009), görsel öğrenme ve bellek (Doyle ve ark., 2009; Nehra ve ark., 2014), problem çözme (Kulkarni ve ark., 2010; Li ve ark., 2015; Nehra ve ark., 2014), işleyen bellek (Doyle ve ark., 2009; Keri ve ark., 2001), sözel akıcılık (Keri ve ark., 2001), ve yürütücü işlevleri (Kulkarni ve ark., 2010) kapsamaktadır. Mevcut çalışmadaki katılımcı sayısı bilişsel yetiler açısından grupları birbirinden ayıracak güçte olmayabilir. Bir diğer neden ise katılımcıların yaş ortalamalarının riskli eşiği geçmiş olması olabilir. Bununla birlikte, BB hastaları gibi, onların birinci derece akrabalarının da nörobilişsel özellikler açısından heterojen bir grup olduğu gösterilmiştir (Russo ve ark., 2017). Bu çalışmada, yalnızca global olarak nörobilişsel hasara sahip BB hastalarının birinci derece akrabalarının bu gruptaki hastalara benzer bir performans sergilediği bulunmuştur. BB'nin kendisinin heterojen bir grup olduğu ve bu hastalık grubunun yalnızca bir alt grubunun nörobilişsel yetilerinin global olarak etkilenmiş olduğu düşünülecek olursa, mevcut çalışmadaki akraba grubunun arasında bu alt grubun akrabalarının azınlıkta olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

5.2. Sosyal Biliş Testlerinin BB Hastaları, Sağlıklı Kardeşler ve Sağlıklı Kontroller Arasında Karşılaştırılması

Sosyal biliş testlerinden RMET için sağlıklı kontrol grubunun puanlarının BB grubunun aldığı puanlardan anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilirken, İma Testi için iki grup arasında bir fark bulunmamıştır. İma Testi ile ilgili bu bulgu literatürdeki bazı araştırmaların sonucu ile uyumludur (Duman, 2014; Ioannidi ve ark., 2013). Bunun aksine, İma Testi puanları açısından sağlıklı bireyler ile hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulan çalışmalar da mevcuttur (Bora ve ark., 2005; Sakarya, 2012). Bugüne kadar Gözlerden Zihin Okuma Testi ile sağlıklı kontrolleri ve ötimik BBI hastalarını karşılaştıran ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulan çalışmalar mevcuttur (Budak, 2011; Martino ve ark., 2011). Diğer bir yandan, bu iki grup arasında aynı zihinsel durum çözümlemesi testi kullanılarak yapılan karşılaştırmalarda bir farklılık bulmayan çalışmalar da vardır (Barrera ve ark., 2013; Caletti ve ark., 2013; Duman, 2014; Ibanez ve ark., 2012; Purcell ve ark., 2013; Robinson, 2010; Shamay-Tsoory ve ark., 2009). Bipolar bozuklukta sosyal biliş alanına ilişkin bulgular

çelişkilidir ve henüz bu alandaki bozulmaların doğası aydınlatılamamıştır. Mevcut çalışmada olduğu gibi, geçmiş çalışmalarda da örneklem sayısı kısıtlıdır. Buna ek olarak, test edilen BB hasta grubunun homojenliği (ötimi kriterleri, komobidite, v.b) tartışmalıdır. İleriki çalışmalarda sosyal bilişin davranışsal testler ile ölçülmesinin yanı sıra; hem işlevsel hem de yapısal manyetik görüntüleme teknikleri ile aynı anda değerlendirilmesi, bu alanın nörobiyolojisi ile ilgili daha güvenilir bilgi üretilmesini sağlayacaktır.

Çalışmanın hipotezinin aksine yalnızca İma Testi puanları açısından sağlıklı kardeşler ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla BBI hastalarını, sağlıklı kontrolleri ve sağlıklı kardeşleri bu iki sosyal biliş testi ile değerlendiren başka bir çalışma mevcut değildir. Literatürdeki birçok çalışma karışık akraba gruplarını içermektedir. Bu çalışmaların çoğunluğu karışık akraba grupları ile sağlıklı bireyler arasında İma Testi (Duman, 2014; Santos ve ark., 2017) ve Gözlerden Zihin Okuma Testi (Duman, 2014; Reynolds ve ark., 2014) açısından bir fark bulmazken, yalnızca bir çalışma akraba grubunun İma Testi puanlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuştur (Yücel ve ark., 2016). Çalışmanın sonuçları değerlendirilirken örneklem boyutunun sınırlı olduğu ve kardeşlerin yaş ortalamasının hastalık için riskli dönemin üzerinde olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Akraba gruplarında zihin kuramı ile ilişkili bozulmalar anlamlı olsa da etki boyutları küçüktür (Bora ve Özerdem, 2017). Bozulmaların doğasının daha iyi anlaşılabilmesi için örneklemin büyük olmasına, akraba grubunun homojen olmasına, nörobilişsel yetiler ile sosyal bilişsel yetilerin arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına ve son olarak birden fazla modalite ile çalışılmasına ihtiyaç vardır.

5.3. BB Hastaları, Sağlıklı Kardeşler ve Sağlıklı Kontrollerin Kortikal Kalınlık Açısından Karşılaştırılması

Bugüne kadar yapılan çalışmalar arasında en büyük örnekleme sahip olan ENIGMA (The Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis) BB Çalışma Grubu'na ait yayında (Hibar ve ark., 2017) 1837 BBI hastası ve 2582 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve BB hastalarında kortikal incelmenin en yaygın olarak sol rostral middle frontal korteks, sol fusiform girus ve sol pars operkularis bölgelerinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bölgelerin yanı sıra; sol superior frontal girus ve sağ presantral girusta da hastaların korteks kalınlıklarının sağlıklı bireylerden anlamlı bir şekilde farklılaştığı rapor edilmiştir. Bu meta-analiz sonuçlarının, sağlıklı kontrollerin BB hasta grubu ile kortikal kalınlık ölçümleri

açısından karşılaştırılması sonucu, sağlıklı katılımcıların korteks kalınlığının sol superior frontal girus ve sağ presantral girusta hastalara kıyasla daha fazla olduğunu bulduğu mevcut çalışmanın sonuçları ile örtüştüğü saptanmıştır. BB hastalarında superior frontal bölgede kortikal kalınlığın azaldığına ilişkin bir kanıt da Bansal ve arkadaşlarının (2013) hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı ve BB’de her iki hemisferde de superior frontal bölgede korteksin daha ince olduğunu gösterdikleri çalışmadan gelmiştir. Bununla birlikte, Fears ve arkadaşlarının (2014) BB’nin çok sistemli bileşen fenotiplerini inceledikleri genetik çalışmada da superior frontal bölgenin BBI ile ilişkili bir bölge olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada sağlıklı kontrollerin sağlıklı kardeşlere kıyasla sağ inferior temporal girus ve sağ postsantral girus ilgi alanlarında korteks kalınlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yine Hibar ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan güncel meta-analiz çalışmasında, sağ inferior temporal girusta hastaların ve sağlıklı bireylerin korteks kalınlıklarının farklı olduğu saptanmıştır. Bu bulgunun, çalışmanın hipotezlerinden biri olan, sağlıklı kardeşlerin beyin yapısal özelliklerindeki değişikliklerin hastalarinkine benzer olduğu, varsayımını destekler nitelikte kanıt sunduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, yine Fears ve arkadaşlarının (2014) BB’nin çok sistemli bileşen fenotiplerini inceledikleri araştırmada postsantral bölgenin BB için kalıtsal olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada bu bölgeye ek olarak inferior temporal bölgenin hem kalıtsal hem de BBI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fears ve ark., 2014). Rimol ve arkadaşlarının (2010) BBI hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında da, gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ulaşmasa da hasta grubunda sağ inferior temporal bölgede kortikal kalınlığın sağlıklılara kıyasla daha az olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada olduğu gibi, kortikal yüzey tabanlı analiz yöntemini kullanarak BB hastalarını ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir diğer çalışmada (Lyoo ve ark., 2006) da hastaların korteks kalınlıklarının sağlıklı bireylere kıyasla postsantral bölgede her iki hemisfer de daha ince olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, mevcut çalışmada elde edilen, sağlıklı kardeşlerin sağlıklı kontrollere kıyasla sağ postsantral bölgede korteks kalınlığının daha ince olduğu bulgusunu destekler niteliktedir. Bir diğer deyişle, bu çalışmaya dahil edilen sağlıklı kardeşlerin beyin görüntüleme özelliklerinin BB hastalarinkine benzer olduğu gösterilmiştir. Diğer bir yandan, Hulshoff Pol ve arkadaşlarının (2012) BBI tanılı hastaları, şizofreni hastalarını ve sağlıklı kontrolleri kapsayan çalışmalarında, sağ postsantral bölgelerde sağlıklı katılımcılara kıyasla hasta gruplarında artmış kortikal kalınlık bulgusu saptanmıştır. Mevcut çalışma ile çelişen sonuçlara işaret eden bu çalışmada, şu anki çalışmadan farklı

olarak MRG çekimleri 1,5 Tesla MR ile yapılmış, beyin görüntüleme analizleri için CBRAIN aracılığı ile çalışan CIVET kullanılmış ve p değerlerine Bonferroni düzeltilmesi uygulanmıştır. Bu çelişkili sonucun başka bir açıklaması da yukarıda bahsedilen çalışmaya alınan 62 katılımcıdan 46'sının lityum tedavisi alıyor olmasıyla açıklanabilir. Lityumun gri cevher üzerindeki nörotrofik etkisi, lityum tedavisi alan bireylerdeki artmış kortikal kalınlık bulgularını açıklayabilir (Hibar ve ark., 2017). Kortikal kalınlık üzerinde genetik ve çevresel etkileri inceleyen, ikizlerle yapılan çalışmada, BB'ye özgü çevresel faktörlerin sağlıklı akrabalarda sağ inferior frontal girus bölgesindeki kortikal incelmeyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bootsman ve ark., 2015).

Son olarak, sağlıklı kardeşler ve BB hasta grubu korteks kalınlığı açısından karşılaştırılmış ve sağlıklı kardeşlerin hastalara kıyasla sol rostral middle frontal girus ve sol medial orbitofrontal korteks alanlarında korteks kalınlığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu ilgi alanları aynı zamanda Hibar ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan meta-analizde incelenmiş ve BB hastalarının korteks kalınlığının sağlıklı bireylere kıyasla daha ince olduğu rapor edilmiştir. Sol rostral middle frontal girus ve sol medial orbitofrontal kortekste kortikal kalınlık ölçümlerinin ortalamalarına bakıldığında, bu bulgu mevcut çalışmadaki sağlıklı kardeş grubunun beyin yapısal özelliklerinin BB hastalarından farklı, sağlıklı kontrollere benzer olduğuna işaret etmiştir. Bu veri araştırmanın, sağlıklı kardeşlerin beyin yapısal özelliklerindeki değişikliklerin sağlıklı kontrollerden farklı olacağı hipotezinin aksi yönünde bir kanıt sağlar niteliktedir. Bu bulgunun en önemli nedenlerinden biri çalışmanın örneklem sayısının küçük olması olabilir. Bir diğer neden ise sağlıklı kardeşlerin yaş ortalamasının hastalık için riskli olabilecek yaş eşiğini geçmesi olarak düşünülebilir. Bu durumda kardeş grubuna ait bu bulgular BB için riske değil; direnç ilişkili biyobelirteçlerin belirlenmesine olanak sağlayabilir. Diğer bir yandan, rostral middle frontal bölgenin hem BBI ile ilişkili hem de BBI için kalıtsal olduğu yönünde bulgular sunulmuştur (Fears, 2014). Bu yüzden bu bölgenin ileriki çalışmalarda daha büyük bir örneklemle incelenmesi önem taşımaktadır.

Gruplar arasında kortikal kalınlık ölçümü açısından farklılık bulunan ilgi alanları ile yine grupların birbirinden farklılaştığı bilişsel testler arasındaki ilişkinin her üç grubun kendi içerisinde değerlendirilip, anlamlı bulunmamış olması örneklem sayısının düşük olmasından dolayı Tip II hata olasılığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ötimik BBI hastalarının puanlarının görsel bellek ve zihinsel durum çözümü ölçümlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Görsel bellek dışında hastaların ve sağlıklı kontrollerin nörobilişsel işlevleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durumda BB hasta grubunun nörobilişsel ve sosyal bilişsel işlevler açısından sağlıklı kontrollerden farklılaşacağı hipotezinin yalnızca bir kısmı doğrulanmıştır. Bununla birlikte, sağlıklı kardeşler ile sağlıklı kontroller arasında nörobilişsel işlevler açısından bir fark saptanmamıştır. Sosyal biliş alanında ise sağlıklı kardeşlerin yalnızca zihinsel durumla ilgili akıl yürütmeye sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük puanlara sahip oldukları gösterilmiştir. Bu bulgu araştırmanın varsayımının bir kısmı ile aynı doğrultudadır. Elde edilen sonuçların en önemli sebeplerinden biri örneklem büyüklüğünün yeterli sayıya ulaşmaması ve sağlıklı kardeşlerin riskli yaş eşiğini geçmiş olmaları olabilir.

Çalışma gruplarının kortikal kalınlık ölçümleri açısından karşılaştırılmasının sonucunda sol superior frontal girus ve sağ presantral girus korteks kalınlığının hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha az; sağ inferior temporal girus ve sağ postsantral girus korteks kalınlığının sağlıklı kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre daha az; sol rostral middle frontal girus ve sol medial orbitofrontal korteks kalınlığının sağlıklı kardeşlerde hastalara kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulguların araştırmanın varsayımı destekler nitelikte olduğu söylenebilir. BB için sol superior frontal girus, sağ presantral girus, sağ inferior temporal girus ve sağ postsantral girus hastalığa özgü biyobelirteç veya risk ile; sol rostral middle frontal girus ve sol medial orbitofrontal korteks alanları daha çok direnç ile ilişkilendirilebilir.

İleriki çalışmalarda gruplar arasındaki bilişsel farkları saptayabilecek nitelikte büyük örneklemeler ile hastalığın seyrinin değerlendirilebileceği boylamsal desenli çalışmaların dizayn edilmesi önem taşımaktadır. Hastaların çalışma esnasında almakta oldukları tedavilerin yanı sıra, kümülatif ilaç dozunun etkileri de hem bilişsel işlevler hem de beyin yapısal özellikleri üzerinde incelenmelidir. Hastalık için risk taşıyan gruplar ile yapılacak olan çalışmalarda, hedef bilişsel değerlendirme alanı ve beyinde ilgi alanları seçilirken çok sistemli bileşen fenotiplerini inceleyen genetik çalışmaların sonuçlarının dikkate alınmasında fayda olabilir.

7. KAYNAKLAR

Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Yüksek Lisans Tezi 1995.

Akdemir A, Dönbak Örsel S, Dağ İ, Türkçapar, MH ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996;4(4): 251-59.

Anil AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakçı E, ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol, 2003;17(2): 159-69.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. Psychol Med, 2008;38: 771-785.

Bansal R, Hao X, Liu F, Xu D, Liu J, Peterson BS. The effects of changing water content, relaxation times, and tissue contrast on tissue segmentation and measures of cortical anatomy in MR images. Magn Reson Imaging, 2013;31: 1709-30.

Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism and normal sex differences. J Autism Dev Disord, 2004;34: 163-175.

Baron-Cohen S, Leslie A. M, Frith U. Does the autistic child have a 'Theory of Mind'? Cognition, 1985;21: 37-46.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y. The reading the mind in the eyes" test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. J. Child. Psychol. Psychiatry, 2001;42: 241-251.

Barrera A, Vázquez G, Tannenhau L, Lolich M ve ark. Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.), 2013; 6(2): 67-74.

Baştuğ, G. Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R)'nin Genel Bilgi, Sayı Dizisi, Aritmetik, Yargılama ve Benzerlikler Alt Ölçeklerinin Standardizasyonu: Ön Çalışma. (Yayımlanmamış Yüksek lisans Tezi) Ankara: Ankara Üniversitesi. 2000.

Beck AT. An Inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, 1961;1: 561-571.

Benton A. L. Differential behavioural effects in frontal lobe disease. Neuropsychologia, 1968;6: 53-60.

- Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C ve ark. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2009;66: 287–296.
- Bootsman F, Brouwer R.M, Schnack H.G, van Baal G.C ve ark. Genetic and environmental influences on cortical surface area and cortical thickness in bipolar disorder. *Psychol. Med*, 2015;45: 193–204.
- Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F ve ark. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005;112: 110–116.
- Bora E. ve Baysan L. Empati Ölçeği-Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerinde Psikometrik Özellikleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2009;19: 39-47.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C, Berk, M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2011;123: 165–174.
- Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of theory of mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med*, 2016;46: 253–64.
- Bora E. A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 2017;45: 121-128.
- Bora E, Ozerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(4): 293-300.
- Budak EA. Theory of mind and its relationship with clinical features and social functioning in remitted bipolar patients. Thesis. Istanbul. Bakırkoy Research and Training Hospital. 2011.
- Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M ve ark. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013;7: 661.
- Cardak, G.C. Executive Functions and Theory of Mind in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder. Pamukkale University, Denizli. 2013.
- Civil Arslan F, Tiryaki A, Ozkorumak E. A comparison of euthymic bipolar patients with unaffected first-degree relatives and healthy controls in terms of neuropsychological functions. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract*, 2014;18(3): 208–214.
- Couture SM, Granholm E L, Fish, S. C. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2011;125(2-3): 152-160.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1999.

- Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A ve ark. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychological medicine*, 2009;39: 1253-1263.
- Duman T. Theory of mind and executive functions in bipolar disorder patients and their first-degree relatives. Pamukkale University (Tez). 2014.
- Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schmierer P, Mohnke S ve ark. Hippocampal and frontolimbic function as intermediate phenotype for psychosis: Evidence from healthy relatives and a common risk variant in *caenalc*. *Biological psychiatry*, 2014;76: 466-475.
- Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser SY ve ark. Psychometric properties of WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF. *3P Dergisi*, 1999;7(2 Suppl.): 23-40.
- Fears SC, Service SK, Kremeyer B, Araya C ve ark. Multisystem component phenotypes of bipolar disorder for genetic investigations of extended pedigrees. *JAMA Psychiatry*, 2014;71: 375–387.
- First MB, Spitzer RI, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) Clinical Version. American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 1997.
- Fletcher PC, Happé F, Frith U, Baker SC ve ark. Other minds in the brain: a functional imaging study of theory of mind in story comprehension. *Cognition*, 1995;57: 109–128.
- Frangou, S. Brain structural and functional correlates of resilience to bipolar disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2012; 1-10.
- Frith CD, Corcoran R. Exploring ‘theory of mind’ in people with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 1996;26: 521–530.
- Frith U, Frith, CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2003;358(1431): 459–73.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*, 2013;381(9878): 1672-82.
- Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*, 2004;6: 171–182.
- Golden CJ. Stroop Color and Word Test. Stoelting, Chicago IL, 1978.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960;23: 56–62.
- Happe, F.G. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1994;24: 129–154.

Heaton R. The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odesa FL, 1981.

Hibar D P, Westlye L T, Doan N T, Jahanshad N ve ark. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol. Psychiatry*, 2018;23: 932–942.

Hulshoff PH, van Baal CM, Schnack HG ve ark. Overlapping and segregating structural brain abnormalities in twins with schizophrenia or bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2012;69: 349–359.

Ibanez A, Urquina H, Petroni A, Baez S ve ark. Neural processing of emotional facial and semantic expressions in euthymic bipolar disorder (BD) and its association with theory of mind (ToM). *PLoS ONE*, 2012;7: e46877.

Ioannidi N, Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Typaldou M ve ark. Empathy and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *European Psychiatry*, 2013;28 (Suppl. 1): 1262.

Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, Van Os J. Alterations in theory of mind inpatients with schizophrenia and nonpsychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2003; 108: 110-117.

Karadag F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2001;13: 107-114.

Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med*, 2001;31: 915–22.

Kieseppa T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J ve ark. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*, 2004;161: 1814-21.

Kim E, Jung Y-C, Ku J. Reduced activation in the mirror neuron system during a virtual social cognition task in euthymic bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009;33: 1409–1416.

Kulkarni, S., Jain, S., Janardhan Reddy, Y.C., Kumar, K.J., Kandavel, T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 2010;12: 647-656.

Lichtenstein P, Yip BH, Pawitan Y, Cannon TD ve ark. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 2009;373: 234-9.

Lyoo IK, Sung YH, Dager SR ve ark. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2006;8: 65–74.

- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB ve ark. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*, 2007;9: 114–125.
- Malhi GS, Lagopoulos J, Das P, Moss K ve ark. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*, 2008;10: 943–956.
- Mann-Wrobel M.C, Carreno JT, Dickinson, D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 2011;13: 334–342.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*, 2004;6: 224–232.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Ibanez A, Scapola M, Igoa A. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord*, 2014;167: 118–124.
- Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder. *J. Nerv. Ment. Dis*, 2011a;199(7): 459–464.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E ve ark. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, 2011b;189: 379–384.
- Martins-Junior FE, Sanvicente-Vieira B, Grassi-Oliveira R, Brietzke E. Social cognition and Theory of Mind: controversies and promises for understanding major psychiatric disorders. *Psychology & Neuroscience*, 2011;4(3): 347 – 351.
- Mathers CD, Fat DM, Boerma J. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization, 2008, 9241563710.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, ve ark. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2007;64: 543–552.
- Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, ve ark. The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am. J. Psychiatry*, 2013;170: 542–549.
- Nehra R, Grover S, Sharma S, Sharma A ve ark. Neuro-cognitive functioning in unaffected siblings of patients with bipolar disorder: Comparison with bipolar patients and healthy controls. *Indian journal of psychiatry*, 2014;56: 283.
- Newcombe F. *Missile Wounds of the Brain. A Study of Psychological Deficits*. London: Oxford University Press. 1969.

Ospina LH, Nitzburg GC, Shanahan M, ve ark. Social cognition moderates the relationship between neurocognition and community functioning in bipolar disorder. *J of Aff Dis*, 2018;235: 7-14.

Özerdem A, Yazıcı O, Tunca Z ve ark. Mood disorders study group, Psychiatric Association of Turkey. In: Tirpan K editor. Establishment of computerized registry program for bipolar illness in Turkey. *J Affect Disord*, 2004;73: 112-124.

Piguet C, Fodouliau L, Aubry J-M, Vuilleumier P, ve ark. Bipolar disorder: Functional neuroimaging markers in relatives. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2015; 284–296.

Premack, D., & Woodruff, G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioural and Brain Sciences*, 1978;1: 515–526.

Purcell AL, Phillips M, Gruber J. In your eyes: does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders*, 2013;151: 1113–1119.

Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J. Affect. Disord*. 2002;72(3): 209–226.

Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., Uher, R. 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: 28–38,

Rey A. L'examen Clinique en psychologie. Paris, Presse Universitaire de France, 1958.

Reynolds MT, Van Rheenen TE, Rossell SL. Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2014;219: 400–402.

Rimol LM, Hartberg CB, Nesvag R ve ark. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2010;68: 41–50.

Robinson L. Neuropsychological performance, emotion processing and psychosocial function in bipolar disorder. PhD thesis. Newcastle University. 2010 (<https://theses.ncl.ac.uk/dspace/handle/10443/1069>)

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U ve ark. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord*, 2006; 93(1-3):105–115.

Russo M, Van Rheenen TE, Shanahan M, et al. Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychol Med*, 2017;47(16): 2892–2905.

Ryan KA, Vederman AC, Kamali M, Marshall D, Weldon AL, McInnis MG, Langenecker SA. Emotion perception and executive functioning predict work status in euthymic bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 2013; 210(2): 472–478.

Sabbagh, M.A. Understanding the orbitofrontal contributions to theory of mind reasoning: implications for autism. *Brain and Cognition*, 2004;55: 209–219.

Sakarya A. Association of ToM deficits with insight and other cognitive functions among remitted schizophrenia and bipolar disorder patients. Thesis. Ankara University. 2012.

Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand*, 2012;125: 266–80.

Samame C. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: a state-of-the-art overview. *Psychiatry Res*, 2013; 210:1275–86.

Sanchez-Morla EM, Barabash A, Martinez-Vizcaino V, Tabares-Seisdedos R ve ark. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 2009;169: 220–228.

Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sanchez-Morla EM ve ark. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2014; 16(7): 722-31.

Santos JM, Pousa E, Soto E, Comes A ve ark. Theory of Mind in Euthymic Bipolar Patients and First-Degree Relatives. *J. Nerv. Ment. Dis*, 2017;205: 207-212.

Sarıçiçek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, Çavuşoğlu B ve ark. 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;1(186): 110-8.

Sepede G, De Berardis D, Campanella D, Perrucci MG, ve ark. Impaired sustained attention in euthymic bipolar disorder patients and non-affected relatives: an fMRI study. *Bipolar Disord*, 2012;14: 764–779.

Shamay-Tsoory S, Harari H, Szepsenwol O, Levkovitz Y. Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 2009;21: 59–67.

Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1998;10: 640–656.

Tager-Flusberg H, Sullivan K. A componential view of theory of mind: evidence from syndrome. *Cognition*, 2000;76: 59–90.

Tegin B. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Yayınlanmamış doktora tezi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara. 1980.

Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br. J. Psychiatry*, 2006;189: 254–259.

Torrent, Carla; Martinez-Arán, Anabel; Daban, Claire; Amann, Benedikt; Balanzá-Martínez, Vicente; del Mar Bonnín, Caterina; Vieta, Eduard. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr. Psychiatry*, 2011;52(6): 613–622.

Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.* 2007; 434: 17–26.

Torres JJ, deFreitas CM, Yatham LN. Cognition and functional outcome in bipolar disorder. In: Goldberg JF, Burdick KE eds. *Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2008; 217–234.

Trivedi JK, Goel D, Dhyan M, Sharma S. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2008;62: 190-196.

Tumaç A. Normal deneklerde, frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansla yaş ve eğitimin etkisi [Effects of age and education to performance in some frontal lobe tests in normal subjects]. İstanbul Üniversitesi Psikoloji Bölümü Yüksek Lisans Tezi 1997.

Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş-Dikeç, B. İz Sürme Testinin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2015;26(3): 189-96.

Ucok Demir N. Evaluation of social cognition in offspring of bipolar parents. Marmara University, İstanbul. 2014.

Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta analysis. *Neuroimage*, 2009;48(3): 564–84.

Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castela E. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*, 2012;14: 641–653.

Wechsler D. WAIS-R, Wechsler's Adult Intelligence Scale-Revised Wechsler D Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, The Psychological Corporation, 1987.

Yalın N, Sarıçiçek A, Hidiroğlu C, Zugman A ve ark. Cortical thickness and surface area as an endophenotype in bipolar disorder type I patients and their first-degree relatives. *NeuroImage: Clinical*, 2019;22: 101695. Advance online publication.

Yatham LN, Torres JJ, Malhi GS The International Society for Bipolar Disorders—Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*, 2010;12: 351–63.

Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E ve ark. Investigation of the reliability of the "reading the mind in the eyes test" in a Turkish population. *Türk Psikiyatri Derg*, 2011; 22(3): 177-86.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 1978;133: 429-435.

Yücel MO, Devrimci Özgüven H, Sakarya A, Baskak B ve ark. The relationship of verbal working memory and theory of mind in first degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. Turk. Psikiyatri Derg, 2016;27: 8–14.



EK 1. Etik Kurul Onayları

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötirik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerinin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	407-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ayşegül Özerdem			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri A.D			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözetimsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLEN DIRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,	mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENİLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötümik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerinin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	407-SBK/AEK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/18-40 Tarih:02.11.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	katılmadı
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Batı Anadolu Mersinli Tıp Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	katılmadı
Av.Fulya TANTAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	katılmadı
Av.İrem TUNCER TIRAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötümik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerinin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	407-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ayşegül Özerdem			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri A.D			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Diğer ise belirtiniz				
	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐				

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		
	-Çalışma adı değişikliği "Bipolar Bozukluk Tanılı Ötümik Bireyler ve Birinci Derece Akrabalarında Nörobiliş, Sosyal Biliş ve Yapısal Beyin Görüntüleme" -Çalışmada 3 T MR kullanılması -MR çekimlerinin Barış Tıbbi Görüntüleme merkezinde yapılması -Çalışmanın 01.12.2018 tarihine kadar uzatılması -"son 1 yıl içinde bipolar bozukluk tanısına ek herhangi bir eksen I psikiyatrik bozukluk tanısının karşılanması" maddesinin eklenmesi -Araştırma protokolünde değişiklik yapılmasına ilişkin başvuru -Doç.Dr.Emre Bora'nın yardımcı araştırmacı olarak çalışmaya eklenmesi -Araştırma Protokolü, 24.04.2018, Versiyon 2 -Araştırma Bütçe Formu, 25.04.2018 tarihli ıslak imzalı -Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta ve Sağlıklı), 24.04.2018, Versiyon 2 -Doç.Dr.Nuri Karabay, Uzm.Dr.Hidayet Ece Arat ve Ayşe Erdoğan'ın yardımcı araştırmacı olarak çalışmaya katılımı -Yardımcı araştırmacı özgeçmişleri			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötistik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerinin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	407-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/10-13	Tarih:17.05.2018
	Prof.Dr.Ayşegül Özerdem'in sorumlusu olduğu yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı tarafından gönderilen 02.05.2018 tarihli yazıya ilişkin; -Çalışma adı değişikliği "Bipolar Bozukluk Tanılı Ötistik Bireyler ve Birinci Derece Akrabalarında Nörobiliş, Sosyal Biliş ve Yapısal Beyin Görüntüleme" -Çalışmada 3 T MR kullanılması -MR çekimlerinin Barış Tıbbi Görüntüleme merkezinde yapılması -Çalışmanın 01.12.2018 tarihine kadar uzatılması -“son 1 yıl içinde bipolar bozukluk tanısına ek herhangi bir eksen I psikiyatrik bozukluk tanısının karşılanması” maddesinin eklenmesi -Araştırma protokolünde değişiklik yapılmasına ilişkin başvuru -Doç.Dr.Emre Bora'nın yardımcı araştırmacı olarak çalışmaya eklenmesi -Araştırma Protokolü, 24.04.2018, Versiyon 2 -Araştırma Bütçe Formu, 25.04.2018 tarihli ıslak imzalı -Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta ve Sağlıklı), 24.04.2018, Versiyon 2 -Doç.Dr.Nuri Karabay, Uzm.Dr.Hidayet Ece Arat ve Ayşe Erdoğan'ın yardımcı araştırmacı olarak çalışmaya katılımı -Yardımcı araştırmacı özgeçmişleri ile ilgili belgeler incelenerek uygun bulunmuştur.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Katılmış</i>
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>değerlendirildi</i>
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Batı Anadolu Mersinli Tıp Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Av.Fulya TANTAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Katılmış</i>
Av.İrem TUNCER TIRAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Katılmış</i>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza: *[İmza]*

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanılı Ötümik Bireyler ve Birinci Derece Akrabalarında Nörobiliş, Sosyal Biliş ve Yapısal Beyin Görüntüleme
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	407-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ayşegül Özerdem			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri A.D			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlensel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☒	Proje bitiş tarihinin 30.09.2019 olarak değiştirilmesi			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanılı Ötümik Bireyler ve Birinci Derece Akrabalarında Nörobiliş, Sosyal Biliş ve Yapısal Beyin Görüntüleme
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	407-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/04-23	Tarih:28.02.2019
	Prof.Dr.Aysegül Özerdem'in sorumlusu olduğu yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı tarafından gönderilen 18.02.2019 tarihli yazıya ilişkin;	
	- Proje bitiş tarihinin 30.09.2019 olarak değiştirilmesi ile ilgili belgeler incelenerek uygun bulunmuştur.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Aysegül Yıldız							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Aysegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe KARCI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Tuğba YAVUZŞEN	Onkoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Tıbbi Onkoloji B.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	KardiyoRitm Kalp Hastalıkları Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczaçılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç Dr.İlkay AKSU	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Nevra ÖZBEK TANER	Hukuk	Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Aysegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bipolar bozukluk (BB); şiddeti ve süresi değişkenlik gösteren depresif, manik, hipomanik, karma ve ötimik epizodlar ile karakterize, kronik bir zihinsel bozuktur. Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda, ötimi döneminde dahi bilişsel fonksiyon bozuklukları saptanmıştır. Bu hastaların sosyal bilişsel işlevselliklerindeki bozulmanın, hastalığın üç farklı evresinde de varlığını sürdürdüğü son zamanlarda yapılan bir gözden geçirme makalesinde bildirilmektedir. Bipolar bozukluk, emosyon işleme, empati ve zihin kuramı gibi sosyal bilişsel yetilerde fonksiyonel anormallikler ile uzun bir süredir ilişkilendirilmektedir. Bu anormalliklerin yalnızca hastalarda değil; onların birinci derece sağlıklı akrabalarında da gözlemlendiğini gösteren çalışmalar, hangi yetilerdeki anormalliklerin bu zihinsel bozukluğu geliştirme riski ile daha yakından ilişkili olduğunu anlamamıza katkı sağlamaktadır. Geçtiğimiz on yıl boyunca bipolar bozuklukta sosyal biliş ve onun alt bileşenlerini inceleyen çalışmalar, bu zihinsel bozukluğun doğasına dair anlayışımızı ileri bir seviyeye taşımaktadır. Buna rağmen hala zihin kuramının farklı modalitelerinin, farklı içeriklerinin ve sunulan uyarılarının karmaşıklık derecesinin bipolar bozukluk tanısı almış kişilerde ve onların birinci derece sağlıklı akrabalarında nasıl görev aldığı ve beyinde ilgili nöral altyapıları üzerine çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı ötimik dönemdeki BB hastalarının, birinci derece sağlıklı akrabalarının ve sağlıklı kontrollerin sosyal bilişsel işlevleri ile nöro görüntüleme bulgularının karşılaştırılmasıdır.

Araştırmaya bipolar bozukluk tanısı almış ötimik durumdaki bireyler, bipolar bozukluk tanısı almış hastaların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 105 kişi dahil edilecektir. Psikiyatri bölümüne başvuran ve bipolar bozukluk ötimi dönemi tanısı alan kişiler önce hastalık tanısının doğrulanması ve şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla klinik görüşme ve ölçekler ile değerlendirileceklerdir. Bu kişiler arasından çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan birinci derece akrabalar ve sağlıklı bireyler çalışmaya alınacaklardır. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin aynı gün ya da randevu alınacak başka bir gün, radyoloji bölümünde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemiyle beyin yapısı değerlendirilecektir.

Yapılan bu araştırma, şu anda size veya ailenize bir tanı veya tedavi hizmeti vermeyebilir, ancak uzun vadede elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir. Kalp pili ve

diğer manyetik alana duyarlı cihaz taşıyan kişiler dışında MRG uygulamasının sağlığa herhangi bir zararı yoktur. Az sayıda kişide kapalı ortamda bulunmak kaygı geliştirebilmektedir, böyle bir duruma rastlanırsa, MRG uygulaması sonlandırılacaktır. Eğer yapılan ilk ve/veya tekrar MRG tetkiklerinde patolojik bir bulgu bulunursa katılımcılara bilgi verilecek ve ayrıca konuyla uzmanlık biriminden konsültasyon istenecektir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, veriler ve size ait bilgiler ve sağlık kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır. Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız bu kurumlara açık olacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışma süresince gereksiniminiz olduğunda aşağıda adı ve telefon numarası belirtilen araştırmacıya 24 saat ulaşabilirsiniz:

Burcu Verim

Tel: 0554 406 8580

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Gönüllünün beyanı

Araştırmacı tarafından “Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötimik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma şekli ile verdiğim bilgilerin gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında 24 saat boyunca temas kurabileceğim Burcu Verim’e ait olan 0554 406 8580 telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim ve araştırmadan çekilebilirim.

Bu çalışma kapsamında hakkımda toplanan klinik, MRG ve nörobilişsel test verilerinin:

- o Sadece “Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötümik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması” başlıklı çalışma kapsamında kullanılmasına izin veriyorum.
- o İleride bu konuda yapılması planlanan tüm diğer araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama uzmanlarca yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Görüşme tarihi ve saati:

Katılımcı Adı Soyadı / Tel / İmza:

Uygulayıcı Adı Soyadı / İmza:

Tanık Adı Soyadı/İmza:

EK 3: Sağlıklı Akrabalar İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bipolar bozukluk (BB); şiddeti ve süresi değişkenlik gösteren depresif, manik, hipomanik, karma ve ötimik epizodlar ile karakterize, kronik bir zihinsel bozuktur. Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda, ötimi döneminde dahi bilişsel fonksiyon bozuklukları saptanmıştır. Bu hastaların sosyal bilişsel işlevselliklerindeki bozulmanın, hastalığın üç farklı evresinde de varlığını sürdürdüğü son zamanlarda yapılan bir gözden geçirme makalesinde bildirilmektedir. Bipolar bozukluk, emosyon işleme, empati ve zihin kuramı gibi sosyal bilişsel yetilerde fonksiyonel anormallikler ile uzun bir süredir ilişkilendirilmektedir. Bu anormalliklerin yalnızca hastalarda değil; onların birinci derece sağlıklı akrabalarında da gözlemlendiğini gösteren çalışmalar, hangi yetilerdeki anormalliklerin bu zihinsel bozukluğu geliştirme riski ile daha yakından ilişkili olduğunu anlamamıza katkı sağlamaktadır. Geçtiğimiz on yıl boyunca bipolar bozuklukta sosyal biliş ve onun alt bileşenlerini inceleyen çalışmalar, bu zihinsel bozukluğun doğasına dair anlayışımızı ileri bir seviyeye taşımaktadır. Buna rağmen hala zihin kuramının farklı modalitelerinin, farklı içeriklerinin ve sunulan uyarıların karmaşıklık derecesinin bipolar bozukluk tanısı almış kişilerde ve onların birinci derece sağlıklı akrabalarında nasıl görev aldığı ve beyinde ilgili nöral altyapıları üzerine çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı ötimik dönemdeki BB hastalarının, birinci derece sağlıklı akrabalarının ve sağlıklı kontrollerin sosyal bilişsel işlevleri ile nörogörüntüleme bulgularının karşılaştırılmasıdır.

Araştırmaya bipolar bozukluk tanısı almış ötimik durumdaki bireyler, bipolar bozukluk tanısı almış hastaların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 105 kişi dahil edilecektir. Psikiyatri bölümüne başvuran ve bipolar bozukluk ötimi dönemi tanısı alan kişiler önce hastalık tanısının doğrulanması ve şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla klinik görüşme ve ölçekler ile değerlendirileceklerdir. Bu kişiler arasından çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan birinci derece akrabalar ve sağlıklı bireyler çalışmaya alınacaklardır. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin aynı gün ya da randevu alınacak başka bir gün, radyoloji bölümünde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemiyle beyin yapısı değerlendirilecektir.

Yapılan bu araştırma, şu anda size veya ailenize bir tanı veya tedavi hizmeti vermeyebilir, ancak uzun vadede elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi

yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir. Kalp pili ve diğer manyetik alana duyarlı cihaz taşıyan kişiler dışında MRG uygulamasının sağlığa herhangi bir zararı yoktur. Az sayıda kişide kapalı ortamda bulunmak kaygı geliştirebilmektedir, böyle bir duruma rastlanırsa, MRG uygulaması sonlandırılacaktır. Eğer yapılan ilk ve/veya tekrar MRG tetkiklerinde patolojik bir bulgu bulunursa katılımcılara bilgi verilecek ve ayrıca konuyla uzmanlık biriminden konsültasyon istenecektir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, veriler ve size ait bilgiler ve sağlık kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız bu kurumlara açık olacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışma süresince gereksiniminiz olduğunda aşağıda adı ve telefon numarası belirtilen araştırmacıya 24 saat ulaşabilirsiniz:

Burcu Verim

Tel: 0554 406 8580

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Gönüllünün beyanı

Araştırmacı tarafından “Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötimik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma şekli ile verdiğim bilgilerin gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında 24 saat boyunca temas kurabileceğim Burcu Verim’e ait olan 0554 406 8580 telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim ve araştırmadan çekilebilirim.

Bu çalışma kapsamında hakkımda toplanan klinik, MRG ve nörobilişsel test verilerinin:

- o Sadece “Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötimik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması” başlıklı çalışma kapsamında kullanılmasına izin veriyorum.
- o İleride bu konuda yapılması planlanan tüm diğer araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama uzmanlarca yapıldı.

Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Görüşme tarihi ve saati:

Katılımcı Adı Soyadı / Tel / İmza:

Uygulayıcı Adı Soyadı / İmza:

Tanık Adı Soyadı/İmza:

EK 4: Sağlıklı Kontroller İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bipolar bozukluk (BB); şiddeti ve süresi değişkenlik gösteren depresif, manik, hipomanik, karma ve ötimik epizodlar ile karakterize, kronik bir zihinsel bozuktur. Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda, ötimi döneminde dahi bilişsel fonksiyon bozuklukları saptanmıştır. Bu hastaların sosyal bilişsel işlevselliklerindeki bozulmanın, hastalığın üç farklı evresinde de varlığını sürdürdüğü son zamanlarda yapılan bir gözden geçirme makalesinde bildirilmektedir. Bipolar bozukluk, emosyon işleme, empati ve zihin kuramı gibi sosyal bilişsel yetilerde fonksiyonel anormallikler ile uzun bir süredir ilişkilendirilmektedir. Bu anormalliklerin yalnızca hastalarda değil; onların birinci derece sağlıklı akrabalarında da gözlemlendiğini gösteren çalışmalar, hangi yetilerdeki anormalliklerin bu zihinsel bozukluğu geliştirme riski ile daha yakından ilişkili olduğunu anlamamıza katkı sağlamaktadır. Geçtiğimiz on yıl boyunca bipolar bozuklukta sosyal biliş ve onun alt bileşenlerini inceleyen çalışmalar, bu zihinsel bozukluğun doğasına dair anlayışımızı ileri bir seviyeye taşımaktadır. Buna rağmen hala zihin kuramının farklı modalitelerinin, farklı içeriklerinin ve sunulan uyaranlarının karmaşıklık derecesinin bipolar bozukluk tanısı almış kişilerde ve onların birinci derece sağlıklı akrabalarında nasıl görev aldığı ve beyinde ilgili nöral altyapıları üzerine çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı ötimik dönemdeki BB hastalarının, birinci derece sağlıklı akrabalarının ve sağlıklı kontrollerin sosyal bilişsel işlevleri ile nörogörüntüleme bulgularının karşılaştırılmasıdır.

Araştırmaya bipolar bozukluk tanısı almış ötimik durumdaki bireyler, bipolar bozukluk tanısı almış hastaların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 105 kişi dahil edilecektir. Psikiyatri bölümüne başvuran ve bipolar bozukluk ötimi dönemi tanısı alan kişiler önce hastalık tanısının doğrulanması ve şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla klinik görüşme ve ölçekler ile değerlendirileceklerdir. Bu kişiler arasından çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan birinci derece akrabalar ve sağlıklı bireyler çalışmaya alınacaklardır. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin aynı gün ya da randevu alınacak başka bir gün, radyoloji bölümünde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemiyle beyin yapısı değerlendirilecektir.

Yapılan bu araştırma, şu anda size veya ailenize bir tanı veya tedavi hizmeti vermeyebilir, ancak uzun vadede elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi

yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir. Kalp pili ve diğer manyetik alana duyarlı cihaz taşıyan kişiler dışında MRG uygulamasının sağlığa herhangi bir zararı yoktur. Az sayıda kişide kapalı ortamda bulunmak kaygı geliştirebilmektedir, böyle bir duruma rastlanırsa, MRG uygulaması sonlandırılacaktır. Eğer yapılan ilk ve/veya tekrar MRG tetkiklerinde patolojik bir bulgu bulunursa katılımcılara bilgi verilecek ve ayrıca konuyla uzmanlık biriminden konsültasyon istenecektir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, veriler ve size ait bilgiler ve sağlık kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız bu kurumlara açık olacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışma süresince gereksiniminiz olduğunda aşağıda adı ve telefon numarası belirtilen araştırmacıya 24 saat ulaşabilirsiniz:

Burcu Verim

Tel: 0554 406 8580

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Gönüllünün beyanı

Araştırmacı tarafından “Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötimik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma şekli ile verdiğim bilgilerin gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında 24 saat boyunca temas kurabileceğim Burcu Verim’e ait olan 0554 406 8580 telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim ve araştırmadan çekilebilirim.

Bu çalışma kapsamında hakkımda toplanan klinik, MRG ve nörobilişsel test verilerinin:

- o Sadece “Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Ötirik Durumdaki Bireylerin, Birinci Derece Sağlıklı Akrabalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Yapısal Beyin Görüntüleme Verileri ve Sosyal Bilişsel Yetileri Açısından Karşılaştırılması” başlıklı çalışma kapsamında kullanılmasına izin veriyorum.
- o İleride bu konuda yapılması planlanan tüm diğer araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama uzmanlarca yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Görüşme tarihi ve saati:

Katılımcı Adı Soyadı / Tel / İmza:

Uygulayıcı Adı Soyadı / İmza:

Tanık Adı Soyadı/İmza:

EK 5. ÖZGEÇMİŞ



BURCU VERİM

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası

Doğum Tarihi

25/07/1988

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

bverim@gmail.com

Web Adresi

Eğitim Bilgileri

29 Ocak 2016 - Şu Anda (3 yıl 5 ay)

Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KLİNİK SINIR BİLİMLER (YL) (TEZLİ)

Diploma Numarası: -

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.9 / 4.0

16 Eylül 2011 - 03 Eylül 2014 (3 yıl)

Yüksek Lisans, Tezli Program, ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
ENFORMATİK ENSTİTÜSÜ, BİLİŞSEL BİLİMLER (YL) (TEZLİ)

Diploma Numarası: 117883

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.76 / 4.0

31 Ağustos 2006 - 16 Haziran 2011 (4 yıl 10 ay)

Lisans, Anadal/Normal Öğretim, İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ, PSİKOLOJİ PR. (İNGİLİZCE) (TAM BURLU)

Diploma Numarası: U-0103-085-2929

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.55 / 4.0

Yabancı Dil Bilgileri

İSPANYOLCA (Okuma: Orta, Yazma: Orta, Konuşma: Orta)

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

ALMANCA (Okuma: Başlangıç, Yazma: Başlangıç, Konuşma: Başlangıç)

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

113E311, Satın Alma Davranışının Beyin Ön Bölgesindeki İzdüşümlerinin Fniirs Yöntemiyle İncelenmesi, 1002 - Hızlı Destek, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, EEEAG - Elektrik, Elektronik, Enformatik Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 01.02.2014 - 01.09.2014, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.10.2013 - 15.10.2014.
216S778, Depresyonda Dna Hasarının Ve Onarımının Belirtili Dönem Ve Düzelmeye İlişkisi, 3001 - Başlangıç AR-GE, Burslu, Sonuç raporu kabul, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 18.04.2018 - 15.12.2018, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.12.2017 - 15.12.2018.

BİDEB Destekleri

BURCU VERİM, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2205-Yurt İçi Lisans Burs Programı, Bursu Kesildi, 2006, 01.10.2006 - 06.07.2011.
BURCU VERİM, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı, Bursu Bitti (Mezun), 2011 - 2, 01.10.2011 - 31.08.2013.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0