



**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK HASTALARDA
NÖROKOGNİTİF İŞLEVLER İLE NİTRİK OKSİT,
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Grv. Dr. Betül KURTSES GÜRSOY
DANIŞMAN**

Yrd. Doç. Dr. Kerem Şenol COŞKUN

**Proje Ekibi
Nihan TURĞUT
Halil İbrahim GÜZEL**

AFYONKRAHİSAR - 2015

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK HASTALARDA
NÖROKOGNİTİF İŞLEVLER İLE NİTRİK OKSİT,
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GRV. DR. BETÜL KURTSES GÜRSOY

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. KEREM ŞENOL COŞKUN

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi Tarafından 14.TUS.08 Proje Numarası İle Desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2015

KABUL ONAY SAYFASI

Tez Başlığı :Bipolar Bozukluk Tanılı Ötimik Hastalarda Nörokognitif İşlevler ile Nitrik Oksit, Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tezi hazırlayan : Dr. Betül KURTSSES GÜRSOY

Tez Savunma Tarihi: 02.10.2015

Tez Kabul Tarihi : 02.10.2015

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Kerem Şenol COŞKUN

İş bu çalışma jürimiz tarafından RUH SAĞLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Ömer GEÇİCİ

Akdeniz Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Ömer ÖZBULUT

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Yard.Doç.Dr. Kerem Şenol COŞKUN

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY

DEKAN

Prof.Dr. Mustafa SOLAK

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her türlü desteklerini yanımda hissettiğim deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum anabilim dalı başkanımız Doç.Dr. Ömer ÖZBULUT hocama ve Doç Dr. Erman BAĞCIOĞLU hocama, yine uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve aynı zamanda tez danışmanlığımı yapan Yrd. Doç. Dr. Kerem Şenol COŞKUN hocama ,

Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları rotasyonum sırasında bana kendi bölüm asistanıymışım gibi davranıp her türlü bilgiyi ve beceriyi depolamam için özveri gösteren Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hamdi ALPASLAN hocama,

Nöroloji rotasyonu sırasında bilgi ve becerilerinden faydalanmaktan fırsat bulduğum Prof. Dr. Mehmet YAMAN ve Yrd. Doç. Dr. Serdar ORUÇ hocalarıma,

Asistanlık eğitimine başladıktan 6 ay sonra tanıştığım ve iyi kötü her anımda yanımda hissettiğim bölümümüzün vazgeçilmez neşe kaynağı Dr. Arda YEŞİL'e, asistanlığım süresince birbirimize hep destek olmaya çalıştığımız sıkıntılarımızı, mutluluklarımızı birlikte paylaştığımız Dr. Ahmet Hakkı AŞIK, Dr. İtir YILMAZ, Dr. Cem YALÇIN, Dr. Hasan MAYDA, Dr. Halil İbrahim GÜZEL, Dr. Erol BAŞPINAR, Dr. Yasemin GÖRÜCÜ, Dr. Şölen ARSLAN ve Psikoloğumuz Nihan TURGUT ve beraber çalıştığım tüm hemşire ve hastane çalışanlarına,

Desteğini hiç esirgemeyen her türlü naz'ıma katlanan ve bir kere bile yüzünü ekşitmeden hep sevgiyle bakan sevgili eşim Fatih'e, asıl beni ben yapan "çocuk yetiştirmek sanattır" inceliğiyle beni büyütüp bugünlere getiren doktor olmamı özellikle de psikiyatrist olmamı hiç onaylamamalarına rağmen desteklerini bir an bile eksik etmeyen canım anneme ve bitanecik babama, uzakta da olsalar ellerimi hiç bırakmayan ablam Tuba'ya ve kardeşim Nusret'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım..

Dr. Betül KURTSER GÜRSOY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	4
2.1.1. TANIM	4
2.1.2. TARİHÇE	4
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.1.4. ETYOLOJİ.....	6
2.1.4.1. GENETİK ETKENLER.....	6
2.1.4.2. BİYOKİMYASAL ETKENLER	6
2.1.4.3. PSİKOSOSYAL ETKENLER	7
2.1.5. TANI ÖLÇÜTLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	7
2.1.5.1. MANİ DÖNEMİ İÇİN DSM-5 TANI ÖLÇÜTLERİ.....	8
2.1.5.2. HİPOMANİ DÖNEMİ İÇİN DSM-5 TANI ÖLÇÜTLERİ.....	10
2.1.5.3. YEĞİN (MAJOR) DEPRESYON DÖNEMİ İÇİN DSM -5 TANI ÖLÇÜTLERİ.....	11
2.1.6. SEYRİ VE PROGNOZU.....	13
2.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER	14
2.2.1. BİLİŞSEL İŞLEVLERİN TANIMI.....	14
2.2.2. DİKKAT	15
2.2.3. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER	16
2.2.4. BELLEK	16

2.2.5. ÖĞRENME VE BELLEK	18
2.2.6. DİL.....	19
2.3. BİPOLAR BOZUKLUK VE BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	19
2.4. NİTRİK OKSİT VE ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN.....	24
2.4.1. NİTRİK OKSİT	24
2.4.1.1. NİTRİK OKSİT VE SİNİR SİSTEMİ	26
2.5. BİPOLAR BOZUKLUK İLE ADMA VE NO İLİŞKİSİ	31
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. ÖRNEKLEM.....	33
3.2. YÖNTEM.....	34
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	35
3.3.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	35
3.3.2. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ).....	35
3.3.3. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)	35
3.3.4. SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST).....	36
3.3.5. WISCONSIN KART EŞLEŞTİRME TESTİ (WKET)	37
3.3.6. STROOP TESTİ (ST).....	39
3.3.7. İZ SÜRME A VE B TESTLERİ (TRAIL MAKING TEST A & B)	41
3.4. İŞLEMLER.....	41
3.4.1. NÖROPSİKOLOJİK TESTLER	41
3.4.2. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM İŞLEMLERİ	41
3.4.2.1. KAN ALMA İŞLEMİ.....	41
3.4.2.2. NO DÜZEYİNİN SAPTANMASI	42
3.4.2.3. ADMA DÜZEYİNİN SAPTANMASI.....	42
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42

BULGULAR.....	43
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER	43
4.2. NÖROKOGNİTİF TEST VERİLERİ	46
4.2.1. SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ PUANLARI.....	46
4.2.2. WİSCONSİN KART EŞLEŞTİRME TESTİ PUANLARI.....	47
4.2.3. STROOP TESTİ PUANLARI	48
4.2.4. İZ SÜRME TESTİ PUANLARI.....	51
4.2.5. HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE SBST PUANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	52
4.3 BİYOKİMYASAL ANALİZ VERİLERİ	53
4.3.1. SERUM NİTRİK OKSİT (NO) DÜZEYLERİ	53
4.3.2. SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA) DÜZEYLERİ	53
4.3.3. KLİNİK ÖZELLİKLER İLE SERUM ADMA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	54
4.4. NÖROKOGNİTİF TEST PUANLARI İLE BİYOKİMYASAL VERİLER ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	54
4.4.1. NÖROKOGNİTİF TEST PUANLARI İLE SERUM NO DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	54
4.4.2. NÖROKOGNİTİF TEST PUANLARI İLE SERUM ADMA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	55
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
ÖZET.....	66
ABSTRACT.....	68
KAYNAKLAR.....	70
EKLER.....	86

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I	Stroop Testi TBAG Formunun İçeriği	40
Tablo II	Hasta Grubu ile Sağlıklı Grubun Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması -1	44
Tablo III	Hasta Grubu ile Sağlıklı Grubun Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması -2	45
Tablo IV	Hastaların Klinik Özelliklerinin İncelenmesi	46
Tablo V	Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları	47
Tablo VI	Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları	48
Tablo VII	Stroop Testi Puanları	49
Tablo VIII	İz Sürme Testi Puanları	51
Tablo IX	Hasta Grubunda Klinik Değişkenler ile SBST Puanlarının Karşılaştırılması	53
Tablo X	Serum NO Düzeyleri	53
Tablo XI	Serum ADMA Düzeyleri	54
Tablo XII	Hasta Grubunda Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile ADMA Düzeyi Arasında Korrelasyon	54
Tablo XIII	Nörokognitif Test Puanları ile Serum NO Düzeyleri Arasındaki İlişki	55
Tablo XIV	Nörokognitif Test Puanları ile Serum ADMA Düzeyleri Arasındaki İlişki	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	NOS Enzimi ile NO Sentezinin Reaksiyonu	26
Şekil 2	Glutamat Etkisi ile Oluşan NO Sentezi	27
Şekil 3	Stroop Testi Süre Grafiği	50
Şekil 4	Stroop Testi Hata Sayısı Grafiği	50
Şekil 5	Stroop Testi Düzeltme Sayısı Grafiği	51
Şekil 6	İz Sürme Testi Grafiği	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk belli bir düzeni olmaksızın yineleyen mani, depresyon ve karma dönemler ve dönem aralarında kişinin bazen eşik altı belirtiler sergilediği bazen de hiçbir belirtisinin bulunmadığı sağlıklı dönemlerle karakterize, kronik bir duygudurum bozukluğudur [1]. Bu bozukluk kişilerde belirgin bilişsel işlev kaybına ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından işlevsellik kaybı açısından tüm tıbbi hastalıklar değerlendirildiğinde bipolar bozukluğun altıncı sırada bulunduğu belirtilmiştir [1]. Bipolar bozukluk hastalarında işlevsellikteki bozulma, hastalık öncesi zayıf işlevsellik düzeyi, erken yaşta başlangıç, toplam hastalık süresi, eşik üstü ya da eşik altı depresif belirtiler, psikotik özellik taşıyan atakların yaşanması, hastaneye yatış sayısı, madde ya da alkol kullanımı, zayıf sosyal destek ve düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkili bulunmuştur [2]. Yapılan bir çalışmada işlevsellikte bozulmayı en iyi öngören klinik değişkenlerin eşik altı depresif belirtiler, daha önceki karma dönem sayısı, hastaneye yatış sayısı ve ileri yaşın olduğu belirtilmiştir [3].

Bipolar bozuklukta gözlenen bilişsel defisitlerin hastalığın klinik seyrine etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte mesleki ve sosyal işlevsellikle birlikte yaşam kalitesi üzerine büyük etkisi olabileceği öngörülmektedir [4]. Başka bir deyişle bipolar hastalarda psikososyal alandaki işlevsellik yitiminin güçlü prediktörlerinden biri de bilişsel bozukluklardır [5].

Bipolar bozuklukta bilişsel yeti yitiminin uzun süredir olduğu bilinse de bu durumun hastalık dönemlerine özgü manik ve depresif belirtilere ikincil olarak ortaya çıktığı düşünülmekteydi [6]. Fakat son 20 yılda yapılan araştırmalarla hastalarda klinik belirtinin olmadığı ötimik dönemlerde de bilişsel bozuklukların devam ettiğine dair kanıtlarda artış gözlenmektedir [7].

Ötimik dönemdeki hastalarda dikkat , sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi alanlarda kalıcı bilişsel bozukluk olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır [7][8][9]. Ötimik dönemde mevcut olan temel bozukluğun yürütücü işlevlerde olduğunu, öğrenme ve bellekteki bozulmanın yürütücü işlevlerdeki bozulmaya sekonder geliştiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır [10]. Bipolar bozukluğun ötimik döneminde gözlenen bilişsel bozulmanın etyolojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. İdame tedavisinde kullanılan ilaç yan etkilerinin ve eşik altı belirtilerin bilişsel bozukluğa katkıda bulunacağı düşünülse de şüphesiz ki bunlar etyolojiyi açıklamak için yetersiz kalmaktadır.

Serbest radikal yapısında renksiz ve toksik bir gaz olan nitrik oksit (NO) in santral sinir sistemindeki (SSS) gelişimsel süreçte etkin bir rol oynamasına ek olarak ayrıca bipolar bozukluk, şizofreni, major depresyon, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, alkol ve madde bağımlılığı, serebral iskemi ve inme gibi belli nöropsikiyatrik patolojilerde de rol aldığı bilinmektedir [11].

NO; noradrenalin ve dopamin salınımının düzenlenmesine ek olarak bu maddelerle etkileşir ve sinaptik aktarımda bu maddelerin işlevlerini değiştirir [12], dolayısıyla hafıza, öğrenme, farkındalık, koku hassasiyeti ve yeme- içme davranışlarının da nitrik oksitten bağımsız olmadığı bilinmektedir [13].

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), L-arjininden NO sentezini sağlayan nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin endojen yarışmalı inhibitörüdür [14]. Yapılan çalışmalar ADMA birikiminin NO sinyal iletim sisteminde önemli bir rolü olduğunu ve bunun beyindeki NO üretiminin çalışılabilmesi için yeni bir mekanizma sağladığını göstermiştir [15].

Bipolar hastalarda manik dönemde yapılan çalışmalarda sıklıkla NO seviyesinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görülmüştür [13][16][17]. Çalışmaların bulguları çelişkili olmakla birlikte ötimik ve depresif dönemlerdeki hastalarda da NO seviyesi yine artmış olarak tespit edilmiştir [18][19]. NO sentaz inhibitörü olan ADMA nın ise bazı ruhsal hastalıkların patogenezindeki

fonksiyonu araştırılmış ve Alzheimer hastalığı ve depresif bozuklukta seviyesinin artmış olduğu gösterilmiş [20][21]. Akut mani döneminde bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada ise sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında NO seviyesinde belirgin bir azalmaya ek olarak ADMA seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir [22].

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte yapılan literatür taramasında ötimik dönemde ADMA düzeyinin ölçüldüğü herhangi bir bipolar bozukluk çalışmasına rastlanmadı. Ötimik dönemde bilişsel bozukluklar ile NO arasında kıyaslama yapılan son döneme ait bir çalışmada ise aralarında anlamlı ilişki olmadığı vurgulanmıştır [23].

Sonuç olarak geçmişte yapılan araştırmaların önderliğinde bipolar bozukluk ötimik dönemde de bilişsel yıkımın olacağını ve bu yıkım ile öğrenme, hafıza ve dikkatte rol oynayan NO ve NOS inhibitörü ADMA arasında korelasyon olacağını ileri sürmekteyiz. Çalışmamızda öncelikle bipolar bozukluk ötimik evrede olan hastaların sağlıklı kontrollere göre bilişsel işlevlerinin ve serum NO ve ADMA düzeylerinin karşılaştırılması, aynı zamanda muhtemel bilişsel yıkımla serum NO ve ADMA arasında ilişki olup olmadığının ortaya konulması planlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. TANIM

Bipolar bozukluk (iki uçlu bozukluk), belli bir düzene bağlı olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) dönemlerle ve dönem aralarında kişinin bazen eşik altı belirtiler sergilediği bazen de hiçbir belirtinin bulunmadığı “sağlıklı” dönemlerle giden kronik seyirli bir hastalıktır [24].

2.1.2. TARİHÇE

Tarihte mani ile melankoli tanımları ilk kez eski Yunan ve Roma dönemine kullanılmıştır. Homeros, Yunanca’da öfke ve gazap anlamına gelen “mani” sözcüğünü, ilk kez İlyada destanının giriş bölümünde kullanırken, Hipokrat M.Ö. 450 yılında, “keder, uykusuzluk, iştahsızlık, umutsuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk” halindeki görünüm için “melankoli” (kara safra - beden sıvılarıyla beyin etkileşimi kuramı) deyimini kullanmıştır [24].

Mani ve melankoli arasındaki bağlantı ilk olarak Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 150’lerde) tarafından “Bana öyle geliyor ki melankoli, maninin başlangıcı ve bir parçasıdır” şeklinde dile getirilmiştir. Aretaeus aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki farklı durumu yaşadıklarına dikkat çekmiştir [1]. Öforik maniyi çağdaş psikiyatride bildiğimiz haliyle tanımlayan Aretaeus, bu temelden gelişen daha ciddi taşkınlık durumlarını da betimlemiştir [25][26].

Jules Falret 1854’te bazı psikotik hastaların kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bu hastalıkları “folie circulaire - döngüsel delilik” olarak isimlendirmiştir. Aynı yıllarda Fransız Jules Baillarger, hastaların ileri düzeyde çökkün olduğu ve sonunda atlattıkları “folie a double forme – çift biçimli delilik” durumunu tanımlamıştır. Alman psikiyatrist K.Kahlbaum 1882’de siklotimi terimini

kullanarak depresyon ve maniye aynı hastalığın aşamaları olarak tanımlamıştır [1].

1896'da Emil Kraepelin, fonksiyonel psikozları "dementia precox" ve "manik depresif psikoz" olmak üzere ikiye ayırmıştır [25]. 1930'larda Bleuler, depresif ve manik sendromları "afektif bozukluklar" adı altında birleştirmiştir. 1959'da Leonard Kraepelin, manik depresif hastalığı, iki gruba ayırarak, manik ve depresif dönemlerle giden "bipolar bozukluk" ve sadece depresif ya da sadece manik dönemlerle giden "monopolar bozukluk" tanımlarını önermiştir. Bu terimler kullanıma girdikten sonra bipolar bozukluk tanımı içine sadece manik dönemlerle gidenler dahil edilirken, sadece depresif ataklarla giden hastalar "unipolar" olarak adlandırılmış ve bu şekilde kullanıma girmiştir [25]. Leonardın yaptığı iki uçlu bozukluğa ait bu betimleme benimsenerek ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Hastalıkların ve bunlarla ilişkili sağlık sorunlarının uluslararası istatistiksel sınıflandırılması) ve DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Ruhsal hastalıkların tanısal ve istatistiksel kılavuzu) sistemlerinde yerini almıştır [27].

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Bipolar I bozukluğunun yaşam boyu prevalansı %0.4-1.6 iken bipolar II bozukluğunun ki ise % 0.5 olarak gözlenmektedir [1]. Yaygınlık oranının etnik kökene ve ırka göre değişmediği bilinmektedir. Bipolar bozukluk hemen her yaşta başlayabilmekle birlikte genel olarak başlama yaşı yirmili yaşların başı sıklıkla da 16-25 yaş arası kabul edilmektedir. Özellikle ailesel bipolar bozukluk öyküsü olan kişilerde başlangıç yaşının daha erken olması beklenmektedir. Geç yaşta (60 yaş sonrası) başlangıçlar ise öncelikle organik beyin hastalığını akla getirmektedir.

Birçok çalışma bipolar bozukluk yaygınlığının cinsiyete göre değişmediğini göstermektedir. Klinik görünüm ise cinsiyete göre farklılık göstermektedir: örn. kadınlarda depresif dönemler, hızlı döngü, karma atak ve disforik duygulanım [28] daha çok görülür. Yine kadınlarda ilk atak genellikle depresyon ile başlarken

erkeklerde ilk atağın genelde mani dönemi olduğu gözlenmektedir. Erkek mani olgularında daha çok grandiyozite ve psikomotor aktivite artışı gözlenirken, kadın mani olgularında daha çok duygusal labilite, anksiyete ve kendine olan ilgi ve bakımda artış görülür.

Sosyoekonomik özellik bakımından değerlendirildiğinde yapılan çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle çeliştiği ve net verinin elde olmadığı görülmüştür. Ailesinde bipolar bozukluk olan hastalarda risk artarken, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde de yine riskin arttığı gözlenmiştir [29].

2.1.4. ETYOLOJİ

Bipolar bozukluk etyolojisi bugüne kadar kesin olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştıran etkenleri genetik, biyokimyasal ve psikososyal olarak üç ana başlıkta toplayabiliriz.

2.1.4.1. GENETİK ETKENLER

Genetik veriler bipolar bozukluğun gelişmesinde güçlü bir genetik faktör varlığına işaret etmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk riski %3-8 olup bu oranın genel popülasyona oranla % 6 kat daha fazla olduğu bilinmektedir [30]. Hastalığın çok sayıda genle ilişkili olduğu, kalıtımın klasik Mendelian yasalarına göre gerçekleşmediği ve çok genli ve çok etkenli bir geçişin hakim olduğu düşünülmektedir [1].

2.1.4.2. BİYOKİMYASAL ETKENLER

Biyokimyasal anlamda en çok nörotransmitterlerin üzerinde durulmuş ve öncelikle serotonerjik hipoaktivitenin daha sonra da noradrenerjik hipoaktivitenin bipolar bozukluğuna yatkınlığı oluşturacağı öne sürülmüştür. Fakat daha sonra yapılan çalışmalar dopamin , melatonin mekanizmalarındaki anormallikler üzerinde daha fazla durmuştur. Bazı araştırmacılar bipolaritenin sirkadiyen ritm üzerindeki genetik bir problemten kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Ayrıca triptofana yetersiz prolaktin yanıtının, FSH ve testosteron seviyelerinde düşüklüğün, kortizol salınımındaki düzensizliklerin de biyokimyasal etkenler arasında yer alabileceği düşünülmektedir [30].

2.1.4.3. PSİKOSOSYAL ETKENLER

Bipolar bozuklukta ilk atak genellikle özgül olmayan stresli bir yaşam olayını takiben başlamakta, ancak izleyen dönemlerde böyle bir etkenin varlığı gerekli olmaksızın ataklar kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir. Böylece psikososyal stresin bazı biyokimyasal süreçleri aktive ederek ya da nöron yapısını değiştirerek bireyin yapısında stresörlere karşı duyarlılık geliştirdiği düşünülmüş ve bu kurama “Duyarlılaşma Modeli” adı verilmiştir [1].

2.1.5. TANI ÖLÇÜTLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2013 te yayınlanan DSM 5 ile daha önce duygudurum bozuklukları başlığı altında yer alan bipolar bozukluk için ayrı bir başlık oluşturulmuş ve bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak tanımlanmıştır. Bipolar ve ilişkili bozukluklar başlığı altında;

- Bipolar Tip I Bozukluğu
- Bipolar Tip II Bozukluğu,
- Siklotimik Bozukluk,
- Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk,
- Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk,
- Diğer Tanımlanmış Bipolar ve İlişkili Bozukluk,
- Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk tanımlanmıştır.

Bipolar Tip I Bozukluğu: Tanı ölçütlerini karşılayan bir ya da daha fazla mani dönemi ile karakterizedir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da yeğin (major) depresyon dönemleri bulunabilir.

Bipolar Tip II Bozukluğu: Bir ya da birden fazla majör depresif atak yanı sıra en az bir hipomanik atak olması ile karakterizedir.

Siklotimik Bozukluk: En az 2 yıl süreyle bir manik atağın tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif atağın tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok dönemin olması ve belirtisiz kaldığı sürenin iki aydan uzun olmaması ile belirlidir.

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

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

Diğer Tanımlanmış Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Kısa süren (2-3 gün) hipomani ve majör depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemlerinin yanı sıra majör depresyon dönemleri, majör depresyon öyküsü olmaksızın hipomani dönemi ve kısa (24 aydan daha kısa) süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

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

2.1.5.1. MANİ DÖNEMİ İÇİN DSM-5 TANI ÖLÇÜTLERİ

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı

gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle , neredeyse her gün , günün büyük bir bölümünde bulunması.

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

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

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

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvulsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

2.1.5.2.HİPOMANİ DÖNEMİ İÇİN DSM-5 TANI ÖLÇÜTLERİ

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

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerin üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon)
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

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

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvulsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da kışkırtma belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de bipolar bozukluğa yatkınlığının bir göstergesi olarak görülmelidir.

2.1.5.3.YEĞİN (MAJOR) DEPRESYON DÖNEMİ İÇİN DSM -5 TANI ÖLÇÜTLERİ

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

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayan.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.
3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil)
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü)
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir)
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da intihar girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

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

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

Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM 5' te ayrıca belirleyici olarak yer almıştır. Bu belirleyiciler bunaltılı sıkıntı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler gösteren, atipik özellikler gösteren, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren,

duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler gösteren, katotoni ile giden, doğum zamanı (peripartum) başlayan, mevsimsel örüntü gösteren olarak tanımlanmıştır.

2.1.6. SEYRİ VE PROGNOZU

Bipolar bozukluk dönemsel ve yineleyici bir gidiş gösterir. Hastalığın ilk epizotu manik , depresif veya karma tip olabilmektedir. Bir araştırma sonucu göstermiştir ki ilk epizotların %85 i depresif , %12 si manik , %3 ü ise karma dönemi özelliği taşımaktadır [31].

Hastalığın başlangıcı 3 grup şeklinde sınıflandırılacak olursa : birinci grupta en sık olarak görülen birkaç hafta veya birkaç ay sürebilen hafif depresyon veya uyku artışı arkasından manik kayma ile karakterize başlangıç gösteren hastalar vardır. İkinci grup içerisine klasik bir mani dönemi ile hastalık başlangıcı gösteren hastalar, üçüncü gruba ise klasik bir mani dönemi geçirmeden önce birkaç depresif dönem yaşayan hastalar dahil edilebilir [1].

Hastaların yaşamları boyunca yaklaşık 8-10 atak geçirdiği fakat hızlı döngülü bipolar bozukluğu olanlarda ise atak sayısının daha fazla olduğu ve atakların genelde mevsimsel özellik gösterdiği bilinmektedir [31][32].

İlk birkaç dönem arasında daha uzun sürenin olduğu, özellikle de ilk iki dönem arasında yaklaşık 5 yıl olabileceği, sonraki dönemlerin özellikle 4. ve 5. dönem sonrasında aradaki sürenin kısalma gösterdiği ileri sürülmektedir. Tedavi edilmemiş depresif dönemlerin 6 – 13 ay, manik dönemlerin ise yaklaşık olarak 3 ay sürdüğü ifade edilmektedir [1]. Ataklar arası sürenin bozukluk ilerledikçe kısaldığı, yaş ilerledikçe depresif atak sıklığının arttığı ve bipolar bozukluk hastalarının yaşam boyu hastalık sürelerinin yaklaşık olarak %20'sinin hastanede geçtiği tespit edilmiştir [33].

18 yaş öncesinde başlangıç gösteren olgularda 40 yaşından sonra başlangıç gösterenlere göre daha fazla psikotik atak ve karma atak görülmektedir. Erken

başlangıç yaşına sahip olan hastalarda, hastalık genel olarak daha ağır seyretmekte ve aynı hasta grubu koruyucu lityum tedavisinden daha az yarar görmektedir [34].

Kadın hastaların hastalık seyrinde hızlı döngülülük, eşlik eden anksiyete bozuklukları, depresif atak ve depresyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü fazlayken, erkek hastalarda mani nedeniyle hastaneye yatış ve hayat boyu madde kullanım sıklığı daha fazladır [35].

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda intihar girişimi ve tamamlanmış intihar oranının genel popülasyona göre belirgin derecede yüksek olduğu bilinmektedir. Bipolar bozukluk hastalarının %25-56'sının yaşamlarında en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve %10-19'nun intihar nedeniyle öldüğü saptanmıştır [36].

Cinsiyet, geçirilmiş daha fazla depresif dönem sayısı, depresif ve karma dönemler, erken başlangıç yaşı, hızlı döngülü durumlar, madde kötüye kullanımı, daha önce intihar girişiminde bulunma, aile öyküsünde intihar girişiminin olması, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu bipolar bozukluk hastalarında intihar girişimiyle ilişkilendirilen klinik özelliklerin başında gelmektedir [37].

2.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER

2.2.1. BİLİŞSEL İŞLEVLERİN TANIMI

Duyu organlarındaki girdinin işlenmesi; dünyanın algılanması ve anlaşılmasına yönelik işlevler bütünü “bilişsel” terimi adı altında ifade edilmektedir [38].

Başka bir deyişle biliş; duyum ve algılardan gelen veriler üzerine plan ve stratejiler uygulanarak elde edilen dil, problem çözme ve düşünme gibi karmaşık süreçlere verilen addır. Bilgi işleme; bilginin duyumsanıp algılanması, seçilmesi, özümсенerek kodlanması, depolanması, geri çağırılması ve davranışın

oluşturulması işlemlerini kapsar (39). Bilişsel psikoloji ise psikolojinin bu işlevleri inceleyen alt dalıdır.

Etkili bir bilişsel sistem: şemaları, kurulumları (set) koruyabilmeli, gerektiğinde değiştirip dzenleyebilmeli, onları yeniden oluşturabilmeli, bozucu etkilere (interference) karşı koyabilmeli, zaman ve mekan üzerinde olayları bütünüleştirebilmeli (integration), belleği tarayabilmeli, bellek izlerinin üstünde çalışabilmeli, stratejiler kurup değiştirebilmeli, planlar yapabilmeli; kısaca zihinsel faaliyetleri yönetebilmelidir [39][40].

2.2.2. DİKKAT

Öğrenme ve hatırlamada en temel unsur olan dikkat, belli bir süre bir nesneyi ya da olayı düşünmeye odaklanma şeklinde tanımlanmaktadır [41].

Dikkatin; yönelim, odaklanma ve dikkati sürdürme olmak üzere 3 bileşeni olduğu bilinmektedir. Yönelim tepkisi, evrimsel olarak hemen bütün canlılarda ilkelden karmaşığa doğru örgütlenmiş bir tepkiyi ifade eder. Yani bir olayın ateşlediği bilginin organizma ya da sistem tarafından değerlendirmeye alınmasındaki ilk basamaktır [42].

Seçici dikkat ya da odaklanma terimi bir uyarıcının ayırt edici özelliklerinin farkına varılması anlamında kullanılmaktadır. Sınırlı bir kapasiteye sahip dikkat fenomeninde, sistem eğer uyarıcının o andaki kritik özelliklerinin seğilip alınması süreciyle meşgul oluyorsa o anda seçici davrandığı söylenebilir. Sürdürülen dikkat ya da canlılık (vijilans) ise, yapılan bir faaliyet esnasında, görevin ya da faaliyetin gerektirdiği kapasite miktarının, organizma tarafından tayin edilmesi ve dikkatin sürdürölmesidir [43].

Seçici dikkat, posterior parietal ve dorsalateral loblardaki asosiyasyon korteksler ve limbik anterior singulat korteksi kapsayan kortikal ağırlıklı ağlar vasıtasıyla işler. Parietal korteks duysal dikkatsel fonksiyonlarda; dorsalateral

frontal korteks motor ve yürütücü dikkatsel fonksiyonlarda ve anterior singulat ise seçici dikkatin motivasyonel yönüyle ilişkilidir [44]. Ayrıca talamus organizmaya gelen binlerce uyaran arasından seçtiklerini dikkat alanına sunar [45]. Dikkatin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan testler ise İz Sürme A-B, Conner's Sürekli Performans Testi ve Türkçe Sayı Dizisi testleridir.

2.2.3. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Yürütücü işlevler kavramsallaştırma, yineleme, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenme gibi soyutlama yeteneğine ilişkin alt yetenek alanları ile birlikte ayrıca akıl yürütme, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye (interference) karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (response inhibition) yapabilmeyi içerir [46][47][48][49]. Yürütücü işlevler, algılamadan sonra ve davranıştan önce mutlaka gerçekleşiyor olmalıdır [50].

Yüksek bilişsel işlevler, asosiyasyon alanları aracılığıyla gerçekleşir. Frontal, temporal, parietal ve oksipital lobların özelleşmiş farklı fonksiyonları vardır. Frontal lob beynin soyutlama, eylemin sonuçlarını öngörme, planlama, karar verme ve akıl yürütme gibi işlevleri üstlenir ve kişiliğin temelini oluşturur. Prefrontal korteks, duysal sistemler, limbik sistem, subkortikal yapılar gibi kaynaklardan gelen bilgileri toplar, bütünleştirir, denetler, değişiklik yapıp yargılar [45]. Özellikle dorsalateral prefrontal korteks yürütücü işlevlerden birebir sorumlu olan bölgedir [51].

Yürütücü işlevler genellikle Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testleri, Londra Kulesi Testi, sözel ve sözel olmayan problem çözme görevleri gibi testler ile değerlendirilmektedir.

2.2.4. BELLEK

Bilgilerin ya da uyaranların beyinde kaydedilmesi, saklanması ve tekrar hatırlanması yetisine ya da depolamış bilginin tekrar bilince çağırılması işlemine bellek adı verilir. Bilgi anlaşılıp kaydedildikten sonra öncelikle çok kısa süreli

bellek deposunda tutulur anlık hatırlamadan daha uzun süre hatırdaki kalacaksa kalıcı bellek yolu oluşturulur [52].

1993 de ‘çoklu depo modeli’ ile bellek süreçleri şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Duyusal kayıt aşaması: Duyu organları tarafından iletilen bilginin kayıt işlemine duyusal kayıt adı verilmektedir. Bilgi, duyusal kayıta görsel ya da işitsel olarak kayıt edilmekte ve oldukça kısa süre için kalmaktadır. Bilginin duyusal kayıta kalma süresi uzadıkça, göreceli olarak silinmeye başladığı bilinmektedir [53][54]. Görsel bilgi 1 saniyeden daha kısa sürede, dokunma ile ilgili bilgi 2–3 saniyede, işitsel bilgi ise 4 saniye içinde kaybedilmektedir. Duyusal kayıttaki bilgilerin kısa süreli belleğe aktarılması ise yeterli dikkat sarf edilmesi durumunda mümkün olabilmektedir [41].

2.Örüntü Algılama Aşaması: Uyarıcının fiziksel özelliklerinden bir nesne oluşturulmasına, uyarıcıların bir nesne olarak tanımlanmasına ilişkin işlemleri içerir. Duyusal kayıttaki bilgi, bir sonraki sırada yer alan depo olan kısa süreli belleğe (KSB) ulaşmadan hemen önce, duyusal kayıta yer alan bilgi ile uzun süreli bellek arasında kurulan ilişki sonucu algılama (perception) gerçekleşmektedir. Örüntü tanıma aşaması KSB ye geçiş için bir ön koşuldur ve bu işlemler genellikle bilinç öncesinde gerçekleşir [55].

3.Kısa Süreli Bellek (KSB) /Çalışma Belleği (ÇB): KSB/ÇB nin işlevleri arasında bilgiyi depolamak ve depolanmış bilgiler üzerinde işlem yapmak bulunmaktadır. Depolama için öncelikle hangi bilginin depolanacağına karar vermek gerekir ki bu da bireyin bilinçli ve istemli yaptığı bir kognitif davranıştır. Bilgilerin KSB/ÇB de kalım süresi 2 saniye ile dakikalar arasındadır. Bu süre içerisinde uzun süreli belleğe aktarılmamış olan bilgiler pasif olarak veya aktif süreçler sonucu oradan kalkar yani unutulur [55]. Bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılması ise bilgilerin tekrar edilmesi ile gerçekleşir.

4.Uzun Süreli Bellek (USB): Bu belleğin işlevi, bilgileri öncelikle bilgileri uzun süreli depolanmaya uygun olacak şekilde özümseyerek kodlamadır. Özümseyerek kodlamada, bilgiler uzun süreli depoda bulunan bilgilere özümseilir, bilgiler yeniden organize edilerek zenginleştirilir, depolanan bilgiler zaman içinde değiştirilir.

USB’de sözel ve anlamsal bilgiler semantik bellekte, anolojik olarak kodlanan çevresel ve kişisel olaylar ise epizodik bellekte saklanır. Semantik bellek dünya hakkında bilgi ve kavramları içerirken, yer ve zaman ile ilişkili otobiyografik bilgileri ise epizodik bellek içerir.

Bellek sadece istemli olarak oluşan açık bellek işlemlerini içermez, uygun koşullar oluştuğunda farkına varmadan öğrendiği bilgileri sakladığı örtük bellek işlemlerini de içerir [55].

Kısa süreli bellek / çalışma belleği parietal korteks ve prefrontal korteksin özellikle dorsolateral bölümü ile ilgilidir. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması beyin korteksiyle , bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporal ağ ile ilişkilidir [44].

2.2.5. ÖĞRENME VE BELLEK

Öğrenme; çevreden gelen uyarıların beş duyu ile algılanması, algılanan duyumların önceki bilgilerle karşılaştırılarak yeniden anlam yüklenmesi ile bellekte saklanması, saklanan bu bilgilerin kullanımı için geri çağırılması ile davranışa dönüştürülmesi sürecini kapsar [56].

Öğrenme süreci, duyu organları, primer korteks, assosiyasyon neokorteksi ile bilginin farkına varılması ile başlar. Bunu pariyetal lob ve prefrontal lob vasıtasıyla kısa süreli bellek yani çalışma belleğinde, bilginin çevrim içi tutulması süreci takip eder. Daha sonra limbik sistem bilginin kodlanması ve pekiştirilmesini gerçekleştirir ve serebral korteksin değişik bölgelerinde bilgi

depolanır. Bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporal ağ aracılığıyla gerçekleşir [44].

2.2.6. DİL

Beynin sol hemisferindeki üç kortikal alanın ve alanlar arasındaki bağlantının dilin gerçekleşmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir ki bu üç alan : Broca alanı, Wernicke alanı ve angüler gyrus dur. Wernicke alanı dilin sözcüksel ve anlamsal özellikleri ile ilişkili iken, Broca alanı ise artiküler, söz dizimsel ve gramatik özellikleri ile ilgilidir. Frontal lobda yer alan Broca alanının görevi seslerin konuşulan dil biçimine dönüştürülmesine yardımcı olmaktır. Superior temporal gyrusun arka yarısında ve üst yüzeyinde yer alan Wernicke alanı ise duyulanların söylenenler biçimine dönüştürülmesine ve duyulanların anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Angüler gyrus ise işitilen, dokunulan veya görülen nesnenin adının yazılması ve okuma işlevleriyle ilgilidir [57].

2.3. BİPOLAR BOZUKLUK VE BİLİŞSEL İŞLEVLER

Kraepelin şizofreniyi işlevsellik kaybının sürekli olduğu ve yıkımla seyreden ilerleyici bir bozukluk, manik depresif hastalığı sadece hastalık dönemlerinde işlevsellik kaybına yol açan döngüsel bir hastalık olarak tanımlamıştır [58].

Bipolar bozuklukta da bazı bilişsel belirtilerin olabileceği uzun süredir bilinse de, Kraepelin’ci görüşünde etkisiyle bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin hastalık dönemlerine özgü, manik ve depresif belirtilere ya da motivasyonla ilgili etkenlere ikincil olduğu düşünülüyordu. Son zamanlarda, bipolar bozuklukta remisyon döneminde de bilişsel işlev bozukluğunun sürdüğünü gösteren veriler hızla artmıştır [59][60][61].

Ötimik dönemde bulunan bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarla sözel bellek, dikkat, yürütücü işlevler, soyutlama, sürdürülebilir dikkat, cevap inhibisyonu ve psikomotor hız alanlarında bozukluk olduğu ve en

belirgin bozuklukların ise yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarında olduğu tespit edilmiştir [62][63].

Bipolar bozuklukta hakim olan görüş seçici dikkat bozukluğundan ziyade sürdürülebilir dikkat bozukluğunun olduğu yönündedir. Sürdürülebilir dikkat, bilişsel işlemlerin tüm aşamalarında (kodlama, depolama, planlama ve problem çözme gibi..) temel bir gerekliliktir. Literatüre bakıldığında ötimik dönemde sürdürülebilir dikkat bozukluğunun tespit edildiği birçok çalışmanın olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada ise dikkati sürdürme konusundaki eksikliğin işlem belleğinden bağımsız olarak gerçekleştiği belirtilmiştir [64].

Yapılan başka bir çalışmada dikkati ve konsantrasyonu sürdürmeyi ölçen Sürekli Performans Testinde ötimik bipolar bozukluğu olan hastaların hedef saptamada güçlük çektiği belirtilmiştir [60]. Yine sürdürülebilir dikkatin SPT ile değerlendirildiği birçok çalışmada uygun vuruşların ve dolayısıyla hedef duyarlılığının ötimik bipolar hastalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre belirgin derecede azaldığı bulunmuştur [60][64][65][66]. Bunun aksine Sürekli Performans Testinde ötimik hastaların kontrol grubundan farklı verilere sahip olmadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur [67].

Araştırmacılar sürdürülebilir dikkat bozukluğunun bipolar bozukluğun mevcut kliniğine sekonder olarak gelişmesinden ziyade bu durumun bipolar bozukluk sürecinde bir savunmasızlık belirleyicisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir [60].

Yakın zamanda Brooks ve ark. tarafından yapılan bir PET çalışmasında ise ötimik yaşlı bipolar bozukluğu olan hastaların sürdürülebilir dikkat konusunda belirgin defisitleri olduğu ve bu defisitin singulat, paralimbik ve insular bölgelerin metabolizmalarındaki değişiklik ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür [68].

Mur ve arkadaşlarının yaptığı 2 yıl süren bir izlem çalışmasında da ötimik bipolar bozukluğu olan hastaların yürütücü işlevler ve işlem hızı gibi alanlarda sağlıklı kontrollere göre belirgin defisite sahip oldukları belirlenmiştir [69].

Yürütücü işlevlerin WKET ile değerlendirildiği iki farklı çalışmada ötimik hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla perseveratif hata yaptığı belirlenmiştir [7][70]. Perseveratif hatanın fazla olması da bilişsel esnekliğin kaybı ile bağdaştırılmıştır [7][71]. Bora ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise bilişsel esneklik kaybının psikotik atak geçiren hastalar için belirteç olabileceği ileri sürülmüştür [72].

Yürütücü işlevler , değişen yeni durumlara adapte olmak, uyum sağlamak, sosyalleşebilmek ve kişiye ait özgün davranışlar sergileyebilmek için gerekli olan mental kabiliyetlerin geniş bir kısmını kapsar. Bu yüzden son zamanlarda yapılan çalışmalarda ötimik hastalarda kognitif yıkım ile işlevsellik arasındaki ilişki araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur [73]. Örneğin toplumsal ve mesleki işlevselliğin öğrenme ve dikkat defisitleri ile korelasyon gösterdiği bulunurken [71][74][75]. Martinez Aran ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda genel işlevselliğin sözel akıcılık performansı, frontal yürütücü işlevler ve birçok hafıza süreci ile ilişkili olduğu bulunmuştur [76][77][78].

Ötimik hastalarda yapılan başka bir çalışmada hastalarda yürütücü işlevlerin bir kısmında (zihinsel esneklik, sözel ve sözel olmayan akıcılık, kavram değişikliği, planlama) orta derecede defisit olduğu ve bu defisitinin düşük işlevsellikle ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür [73].

Baldessarini ve arkadaşlarının meta analizinde hastalarda bilişsel işlevlerle psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi araştıran 12 çalışma (8 çalışma ötimik hastalarla yapılmış) incelenmiş ve ötimik hastalarda sözel bellek, yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, psikomotor hız alanlarında bozulma olduğu ve bu bozulma ile psikososyal işlevsellik arasında pozitif bir bağlantı olduğu bulunmuştur [79].

Yine ötimik hastalarla yapılan bir çalışmada ise her ne kadar testleri tamamlama süreleri daha uzun olsa da planlama, karar verme ve problem çözme kabiliyetlerinin diğer bilişsel işlevlere göre nispeten korunduğu belirtilmiştir [80].

Son zamanlarda geniş bir hasta grubu ile yapılan bir çalışmada görülmüştür ki bipolar bozukluğun manik ve depresif fazlarında var olan karar vermede bozulma ötimik fazda da devam etmektedir. Aynı çalışma sonucunda karar verme yetisindeki bozulmanın yüksek depresyon skoru, eğitim seviyesinin düşüklüğü, benzodiazepin kullanımı, SNRI kullanımının olmaması ve ailede bipolar bozukluk öyküsünün pozitif olması ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur [81].

Farklı bir çalışmada ötimik fazda ki karar verme becerisindeki azalmanın plansız impulsivite artışı ile korrele olduğu belirtilmiştir [82]. İmpulsivite artışının ise tekrarlayıcı intihar girişimi [83][84] ve madde kötüye kullanımı [85] gibi klinik sonuçları beraberinde getirdiği bilinmektedir. Fakat bu çalışmaların aksine yapılan bazı çalışmalarda ise bipolar hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında inhibisyon kontrolü açısından farklılık görülmediği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise 4 aydır remisyonda olan 18 ötimik bipolar hastada görsel-uzaysal tanıma belleğinde bozulma saptanmış fakat yürütücü işlevlerin korunduğu ve frontal işlevlerin iyileşmeye birlikte düzelme gösterdiği iddia edilmiştir [86].

Mur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın neticesinde yürütücü işlevlerdeki defisit ve inhibisyonun kaybının hastalığın ciddiyetinin ve medikasyonun etkisi dikkate alınmaksızın bipolar bozukluğun önemli bir özelliği olduğu ve bu yürütücü işlevsellikteki özelliklerin bipolar bozukluğun etyolojisini araştırarak yeni çalışmalar için bir endofenotip teşkil edebileceği ileri sürülmüştür [87].

Yürütücü işlevlerdeki disfonksiyonun bipolar bozukluğun erken evrelerinde var olduğu ve depresyon sırasında ve manik epizotlar sonrasında artma eğilimi gösterdiği dolayısıyla gözlenen disfonksiyonun hastalığın bir durumsal belirtici olabileceği belirtilmiştir [88][89][90].

Bulguların tutarlı olmaması yürütücü işlevlerin hepsinde değil bir kısmında defisit görülebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Bipolar hastalarda nörokognitif varyantın mevcudiyetinin bir kısmı psikoz öyküsü ile açıklanabilir [91][92]. Hastaneye yatış sayısı ve yaşam boyunca görülen psikotik semptomlar ile kognitif işlevlerdeki yıkım arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma göstermiştir ki psikotik özellik gösteren bipolar hastalarda hastalığın kronikleşme ve daha ciddi hale gelme ihtimali yüksektir. Dolayısıyla bu hastaların kognitif işlevlerinde daha ciddi yıkım olması beklenmektedir [93][94][95]. Manik epizotlarda daha sık psikotik semptomlara rastlandığından manik epizotları ve hastaneye yatışları önlemek bu hastaların kognitif işlevlerinin olumsuz olarak engellenmesinin önüne geçmek olacaktır [7]. Fakat bu görüşlerin aksine yapılan başka bir çalışmada ise psikotik atak öyküsü ile bilişsel hasarın ilişkisi olmadığı ileri sürülmüştür [96].

Bilişsel işlevlerdeki yıkımı etkileyen diğer klinik değişkenler ise hastalık süresi, manik atak sayısı, depresif atak sayısı, hızlı döngünün olması, eşlik eden hastalıklar, madde kullanımı, mevcut kullanılan ilaçlar, ekt öyküsü ve hastalık başlama yaşıdır [61][97][98]. Martino ve arkadaşlarının 50 ötimik hasta ile yaptığı çalışmada bilişsel işlevler 6 kategoride (dikkat, sözel bellek, dil, psikomotor hız, yürütücü işlevler, yüzde emosyonların tanınması) değerlendirilmiş ve sonuç olarak hastaların %38 inde herhangi bir bilişsel işlevde etkilenme olmadığı fakat sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sözel bellek işlevlerinin daha düşük seviyede olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular kognitif yıkımın bipolar hastalarda relatif bir homojenite gösterdiğini fakat bu yıkımın ciddiyetinin ise geniş bir heterojenite gösterdiğini doğrulamaktadır. Yani bazı hastalarda sadece sözel bellekte hafif bir defisit gözlenirken bazı hastalarda ise hemen hemen tüm kognitif işlevlerde yıkım gözlenebilir [98].

Ötimik hastalarda yapılan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesindeki sonuçların tutarsızlığı ağır derecede hasta olan ve çok sayıda psikotik bulgulu

dönem geçiren hastaların çalışmalara dahil edilmesiyle ve bilişsel işlevleri etkileyen klinik değişkenlerin göz önüne alınmamasıyla açıklanabilir [99].

2.4. NİTRİK OKSİT VE ASİMETRİK DİMETİLLARJİNİN

2.4.1. NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO) birçok dokuda hücrel ve fizyolojik işlevlerin düzenlenmesini sağlayan önemli bir sinyalizasyon molekülüdür. Bu molekülün rolü ilk olarak vasküler tonusun düzenlenmesinden sorumlu ajanların tanımlanma çalışmaları sırasında keşfedilmiştir. 1980 yılında ABD’ de “Endothelium Derived Relaxing Faktor (EDRF): Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör" olarak tespit edilen bu ajanın, 1986’ da nitrik oksit (NO) olabileceği düşünülmüş ve 1987 yılında damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının izole edilmesi sırasında nitrik oksit sentetaz (NOS) keşfedilmiştir. Daha sonraki yıllarda EDRF’ nin NO olduğuna kanaat getirilmiştir [100][101]. Nihayetinde; EDRF’nin aslında bir protein değil, oldukça reaktif bir gaz olan nitrik oksit olduğu gerçeğinin keşfi, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro ve Ferid Murad’a 1998 Nobel Tıp Ödülü’nü kazandırmıştır [102][103].

NO bir çok memeli hücre dokusunun fonksiyonlarını düzenlemede rol alan, renksiz, küçük molekül, kısa yarılanma ömrüne sahip olan, yağda çözünen, O₂ ve CO₂ gibi hücre zarını kolaylıkla geçebilen, reaksiyon yeteneği oldukça yüksek, güçlü bir vazodilatör, önemli bir hücre içi sinyalleme ajanı, atipik bir nörotransmitter, çevresel bir toksin, immunolojik reaksiyonlarda rol oynayan nonspesifik sitotoksik bir mediatördür. Yüksek derecede reaktif olan yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabil olup suda erime özelliği gösterirken, düşük konsantrasyondaki NO oksijen varlığında daha stabildir [104][105][106].

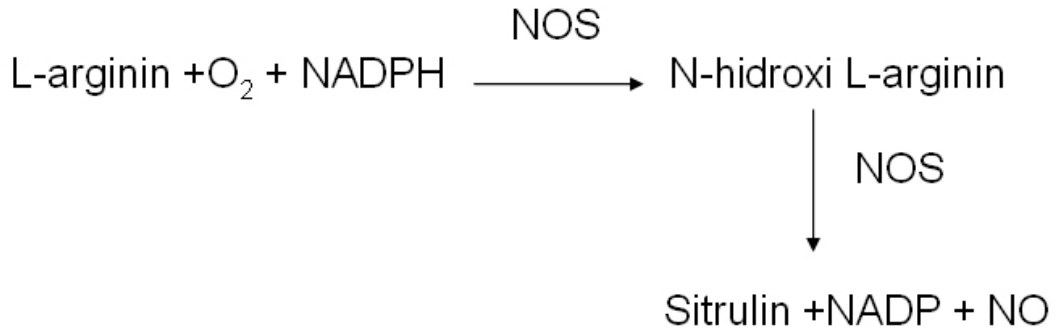
Nitrik oksit bir adet çiftlenmemiş elektrona sahip olmasından dolayı radikal molekül olarak isimlendirilebilir, aynı zamanda NO üzerindeki bu çiftlenmemiş elektron; moleküle hücreden hücreye hiçbir bariyerle karşılaşmadan kolaylıkla

geçme özelliği kazandırmaktadır [106]. NO oldukça labil bir moleküldür ve biyolojik sıvılarda ölçülemez ve sentezlendiği yerde saniyeler içinde nitrite (NO_2^-) ve daha sonra da nitrata (NO_3^-) okside olur. NO in son ürünleri olan NO_2^- ve NO_3^- biyolojik sıvılarda ölçülebilir ve NO üretimi dolaylı olarak hesaplanır. Diğer serbest radikaller düşük konsantrasyonlarda hücreler için zararlı iken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır [105][107].

NO' in memeli organizmasında da çok önemli rolü olduğu belirtilmiştir. NO fizyolojik konsantrasyonlarda hemen hemen tüm organ ve sistemlerinde değişik biyolojik etkiler göstermektedir. NO, gastrointestinal hava yollarını, kavernöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesini, konak savunmasını ve immunitiyi etkilediği gibi kan damar tonusu ve nöronal ileti dahil bir çok fizyolojik olayların düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır [106].

NO in santral sinir sistemindeki gelişimsel sürece etkili olduğu bilinmektedir [108]. Noradrenalin ve dopamin salınımı, hafıza ve öğrenme, serebrovasküler sistemin düzenlenmesi, uyanıklığın sağlanması, koku ve besin alımının düzenlenmesi etkili olduğu başlıca fonksiyonlardır. Ayrıca bipolar bozukluk, şizofreni, major depresyon, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, alkol ve madde bağımlılığı, serebral iskemi ve inme gibi belli nöropsikiyatrik patolojilerde de rolü vardır [13][109][110][111][112][113].

NO, Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir. NOS uyarıldığında bir çift oksijen atomunun, L-arginine girmesiyle NO üretilmektedir. NOS un katalize ettiği biyokimyasal reaksiyon şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. NOS Enzimi ile NO Sentezinin Reaksiyonu

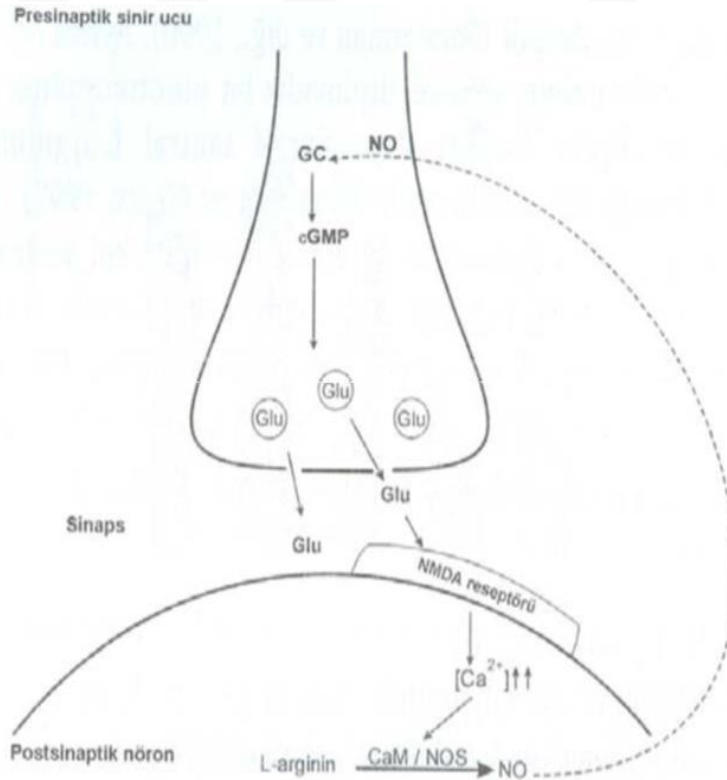
NOS vücuttaki birçok dokudan izole edilmiş ve sonuç olarak 3 izoform tanımlanmıştır; nöronal NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS), indüklenbilir NOS (iNOS). Endotelial NOS ve nöronal NOS, yapısal NOS (cNOS) olarak da bilinir ve bunların aktiviteleri hücre içi kalsiyumu tarafından düzenlenir. nNOS sinapslar arasında retrograd haberleşmeyi sağlarken eNOS un birinci fonksiyonu ise vasküler tonusu ayarlamaktır. iNOS ise normal şartlarda dokularda bulunmazken patolojik süreçlerde tespit edilir ve hücrel bağışıklık yanıtında görev almaktadır [106].

2.4.1.1. NİTRİK OKSİT VE SİNİR SİSTEMİ

1988 yılında beyinde NO benzeri bir maddenin bulunması NO in yeni bir nöronal mediyatör olarak gündeme taşınmasına sebep olmuştur [114]. Hem periferik hem santral sisteminde bir nörotransmitter görevi gören NO, diğer konvansiyonel nörotransmitterlerin aksine depolanmaz ve bol miktarda salgılanmaz ancak ihtiyaç duyulduğu zaman sentezlenir. Ayrıca bir aminoasit, amin ya da peptit değildir, sinaptik veziküllerde depolanmaz ve kendi ait bir reseptörü yoktur [115]. MSSde yerleşimi ise gaz halinde bir bileşik olduğundan doğrudan belirlenemez. NOS enzim lokalizasyonun belirlenmesiyle NO yerleşimi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır [116].

NOS insan ve hayvanların beyin dokusunun her bölgesinde değişen oranda bulunmaktadır. NOS enzimi serebellum (en yüksek bulunduğu yer), hipokampus, striatum, orta beyin de yüksek oranda bulunurken, korpus kallozum, talamus, oksipital korteks, dentat nukleusta düşük oranda bulunmaktadır [117]. Santral

sinir sisteminde, glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini uyarması sonucunda NO sentezlenir. Presinaptik uçtan salgılanan glutamatın postsinaptik membrandaki NMDA reseptörlerine bağlanması ile membrandaki Ca^{2+} iyon kanalları açılır ve hücre içi Ca^{2+} düzeyi artar. Ca^{2+} bağımlı nNOS uyarılır ve NO sentezi başlar. Postsinaptik bölgede sentezlenen NO retrograd olarak presinaptik uca dönebilir ve sıklık guanylat siklaz (cGMP) yapımını uyararak guanylat siklaz enzimindeki hem gruplarına bağlanırlar ve bu yol üzerinden sinaptik aralığa glutamin salınımını indükler. Glutamat ise postsinaptik membranda NMDA gibi glutamat reseptörlerini uyarır. AMPA ve kainat reseptörlerinin aktivasyonu da NO sentezini artırır. Fakat MSS’de NO sentezi NMDA reseptörlerinin glutamat ile aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Farklı bir deyişle nNOS sadece NMDA reseptörleri ile aktifleştirilir (Şekil 2) [118][119]. Her ne kadar NO in yarı ömrü sadece birkaç saniye olsa da bu kısa sürede birkaç yüz mm yol alabilir ve daire seklinde yaklaşık 300-350 μm çapında bir alanın yani sinapsların etrafında bulunan çok sayıda nöronun işlevini etkileyebilir [120].



Şekil 2. Glutamat Etkisi ile Oluşan NO sentezi

NO in MSS nin nörolojik gelişim sürecine ve yetişkin beyin fonksiyonlarına doğrudan etkili olduğu bilinmektedir. nNOS tarafından sentezlenen beyindeki NO, nöroprotektif, nöroplastite, immun yanıt ve serebral kan akımının düzenlenmesine ve hafıza oluşumuna etki etmektedir. Ayrıca denge, ağrı duyusu, görme, bellek, öğrenme, uyanıklık, koku alma, besin ve sıvı alımı, nörotransmitter salınımının düzenlenmesi, uyarı geçişi, anksiyetenin hafifletilmesi, gibi birçok fonksiyonlarda rol aldığı bildirilmiştir [13][121][122].

NO' nun öğrenme ve bellekte en önemli rol oynayan LTP (long term potentiation) (hipokampusta) ve LTD' ye (long term depression) (serebellumda) neden olduğu kanıtlanmıştır. Uzun süreli hafıza (LTP) oluşumu ve sinaptik plastisite, hipokampusun bellek ile ilgili işlevlerinde temel rol oynamaktadır. Glutamatın, NMDA reseptörlerini aktive ederek öğrenme ve belleğin temeli olan LTP' yi NO üreterek oluşturduğu belirtilmiştir [44]. Yapılan çalışmalarda farmakolojik ajanlarla NOS inhibisyonu sağlanmış ve bunun glutamat aracılığı ile aktive olan NMDA reseptörlerinin uyarılmasını engelleyerek sıçan hipokampusundaki hücrelerde meydana gelen LTP oluşumunu baskıladığı gözlenmiştir [123]. Başka bir deyişle NOS enziminin inhibe olduğu durumlarda NO sentezinin azalmasıyla öğrenme fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir.

Eksite edici aminoasitlerin aşırı salınımı (glutamat ve aspartat) NO miktarını artırır ve normalin üstündeki NO miktarı ise toksik etkilere neden olabilmektedir. NO yüksek dozda olduğu zaman nörotoksikasyon ve nörodejenerasyonda rol alır: örneğin epilepsi ve serebral iskemi gibi durumlarda aşırı NO sentezinin nöral defektlere neden olduğu ileri sürülmektedir [124][125]. Yine beyinde iNOS sentezleyebilen mikrogial hücrelerin olduğu ve bu mikrogial hücrelerin nörodejeneratif hastalıklardan olan Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında, Multiple Skleroz hastalığında ve AIDS teki hafıza kaybında rol aldığı düşünülmektedir [106].

Ayrıca son yıllarda NO'nun depresyon, bipolar afektif bozukluk, şizofreni, otizm, migren, obsesif kompulsif bozukluk, nikotin, alkol ve opioid benzeri

çeşitli maddelere fiziksel bağımlılık gibi nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü de araştırılmaya başlanmıştır [13][110][112][122][126][127].

2.4.2. ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN

Arginine benzeyen bir aminoasit olan Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) plazmada, idrarda ve dokularda bulunduğu bilinmektedir [128]. İlk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metilenmiş argininler olarak tanımlanan ADMA, 1992 yılında Vallance ve arkadaşları tarafından insan plazma ve idrarında endotelial nitrik oksit sentazın endojen inhibitörü olarak tanımlanmıştır ve o günden bu yana hakkında birçok çalışma yapılmıştır.

ADMA, vasküler endotelial hücreler de dahil bir çok dokuda normal protein döngüsü sırasında arjinin kalıntılarının metilasyonu ile elde edilmekte ve dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) aracılığıyla sitriline metabolize olmaktadır [128][129][130]. Kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünün ADMA ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca ADMA, NO'ı inhibe ederek damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta ve kan akımını sınırlandırmaktadır. Son yıllarda plazma ADMA düzeyinin artışı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM, sigara gibi koroner arter risk belirteçlerinden kabul edilmektedir [131][132][133][134].

NO in hücrel konsantrasyonu NOS tarafından düzenlenir. NOS aktivitesinin ilk kontrol mekanizması ise substrat, L-arjinin ve NOS inhibitörü olan ADMA 'dır. Oldukça düşük konsantrasyonlarda biyolojik etkisini gösterebilen ADMA nın konsantrasyonundaki küçük bir değişikliğin bile vasküler NO üretimini, vasküler tonusu ve vasküler rezistansı önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Normal şartlar altında hücre içi düzeyi yaklaşık 3,6 µmol/L olan ADMA'nın NO üzerine etkisi %10 iken, plazma ADMA düzeyinin 3 ila 9 kat arttığı patolojik durumlarda NO üretimine etkisi %30-70'lere çıkabilmektedir [135]. Bu özellikleri sebebiyle ADMA nın endotelial

disfonksiyonda ve vasküler hastalıklarda önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir [136].

Yapılan çalışmalar ADMA birikiminin, NO sistemindeki sinyal iletiminde önemli bir rolünün olduğunu ve beyindeki NO üretimini belirleme açısından bu birikimin yeni bir mekanizma olabileceğini göstermiştir [15]. Ayrıca ateroskleroz, renal bozukluk, hipertansiyon, hiperkolestrolemi gibi hastalıklar için yüksek ADMA düzeyleri risk faktörü olarak nitelendirilmektedir [137].

Hücre içinde sentezlenen NO hücre dışına kolayca difüze olur ve nöronal membran depolarizasyonunu uyarak asetilkolin, dopamin, norepinefrin, glutamat, GABA, taurin gibi nöroaktif moleküllerin salınımında rol oynar. Bu nöroaktif moleküllerin çoğu psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde yer almaktadır [138]. NO yolağının önemli bir düzenleyicisi olan ADMA'nın da benzer hastalıkların etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir: örn. ADMA istirahat sırasında serebral damarları daraltmakta ve bu sayede damarların asetilkoline relaksasyon cevabı verebilmesini sağlamaktadır [139]. Dolayısıyla çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarda görülen serebral perfüzyon azalmasından ADMA'nın üretiminde meydana gelen artışın sorumlu olabileceği ön görülmektedir [140].

Selley ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ADMA ve NO arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiş ve yükselen ADMA düzeyinin NO üretimini azaltabileceği ve dolayısıyla NO difüzyonunun ve sinir hücrelerine NO bağımlı serotonin ulaşımının azalmasına sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Depresyon ile yüksek ADMA düzeyi arasındaki bağlantıya da bu mekanizmanın sebep olabileceği düşünülmüştür [21].

Sağlıklı kişilerde plazma ADMA düzeyleri 0.2-1.2 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Her gün 260 μmol ADMA metabolize edilir ve 60 μmol ADMA idrarla atılır. ADMA'nın idrarla atılımının tamamen bozulması, plazma ADMA düzeyinde artışa neden olur. Proteoliz artışına bağlı olarak, dokulardan plazmaya ani ADMA

geçiş veya ADMA serbestleşmesinin ani artışı, plazma ADMA düzeylerinde ani değişikliklere neden olabilmektedir [141]. Patolojik birçok durumda ADMA düzeyi artış göstermektedir. Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, preeklampsi, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler olay, şizofreni, Alzheimer hastalığı, yaşlılık, gebelik, obezite ve nikotin bağımlılığı yüksek plazma ADMA düzeyinin sebepleri arasındadır.

Alzheimer hastalarında homosistein ve ADMA'nın düzeylerinin arttığı NO düzeylerinin ise azaldığı bulunmuş ve bu durumun bilişsel bozulmada rol oynadığı ileri sürülmüştür. Nöronlarda biriken ADMA konsantrasyonunun dimetilargininin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile azaltılmasının serebrovasküler hasarlı yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarında düzelmeye yapabileceği bildirilmiştir [21].

2.5. BİPOLAR BOZUKLUK İLE ADMA VE NO İLİŞKİSİ

Savaş ve ark.(2002) tarafından yapılan bir çalışmada akut mani fazında olan bipolar hastalarla sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmış ve manik atak fazında bulunan hastaların plazma NO düzeylerinin belirgin yüksek olduğu tespit edilmiş ve bu hastalarda NO /NO sentaz yolağında bir defekt olabileceği ileri sürülmüştür [13]. Yine benzer bir sonuç Yanık ve ark. tarafından yapılan çalışmada manik hastalardaki NO seviyesinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak gözlenmesi ile ortaya konulmuştur [142].

Yapılan diğer çalışmalarda artan NO seviyesi ötimik ve depresif dönemde de gözlenmiştir. Depresif dönemde artan NO düzeylerinin tedavi sonrası normale döndüğü saptanmıştır. Ayrıca toplam geçirilmiş manik epizot sayısının ve diğer epizotların sayısının NO düzeyini etkilediği ve her duygu durum epizodunun daha yüksek NO üretimi ile sonuçlanan geri dönüşümsüz tehlikeli etkilere sebep olabildiği ileri sürülmüştür [16][18][19].

Gergerlioğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada NO ile delüzyonel belirtiler arasında pozitif ilişki bulunmuş ve NO in bipolar bozuklukda özellikle manik fazda görülen semptomların patofizyolojisinde rol alabileceği ön görülmüştür [16].

Ötimik fazda bulunan hastalarda da NO seviyesinin yüksek bulunmasının ardından, NO in sadece manik faza ait bir belirteç değil bipolar bozukluğa özgü bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür [19].

Aydemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada da son 6 aydır remisyonunda olan bipolar hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında ötimik dönemdeki bipolar bozukluğu olan hastalarda NO düzeylerinin daha yüksek olduğu olduğu görülmüştür [23].

Bipolar bozukluk depresyon fazında olan hastalarla yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında tedavi öncesinde daha yüksek bulunan NO düzeyinin tedavinin 30. Gününde yapılan ölçümde sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olmadığı saptanmıştır [18].

Hoekstra ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada manik hastaların NO üretiminin ve NOS enzim işlevinin sağlıklı kontrollere oranla daha düşük olduğu bulunmuştur [143].

Aykut ve ark. tarafından 30 manik hasta ile yapılan farklı bir çalışmada da yine sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında plazma ADMA seviyesinde belirgin bir yükselme görülürken buna karşılık NO düzeylerinin ADMA yüksekliğine paralel şekilde düşme eğilimi olduğu görülmüştür [22].

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

15.06.2014 – 15.12.2014 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine ardı sıra başvuran ve DSM-V e göre bipolar bozukluk tanısı almış olan, ayaktan tedavi görmekte olan 18-65 yaş arasındaki 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Son 2 aydır remisyonunda olan ve ölçekler uygulandığı esnada Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 8 puan ve altı, Young Mani Derecelendirme Ölçeğinden 5 puan ve altı alan ve çalışma konusunda bilgilendirilen 83 hastadan dahil olma kriterlerini karşılamayan 34 hasta ve çalışmayı kabul etmeyen 4 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu ise hastane çalışanları, üniversite öğrencileri ve hasta yakınlarından seçilen 45 sağlıklı bireyden oluşturulmuş ve tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- DSM-V tanı kriterlerine göre BB tanısı almış olmak ve en az son 2 aydır remisyonunda olmak
- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek

Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı ve 65 yaş üstünde olanlar
- Mental retardasyonu olanlar (IQ<70)
- DSM-V e göre BB dışında psikiyatrik tanı almış olanlar
- Ciddi organ yetmezliği olanlar
- Madde bağımlıları (sigara içicileri hariç)
- Antioksidan kullananlar (vitamin A, vitamin C, N-asetilsistein...)
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Ciddi obezitesi olanlar
- Primer nörolojik bozukluğu olanlar

- Kalp hastalığı olanlar
- Hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet ya da endokrinopati tanısı almış olanlar
- Hiperkolesterolemi tanısı almış olanlar
- Son 6 ay içerisinde EKT tedavisi almış olanlar
- Demans tanısı almış olanlar
- Gebe olanlar
- Ayrıntılı açıklama ve hasta bilgilendirme formunu okuyarak katılımı kabul etmeyenler

3.2. YÖNTEM

Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin 12.06.2014 tarih ve 2014/09-171 sayılı kararı ile etik kurul onayı ve çalışmaya dahil edilen tüm kişilerden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmaya alınan BB tanısı almış ve son 2 aydır remisyonunda olan hastalara klinik durumun saptanması amacıyla Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve her iki gruba da sosyodemografik verilerin kaydedilmesi amacıyla sosyodemografik veri formu uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hasta grubu için ötimi kriteri olarak son 2 aydır remisyonunda olma ve ölçekler uygulandığı esnada Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 8 ve altı, Young Mani Derecelendirme Ölçeğinden de 5 ve altı puan alması şartı aranmıştır.

Nöropsikolojik değerlendirme amacıyla Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi uzman klinik psikolog tarafından uygulanmıştır. Bu testlerin hasta ve kontrol grubuna uygulanması 1 ila 1.5 saat kadar zaman almıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Çalışmacı tarafından çalışmanın özellikleri dikkate alınarak, çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik ve klinik özellikleri hakkında bilgi edinmek amacıyla oluşturulmuş bir formdur. Formda bireyin yaşı, medeni durumu, eğitimi, mesleği, birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü gibi maddeler bulunmaktadır. Ayrıca hasta grubu için hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, geçirilmiş epizot sayısı ve tipi, hastaneye yatış sayısı, ekt ve intihar öyküsü ve ilaç kullanımı gibi maddelere de yer verilmiştir.

3.3.2. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)

Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Young-Mani Derecelendirme Ölçeği her biri 5 şiddet derecesi içeren 11 maddeden oluşan ve deneyimli bir klinisyen tarafından 15-30 dakikalık bir görüşmede uygulanabilen bir ölçektir. İletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilebilmesi için beşinci, altıncı, sekizinci ve dokuzuncu maddelere iki katı ağırlık verilmiştir. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm ve içgörü gibi manik semptomları değerlendiren ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği ise Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [144].

3.3.3. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, değerlendiricinin derecelemesine dayanan bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanmıştır [145]. Depresyonun derecesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Somatik yakınmaları daha ön planda değerlendirme eğilimi olan bir ölçektir. Her bir maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığını, bulunan maddelerin de şiddet derecesi hakkında yorum yapılabilmesini sağlamaktadır. 17 itemden dokuzu 0-4, sekizi ise 0-2 puan aralığında değerlendirilir. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ila 51

arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0 - 7 puan depresyon olmadığını, 8 - 15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16 - 28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. HDDÖ Türkçeye uyarlanmış ve klinik düzeylerdeki depresyonu değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir araç olarak kullanılabileceği 1996 yılında Akdemir ve ark. tarafından gösterilmiştir [146].

3.3.4. SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)

SBST, anlık bellek, dikkat, bilginin kazanılması (acquisition), saklama (retention), hatırlama (recall) ve tanıma süreçleri hakkında bilgi verir. Kullanılmış olan kelime listesi öğrenme testi olan Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nin Türkçe'ye uyarlanmış şeklidir, geçerlik ve güvenirlik çalışması Öktem tarafından yapılmıştır [147]. Bu testte birbiri ile ilişkisiz 15 kelimeden oluşan bir kelime listesi deneğe ardı ardına 10 kez okunur ve her defasında bu kelimelerden hangileri aklında kalmışsa söylemesi istenir. Deneğin ilk denemesinde bildiği kelime sayısı 'anlık bellek' skorunu belirler. Eğer denek 10. denemeye gelmeden önce 15 kelimenin tamamını söyleyebilmişse, bundan sonraki denemelerin tamamını bilmiş kabul edilerek, öğrenme deneyine orada son verilir. 'Öğrenme puanı' deneğin tüm denemelerde bildiği kelimelerin toplamıdır. 'En yüksek öğrenme puanı' ise deneğin her bir denemede maksimum bildiği kelime sayısıdır. 'Kritere ulaşma puanı' SBST testinde deneklerin 15 kelimenin tamamını bildiği sıradaki satır sayısı olarak tanımlanır. Denekten 40 dakika sonra bu kelimeleri (kelime listesi kendisine tekrar okunmaz) hatırladığı kadarıyla tekrar söylemesi istenir ve bu 'geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama' denemesi olarak değerlendirilir. Bu denemede 15 kelimenin tamamını hatırlayamadıysa, 'tanıyarak hatırlama' denemesine geçilir. 'tanıyarak hatırlama' denemesinde deneğin eline testin 15 kelimesinin, sessel ve anlamsal olarak benzerlerinin de bulunduğu karıştırılarak oluşturulmuş bir liste verilir. Denekten biraz önce hatırlayamadığı kelimeleri bu listeden bulup işaretlemesi istenir. Kendiliğinden hatırladığı ve tanıdığı kelimelerin toplamı, o deneğin 'toplam hatırlama' skorunu oluşturur. Bu testte kullanılan kelime listesinin A, B ve C olmak üzere üç ayrı

formu bulunmaktadır ve üç listedeki kelimeler birbirinden farklıdır. Bu çalışmada hem hasta grubuna hem de kontrol grubuna A listesi (Ek 3) kullanılarak değerlendirilme yapılmıştır.

3.3.5. WISCONSIN KART EŞLEŞTİRME TESTİ (WKET)

İlk şekli 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiş olan teste son şeklini Heaton 1981’de vermiştir. 1993’de ise Heaton ve ark. tarafından WKET’nin geliştirilmiş ve genişletilmiş yeni el kitabı hazırlanmıştır. WKET’nin BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışması yapılmıştır [148][149]. Testin amacı, değişen çevresel uyaranlara yanıt olarak bilişsel stratejileri değiştirebilme yeteneğini ölçmektir. Esas olarak yürütücü işlevleri ölçmektedir. Testin manuel ve bilgisayar olmak üzere iki versiyonu vardır. Çalışmamızda testin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır.

Test 4 adet uyarıcı karttan ve 64 adet tepki kartının olduğu 2 kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunmaktadır. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Dört uyaran kart ile tepki kartlarından belli bir kategoride eşleştirme yapabilme ilkesine göre uygulanan bu testte kişiye her tepki sonrası yaptığı eşlemenin “doğru” veya “yanlış” olduğu belirtilmekte ve 10 doğru yanıt bir kategoriyi oluşturmaktadır. Önce renge göre eşleme yapılmalıdır. Arka arkaya 10 doğru yanıt sonrasında uyarı olmadan istenen eşleştirme ilkesi renkten geometrik şekle daha sonra da sayıya değiştirilir. Ardından tekrar renk, geometrik şekil ve sayıya göre eşleştirme yapması beklenir. Testte zaman sınırlaması yoktur. Kişi 6 kategori oluşturana veya tüm kartlar bitene kadar test sürdürülmektedir.

Wisconsin kart eşleştirme testinin değerlendirilmesinde 13 farklı puan hesaplanır:

1. Toplam tepki sayısı: Testin tamamlanması sırasında kullanılan kart sayısıdır.

2. Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır.
3. Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır.
4. Tamamlanan kategori sayısı: Art arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir.
5. Perseveratif tepki sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır.
6. Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.
7. Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir.
8. Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir.
9. İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır.
10. Kavramsal düzey tepki sayısı: Birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.
11. Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek yüzle çarpılması ile elde edilmektedir.
12. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.
13. Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategorinin tamamlanması gerektiğinden tüm denekler için bu puan hesaplanamamıştır.

WKET'in Türk toplumu için yapılan araştırma geliştirme çalışmasında, eğitim düzeyinin test puanlarını anlamlı derecede etkilediği görülmüştür [149]. Literatürde en sık bildirilen WKET puanları, tamamlanan kategori sayısı ve perseverasyon sayısı ve perseveratif hata sayısıdır [7][61][78][150][151][152].

3.3.6. STROOP TESTİ (ST)

Stroop testi temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilme, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilme, değerlendirir. Bozucu etkiyi değerlendiren testlerde birbiriyle yarışan tepki eğilimleri oluşturulduktan sonra, bu eğilimlerden birinin ketlenmesi, öteki tepkinin ortaya çıkarılması istenir. Stroop testinde de renk söyleme ve okuma eğilimleri pekiştirildikten sonra okuma cevabının bastırılması beklenir. Stroop etkisi, rengi söylemeye odaklanan bireyde aynı zamanda renk ismini okuma eğiliminin de bulunmasından kaynaklanmaktadır. Bu eğilime rağmen rengi söyleyebilme; esnekliği, dikkat ve davranışı kaydırabilme yeteneklerini gerektirmektedir. Bu yeteneklerin bulunmadığı durumlarda ise perseveratif, stereotipik ve uyumsuz olmayan davranışlarla motor hareketleri düzenleme ve kontrol gücü ortaya çıkmaktadır [153].

1935 yılında Stroop tarafından deneysel olarak geliştirilmiş olan Stroop testinin çeşitli formları bulunmaktadır. Bu çalışmada ise Stroop testi TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu kullanılmıştır. 1999 yılında Karakaş ve ark. tarafından Türk toplumu için standardizasyon çalışmaları yapılmış olan Stroop TBAG formu 14 x 21.5 cm boyutlarında 4 adet karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak dört maddeden sıralanmış olan altı satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin “uyarıcı” maddeleridir. Bu uyarıcılar ve deneğin yerine getirmesi gereken “görevler” Tablo-I de gösterilmiştir. Mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. 1.kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu kart orijinal Stroop testinin bir özelliğidir. 2.kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin yazımında kullanılan renk kelimenin ifade

ettiği renkten farklıdır; örneğin ‘kırmızı’ kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcı ve en kritik bölümüdür. 3.kartta farklı renklerde basılmış 0,4 cm çapında daireler bulunmaktadır. 4.kartta ise farklı renkte basılmış nötr kelimeler bulunmaktadır.

Tablo-I : Stroop Testi TBAG Formunun İçeriği

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

Stroop testi (STP) beş bölüm halinde uygulanır. Siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1.Kart) okunduğu 1.Bölüm (STRP1); farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2.Kart) okunduğu 2.Bölüm (STRP2); renkli basılmış dairelerin bulunduğu karttaki (3.Kart) dairelerin renginin söylendiği 3.Bölüm (STRP3); renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4.Kart) kelimelerin renklerinin söylendiği 4.Bölüm (STRP4) ve farklı renklerde basılmış renk isimlerin bulunduğu 2.Karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5.Bölüm (STRP5). Her bölüm için tamamlanmasında saniye cinsinden kullanılan süre, tepkilerdeki hatalar ve kendiliğinden yaptığı düzeltmeler olmak üzere üçer puandan oluşan toplam on beş ayrı puan hesaplanmaktadır [149]. Testte karıştırıcı etkinin ortaya çıktığı kritik bölüm 5.Bölümdür. Diğer bölümler okuma ve renk söyleme düzeylerinin belirlendiği kontrol koşulları niteliğindedir. Denek her bir bölümdeki görevi bitirince tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı kaydedilir.

3.3.7. İZ SÜRME A VE B TESTLERİ (TRAIL MAKING TEST A & B)

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir [48]. İlk bölümünde denek sayfa üzerinde gelişigüzel dağılmış rakamları 1'den başlayıp rakam sırası ile birleştirecektir; ikinci bölümünde ise kağıdın üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır, burada 1'den A'ya, 2'den B'ye doğru bir rakam bir harf çizerek ilerlenir. Bunu düzgün yapabilmek için cevap eğilimini başarıyla bastırabilmek, yani bir rakamdan bir sonraki rakama, ya da bir harften bir sonraki harfe geçmemek için kendini tutabilmek gerekir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir [48]. Bu çalışmada süre puanları değerlendirilmiştir.

3.4. İŞLEMLER

3.4.1. NÖROPSİKOLOJİK TESTLER

Ölçümler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde bulunan psikometrik test uygulama odasında gerçekleştirildi. Ortamın optimal sessizlik, aydınlık ve dış uyaranlardan yalıtılmış olmasına özen gösterildi. Tüm testler klinik psikolog tarafından uygulandı. Her deneğin tüm testleri aynı gün içinde uygulandı. WKET testi bilgisayar ortamında yapıldı.

3.4.2. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM İŞLEMLERİ

3.4.2.1. KAN ALMA İŞLEMİ

Çalışma için gerekli olan kan deneklerden Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde çalışmakta olan bir hemşire tarafından, minimum 8 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde antekubital venden alındı. Alınan kanlardan 3220 g'de 5 dk. santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri özel kutularda -80 C° saklandı ve toplu olarak çalışıldı.

3.4.2.2. NO DÜZEYİNİN SAPTANMASI

NO oksijen ile hızla reaksiyona girerek nitrit ve nitrata dönüştüğünden, nitrit üzerinden NO ölçümü yapıldı. -80 santigrat derecede dondurularak beklenen tüm örnekler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında serum NO düzeyi çalışılmak üzere eş zamanlı çözdürülerek oda sıcaklığına getirildi ve NO, Cayman Chemical, Nitrat/Nitrit Colorimetric Assay Kit (Michigan,USA) prospektüsüne uygun olarak Chemwell 2900 Awareness Technology (Palm City, USA) cihazında çalışıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ cinsinden ifade edildi.

3.4.2.3. ADMA DÜZEYİNİN SAPTANMASI

ADMA değerlendirilmesi için serum örnekleri ticari kitin prospektüsünde belirtildiği gibi ölçüm yapılacağı güne kadar -80 santigrat derecede donduruldu ve ölçüm yapılacağı zaman Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında uygun şekilde çözdürülerek oda sıcaklığına getirildi. Eş zamanlı olarak tüm örneklerde; serum ADMA düzeyi çalışıldı. ADMA, Human ADMA ELİSA kit (Sunred bio. , Shanghai) ile Chemwell 2900 Awareness Technology (Palm City, USA) cihazında çalışıldı. Sonuçlar nmol/ml cinsinden ifade edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler IBM SPSS 20.0 paket programı ile çözümlenmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında T Testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi, normal dağılıma uymayanlar için Mann Whitney U Testi ya da Kruskal Wallis H Testi kullanılarak gruplara arasında karşılaştırılmalar yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare Analizi ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman ve Pearson Korelasyon Analizleri ile araştırılmıştır. İstatistiksel farklılıklar $P < 0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmayı 45'i bipolar bozukluk tanılı ötimik hasta ve 45'i sağlıklı denek olmak üzere 90 birey tamamladı.

Hasta ve sağlıklı grupların ortalama yaşları sırasıyla $38,29 \pm 12,04$ ve $36,49 \pm 10,6$ idi. Hem hasta grubunda hem de sağlıklı grupta 19 kadın (%42,2), 26 erkek (%57,8) yer almaktaydı. Sağlıklı grupta 32 kişi evli (%71,1) , 12 kişi bekar (%26,7) ve 1 kişi boşanmışken (%2,2) ; hasta grupta 27 kişi evli (%60) , 14 kişi bekar (%31,1) ve 4 kişi boşanmıştı (%8,9).

Sağlıklı grupta 19 kişi ilköğretim (%42,2) , 12 kişi lise (%26,7) ve 14 kişi üniversite (%31,1) mezunu iken, hasta grubunda 20 kişi ilköğretim (%44,4) , 13 kişi lise (%28,9) ve 12 kişi üniversite (%26,7) mezunu idi. Sağlıklı grup ve hasta grubu arasında eğitim durumu ,medeni durum, çalışma durumu ve madde kullanımı öyküsünde istatistiki açıdan anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi.Hasta grubu ile kontrol grubu arasında ailevi psikiyatrik soygeçmiş sorgulamasında anlamlı derecede farklılık ($p= 0.002$, $p<0.05$) olduğu ve hasta grubunun %31.1'inin ailesinde bipolar bozukluk tanısına sahip bireylerin olduğu gözlemlendi.

Tablo-II: Hasta Grubu ile Sağlıklı Grubun Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması -1

		Bipolar Bozukluk	Kontrol Grubu	Toplam	P
Yaş (ort ± SD)		38,29±12,04	36,49 ±10,67	37,39 ±11,35	0,334
Cinsiyet n (%)					1,00
	Kadın	19 (%42,2)	19 (%42,2)	38 (%42,2)	
	Erkek	26 (%57,8)	26 (%57,8)	52 (%57,8)	
Medeni Durum n (%)					0,353
	Evli	27 (%60)	32 (%71,1)	59 (%65,6)	
	Bekar	14 (%31,1)	12 (%26,7)	26 (%28,8)	
	Boşanmış	4 (%8,9)	1 (%2,2)	5 (%5,6)	
Eğitim n (%)					0,896
	İlköğretim	20 (%44,4)	19 (%42,2)	39 (%43,3)	
	Lise	13 (%28,9)	12 (%26,7)	25 (%27,8)	
	Üniversite	12 (%26,7)	14 (%31,1)	26 (%28,9)	
İş Durumu n (%)					0,867
	Öğrenci	2 (%4,4)	4 (%8,9)	6 (%6,7)	
	Çalışıyor	22 (%48,9)	21 (%46,7)	43 (%47,8)	
	İşsiz	3 (%6,7)	3 (%6,7)	6 (%6,7)	
	Çalışamıyor	1 (%2,2)	0 (%0)	1 (%1,1)	
	Ev Hanımı	13 (%28,9)	14 (%31,1)	27 (%30)	
	Emekli	4 (%8,9)	3 (%6,7)	7 (%7,8)	

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

Tablo-III : Hasta Grubu ile Sağlıklı Grubun Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması -2

	Bipolar Bozukluk Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	P
Madde Kullanımı				0,527
Sigara	20 (%44,4)	23 (%51,1)	43 (%47,8)	
Alkol	0	0	0	
Madde	0	0	0	
Kullanmayan	25 (%55,6)	22 (%48,9)	47 (%52,2)	
Psikiyatrik Soygeçmiş				0,002*
Yok	16 (%35,6)	31 (%68,9)	47 (%52,2)	
Anksiyete Boz.	2 (%4,4)	1 (%2,2)	3 (%3,3)	
Depresyon	8 (%17,8)	2 (%4,4)	10 (%11,1)	
Bipolar Boz.	14 (%31,1)	2 (%4,4)	16 (%17,8)	
Psikotik Boz.	3 (%6,7)	4 (%8,9)	7 (%7,8)	
Diğer	2 (%4,4)	5 (%11,1)	7 (%7,8)	

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

Hasta grubunda bulunan 29 hastanın ilk epizot tipinin mani (%64,4) , 2 hastanın hipomani (%4,4) , 13 hastanın depresyon (%28,9) , 1 hastanın karma dönem (%2,2) olduğu ve hastalığın ortalama başlangıç yaşının $24,44 \pm 9,56$ olduğu gözlemlendi. Ayrıca hastaların % 48,8 nin psikotik atak geçirmiş olduğu ve atak döneminde % 13,3 ne ekt uygulanmış olduğu tespit edildi.

Hasta grubunda 37 hasta (%82,2) polifarmasi ile tedavi görürken yalnız 8 hasta (%17,8) tekli ilaç (DDD) ile tedaviye devam etmekteydi. Polifarmasi ile tedaviye devam eden hastalardan ise 26 hasta (%57,8) DDD ilaca ek olarak tek antipsikotik kullanımına devam ederken 11 hasta (%24,4) ise DDD'ye ek olarak birden fazla antipsikotik kullanımına devam etmekteydi.

Tablo – IV : Hastaların Klinik Özelliklerinin İncelenmesi

		Bipolar Bozukluk Grubu
İlk Epizot Dönemi		
	Mani	29 (%64,4)
	Hipomani	2 (%4,4)
	Depresyon	13 (%28,9)
	Karma	1 (%2,2)
Geçirilen atak sayısı (ort ± SD)		
	Mani	4,62 ±4,53
	Hipomani	2,31±3,95
	Depresyon	4,02±5,06
	Karma	0,4±1,54
Psikotik Atak Öyküsü		
	Var	22 (%48,8)
	Yok	23 (%51,2)
EKT Öyküsü		
	Var	6 (%13,3)
	Yok	39 (%86,7)
Polifarmasi		
	Yok (sadece DDD kullanımı var)	8 (%17,8)
	DDD + AP	26 (%57,8)
	DDD + çoklu AP	11 (%24,4)

4.2. NÖROKOGNİTİF TEST VERİLERİ

4.2.1. SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ PUANLARI

Hasta grubunun ve kontrol grubunun sözel bellek süreçleri testi puanları birbiriyle kıyaslandığında anlık bellek, kritere ulaşma, en yüksek öğrenme, tutarsızlık puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma ve toplam hatırlama puanlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı oldukları ve bu alanlarda hasta grubunun

daha düşük performans gösterdikleri bulunmuştur. Sonuçlar Tablo-V’de gösterilmiştir.

Tablo – V : Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları

	Hasta Grubu Ort ± SD	Kontrol Grubu Ort ± SD	P
Anlık Bellek	5,04 ± 1,26	6,42 ± 1,81	0,000**
Öğrenme Puanı	90,24 ± 25,02	116,07 ± 20,5	0,458
Kritere Ulaşma	2,27 ± 3,68	5,49 ± 3,36	0,000**
En Yüksek Öğrenme	11,91 ± 2,94	14,24 ± 1,68	0,000**
Öğrenme Yanlış Puanı	10,47 ± 7,81	7,58 ± 4,90	0,142
Perseverasyon	0,89 ± 1,68	0,71 ± 1,53	0,396
Tutarsızlık Puanı	7,27 ± 3,65	3,76 ± 2,69	0,000**
Kendiliğinden Hatırlama	9,18 ± 3,79	12,2 ± 3,24	0,000**
Tanıma	4,67 ± 3,39	2,51 ± 3,03	0,001**
Toplam Hatırlama	13,6 ± 2,15	14,71 ± 0,45	0,028*
Yanlış Hatırlama Puanı	0,78 ± 0,90	1,04 ± 1,58	0,732
Yanlış Tanıma	0,73 ± 1,23	0,44 ± 0,72	0,334

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

4.2.2. WISCONSİN KART EŞLEŞTİRME TESTİ PUANLARI

BB tanılı hastaların toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı, toplam perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye

tamamlamada kullanılan tepki sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi puanları kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin puanlarıyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha kötü performansa sahip oldukları görülmektedir.

Tablo – VI : Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları

	Hasta Grubu Ort ± SD	Kontrol Grubu Ort ± SD	P
Toplam Yanlış Sayısı	51,91 ± 16,99	38,22 ± 14,40	0,000**
Toplam Doğru Sayısı	76,09 ± 16,99	89,89 ± 14,43	0,000**
Tamamlanan Kategori Sayısı	3,62 ± 2,12	5,71 ± 2,22	0,000**
Toplam Perseveratif Tepki Sayısı	32,11 ± 15,87	23,24 ± 13,62	0,002**
Toplam Perseveratif Hata Sayısı	27,67 ± 12,25	20,96 ± 11,04	0,003**
Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	24,24 ± 10,19	17,16 ± 6,12	0,000**
Perseveratif Hata Yüzdesi	21,61 ± 9,57	16,37 ± 8,63	0,003**
İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı	33,05 ± 25,43	22,07 ± 19,46	0,018*
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	47,22 ± 17,39	62,04 ± 15,44	0,000**
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	1,6 ± 1,78	1,78 ± 1,39	0,247
Öğrenmeyi Öğrenme Puanı	-2,71 ± 9,20	-1,32 ± 6,45	0,769

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

4.2.3. STROOP TESTİ PUANLARI

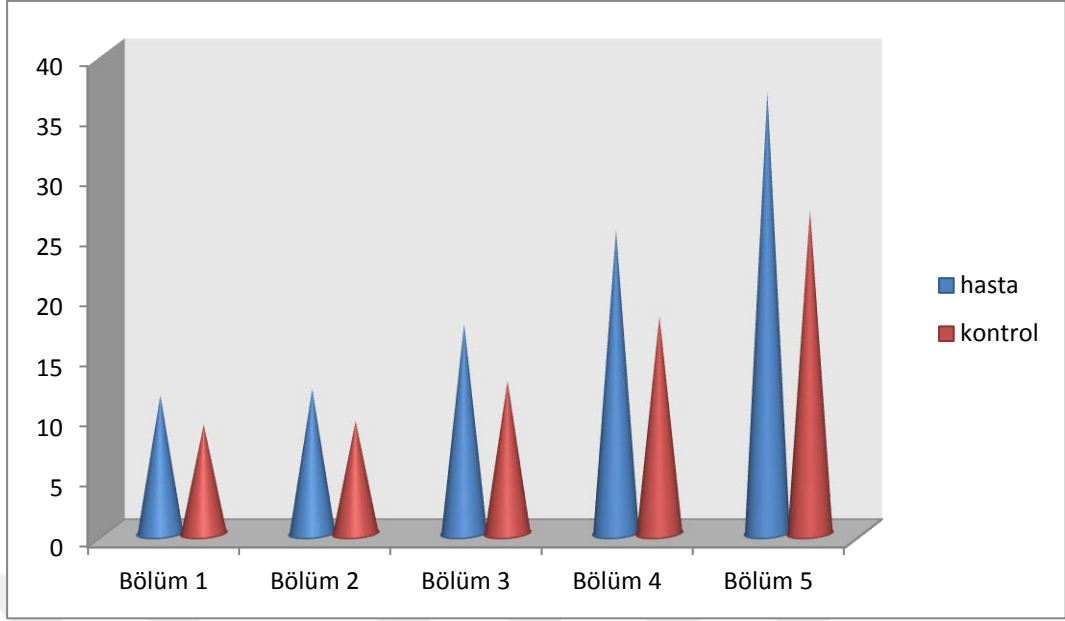
Ötimik fazda bulunan hastaların Stroop Testinin tüm bölümlerindeki (Bölüm1-5) süre puanlarının kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı düzeyde (p<0.01) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca Bölüm 3,4 ve

5 deki düzeltme sayısı ($p<0.01$) ile birlikte Bölüm 5 de yapılan hata sayısının da ($p<0.05$) hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir.

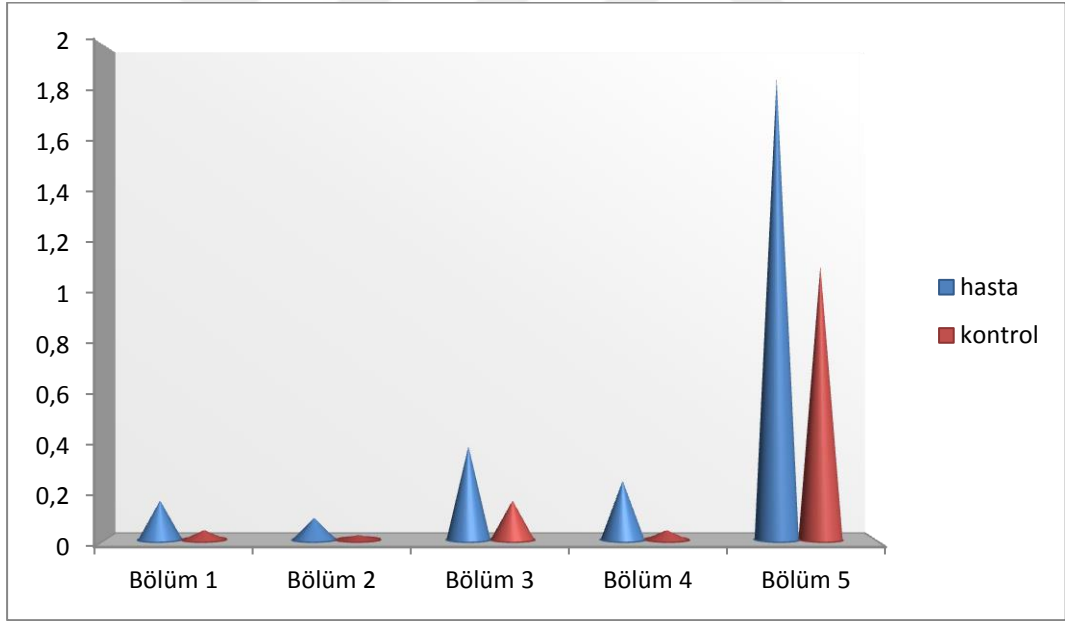
Tablo – VII : Stroop Testi Puanları

	Hasta Grubu Ort $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ort $\pm$ SD	P
Bölüm 1 Süre (sn)	11,47 $\pm$ 3,52	9,04 $\pm$ 2,51	0,000**
Bölüm 1 Hata Sayısı	0,16 $\pm$ 0,76	0,04 $\pm$ 0,29	0,315
Bölüm 1 Düzeltme Sayısı	0,13 $\pm$ 0,34	0,07 $\pm$ 0,33	0,155
Bölüm 2 Süre (sn)	12 $\pm$ 5,02	9,33 $\pm$ 2,39	0,000**
Bölüm 2 Hata Sayısı	0,09 $\pm$ 0,46	0,02 $\pm$ 0,14	0,551
Bölüm 2 Düzeltme Sayısı	0,18 $\pm$ 0,44	0,09 $\pm$ 0,41	0,099
Bölüm 3 Süre (sn)	17,42 $\pm$ 6,58	12,67 $\pm$ 3,10	0,000**
Bölüm 3 Hata Sayısı	0,38 $\pm$ 1,28	0,16 $\pm$ 0,67	0,190
Bölüm 3 Düzeltme Sayısı	1,07 $\pm$ 1,38	0,33 $\pm$ 0,56	0,002**
Bölüm 4 Süre (sn)	25,2 $\pm$ 10,83	18,04 $\pm$ 6,92	0,000**
Bölüm 4 Hata Sayısı	0,24 $\pm$ 0,64	0,04 $\pm$ 0,20	0,073
Bölüm 4 Düzeltme Sayısı	1,49 $\pm$ 1,60	0,53 $\pm$ 0,89	0,002**
Bölüm 5 Süre (sn)	36,73 $\pm$ 11,96	26,87 $\pm$ 11,17	0,000**
Bölüm 5 Hata Sayısı	1,87 $\pm$ 1,94	1,11 $\pm$ 2,13	0,012*
Bölüm 5 Düzeltme Sayısı	2,73 $\pm$ 1,87	1,04 $\pm$ 1,127	0,000**

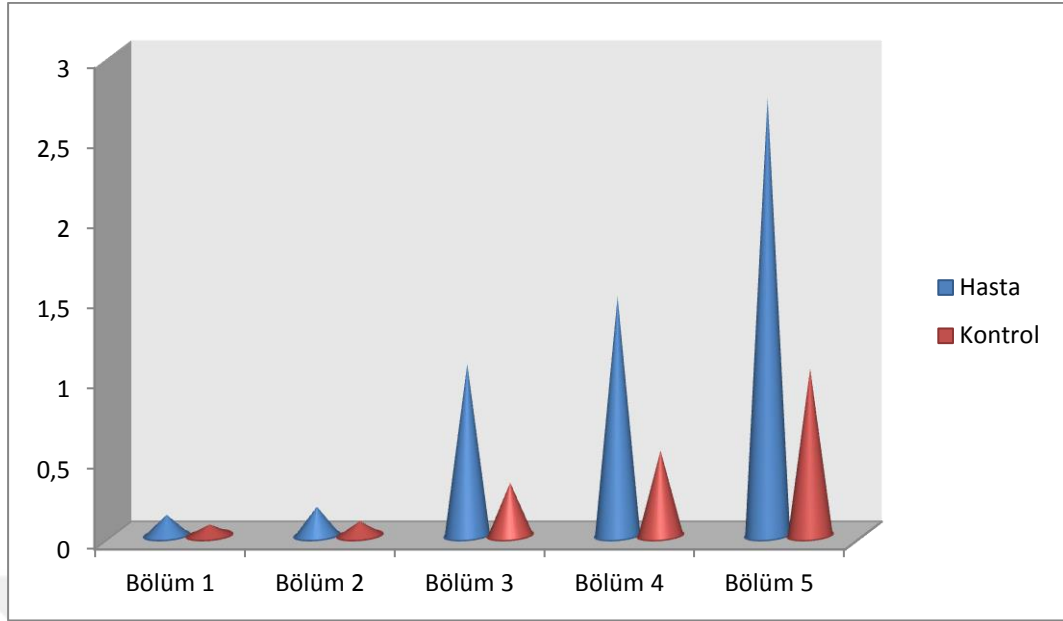
* $p<0,05$ ** $p<0,01$



Şekil 3. Stroop Testi Süre Grafiği



Şekil 4. Stroop Testi Hata Sayısı Grafiği



Şekil 5. Stroop Testi Düzeltme Sayısı Grafiği

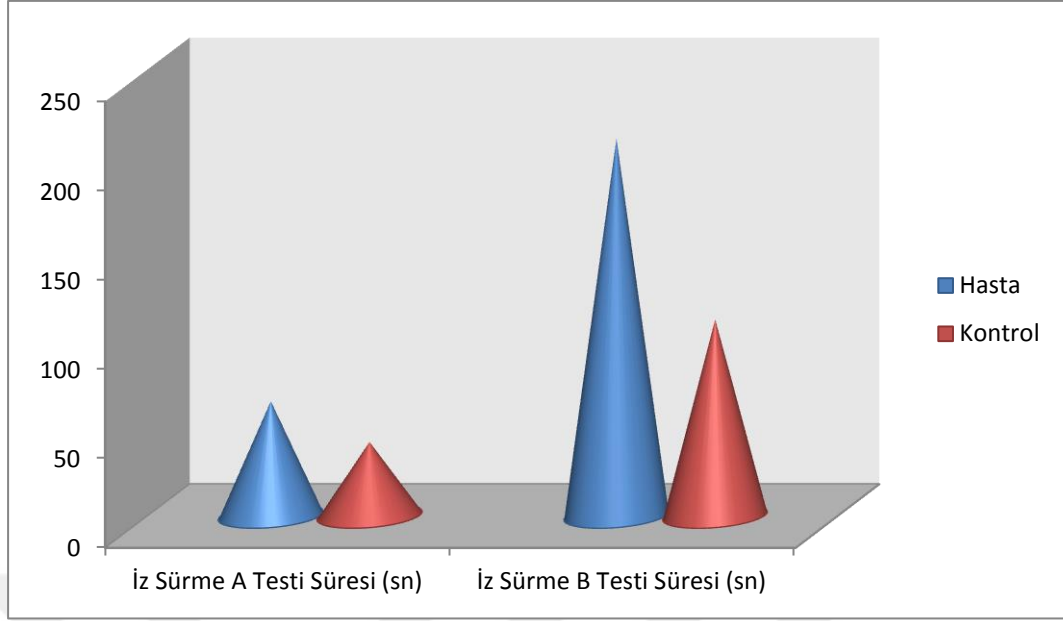
4.2.4. İZ SÜRME TESTİ PUANLARI

Karmaşık dikkat, mental esneklik ve yürütücü işlemlere duyarlı olan İz Sürme Testi A ve B puanlarına bakıldığında hastaların kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede ($p < 0,01$) daha düşük performans sergiledikleri görülmektedir.

Tablo – VIII : İz Sürme Testi Puanları

	Hasta Grubu Ort ± SD	Kontrol Grubu Ort ± SD	P
İz Sürme A Testi Süresi (sn)	64,27 ± 32,03	41,47 ± 20,87	0,000**
İz Sürme B Testi Süresi (sn)	211,56 ± 125,96	110,09 ± 62,75	0,000**

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



Şekil 6. İz Sürme Testi Grafiği

4.2.5. HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE SBST PUANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hasta grubunun klinik özellikleri ile SBST puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında; her ne kadar başlama yaşı ile test verilerinin ters korelasyon içinde olduğu görülse de istatistiki açıdan anlamlı bir farklılığın olmadığı, hastalık süresi arttıkça en yüksek öğrenme ve kendiliğinden hatırlama puanlarında belirgin bir düşüklüğün olduğu belirlenmiştir.

Geçirilen atak tipleri içinde ise manik atak sayısı arttıkça SBST nin 4 puanında da düşme yaşandığı ve bu düşmenin istatistiki açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Yine geçirilen depresif atak sayısının artması ile en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanlarında düşme olduğu ve bu performans düşüklüğün istatistiki olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Tablo – IX: Hasta Grubunda Klinik Değişkenler ile SBST Puanlarının Karşılaştırılması

r/p	Baş. Yaşı	Hastalık Süresi	Geçirilen Atak Sayısı			
			mani	hipomani	depresyon	karma
Anlık bellek	-0,073	-0,269	-0,307	-0,026	-0,271	-0,021
	0,632	0,074	0,040*	0,867	0,072	0,891
En Yüksek Öğrenme	-0,39	-0,446	-0,428	0,28	-0,390	-0,087
	0,800	0,002**	0,003**	0,856	0,008**	0,570
Kendiliğindeki Hatırlama	-0,008	-0,412	-0,448	-0,111	-0,466	-0,176
	0,959	0,005**	0,002**	0,467	0,001**	0,249
Toplam Hatırlama	-0,189	-0,350	-0,480	-0,046	-0,401	-0,313
	0,213	0,018	0,001**	0,763	0,006**	0,037

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

4.3 BİYOKİMYASAL ANALİZ VERİLERİ

4.3.1. SERUM NİTRİK OKSİT (NO) DÜZEYLERİ

Hasta ve kontrol grubu serum NO düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiki olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür.

Tablo – X: Serum NO Düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
NO	2,13 ± 2,07	1,75 ± 1,13	0,458

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

4.3.2. SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA) DÜZEYLERİ

Bipolar bozukluk grubundaki hastalarla sağlıklı kontroller serum ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı sayılacak derecede farklılığın olduğu (p<0,001) ve hasta grubunda kan düzeyi ortalamasının daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Tablo – XI : Serum ADMA Düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
ADMA	0,62±0,78	1,24±1,36	0,001**
*p<0,05 **p<0,01			

4.3.3. KLİNİK ÖZELLİKLER İLE SERUM ADMA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılığın anlamlı bulunduğu ADMA düzeyinde sosyodemografik ve klinik değişkenlerin etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Sonuç olarak hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile serum ADMA düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir.

Tablo-XII: Hasta Grubunda Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile ADMA Düzeyi Arasında Korrelasyon

	ADMA		ADMA
Cinsiyet	0,972	Polifarmasi	0,778
Yaş	0,336	Psikotik Özellik	0,230
Başlama Yaşı	0,632	EKT Öyküsü	0,739
Hastalık Süresi	0,203		
Geçirilen Atak Sayısı			
Mani	0,615	Depresyon	0,765
Hipomani	0,526	Karma	0,728

*p<0.05 **p<0.01

4.4. NÖROKOGNİTİF TEST PUANLARI İLE BİYOKİMYASAL VERİLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

4.4.1. NÖROKOGNİTİF TEST PUANLARI İLE SERUM NO DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Test verileri ile serum NO düzeyi karşılaştırılmasında herhangi anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.

Tablo-XIII: Nörokognitif Test Puanları ile Serum NO Düzeyleri Arasındaki İlişki

	NO	
	r	p
Anlık Bellek	0,040	0,707
Kritere Ulaşma	0,049	0,645
En Yüksek Öğrenme	-0,017	0,873
Tutarsızlık Puanı	0,133	0,212
Kendiliğinden Hatırlama	-0,006	0,958
Tanıma	-0,048	0,652
Toplam Hatırlama	-0,048	0,653
Toplam Yanlış Sayısı	0,113	0,288
Toplam Doğru Sayısı	0,113	0,288
Tamamlanan Kategori Sayısı	-0,046	0,664
Toplam Perseveratif Hata Sayısı	0,125	0,241
Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	0,050	0,637
Perseveratif Hata Yüzdesi	0,125	0,241
İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Tepki	0,011	0,915
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	-0,108	0,313
Bölüm 5 Süre	0,092	0,391
Bölüm 5 Hata	-0,137	0,198
Bölüm 5 Düzeltme	0,141	0,184
İz Sürme A	-0,078	0,468
İz Sürme B	0,016	0,883

*p<0.05 **p<0.01

4.4.2. NÖROKOGNİTİF TEST PUANLARI İLE SERUM ADMA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Test verileri ile serum ADMA düzeyi karşılaştırmasında ise testlerin alt puanlarında; SBST testinde kendiliğinden hatırlama puanında , WKET testinde

kavramsal düzey tepki yüzdesinde, Stroop Testinde süre puanında , İz Sürme testinde ise sadece A formunu tamamlama süre puanı ile istatistiki olarak anlamlı sayılacak ilişkisi olduğu görüldü.

Tablo-XIV: Nörokognitif Test Puanları ile Serum ADMA Düzeyleri Arasındaki İlişki

	ADMA	
	r	P
Anlık Bellek	0,011	0,945
Kritere Ulaşma	0,086	0,423
En Yüksek Öğrenme	0,118	0,269
Tutarsızlık Puanı	0,175	0,250
Kendiliğinden Hatırlama	0,221	0,037*
Tanıma	-0,005	0,973
Toplam Hatırlama	0,129	0,400
Toplam Yanlış Sayısı	-0,029	0,851
Toplam Doğru Sayısı	-0,029	0,851
Tamamlanan Kategori Sayısı	-0,088	0,567
Toplam Perseveratif Hata Sayısı	-0,035	0,818
Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	-0,005	0,972
Perseveratif Hata Yüzdesi	-0,035	0,818
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Tepki	-0,122	0,255
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	0,230	0,029*
Bölüm 5 Süre	-0,214	0,043*
Bölüm 5 Hata	-0,127	0,233
Bölüm 5 Düzeltme	-0,124	0,243
İz Sürme A	0,327	0,002**
İz Sürme B	-0,142	0,182

*p<0.05 **p<0.01

TARTIŞMA

Bu çalışmada ötimik BB'li hastalar yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş kontrollerle nörokognitif test performansları açısından karşılaştırıldı ve serum NO ve ADMA düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında ilişki olup olmadığı incelendi. Epizot sırasındaki semptomların nörokognitif test performanslarına olası etkileri göz önüne alınarak BB'li hastaların en az 2 ay boyunca ötimik dönemde olmasına dikkat edildi.

Çalışmada nörokognitif fonksiyonların değerlendirilebilmesi için SBST, WKET, Stroop Testi ve İz Sürme Testi kullanıldı.

Ötimik dönemdeki BB hastalarında klinik belirtilerdeki düzelmeye rağmen bilişsel işlevlerdeki bozulmanın devam ettiği pek çok çalışmada gösterilmiştir [7][59][60][61][62][63][70][71][79]. Malhi ve ark. bilişsel işlevlerdeki bu bozulmayı işlevsellik kaybı ile ilişkilendirmiş ve bilişsel bozulmanın niteliğini sözel öğrenme testi, Stroop Testi, WKET ve İz Sürme Testi gibi nöropsikolojik testlerle değerlendirmeye çalışmışlardır [151]. Bu çalışmada daha önceki yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılmış olan Sözel Bellek Süreçleri Testi, WKET, Stroop Testi ve İz Sürme Testlerinin kullanılması uygun görüldü. Literatür taramasında ise birçok oksidatif stres markerının bipolar bozukluktaki bilişsel işlev kaybı ile arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaların mevcut olduğu fakat NO ve ADMA' nın birlikte bilişsel yıkım ile ilişkisini inceleyen bir araştırmanın olmadığı görüldü.

Ötimik dönemdeki BB hastalarıyla yapılan çalışmalarda bilişsel bozukluklardaki en tutarlı sonuçlar sözel bellekle ilgili testlerden elde edilmiştir [62][63][97][154]. Sözel bellek süreçleri ile ilgili testlerin temporal korteks işlevi hakkında bilgi verdiği ileri sürülmektedir [155]. Martinez Aran ve ark. tarafından yapılan çalışmada 40 ötimik hasta ile sağlıklı kontroller kıyaslanmış ve ötimik hastalarda sözel bellekte işlevsellik kaybı olduğu , kısa süreli gecikmiş hatırlama ve uzun süreli gecikmiş hatırlama performansının sağlıklı bireylere göre daha düşük seyrettiği bulunmuştur [77]. Torres ve ark. tarafından hazırlanan metaanalizde ise ötimik hasta grubu ile sağlıklı bireyler arasında dikkat / işlem

hızı ve anlık bellek puanları arasında orta-yüksek etki aralığında fark olduğu bulunmuştur [63]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak Sözel Bellek Süreçleri Testinde anlık bellek, kritere ulaşma, en yüksek öğrenme, tutarsızlık puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma ve toplam hatırlama puanlarının BB hastalarında istatistiki olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Anlık bellek, kritere ulaşma ve en yüksek öğrenme puanlarındaki düşüklük hastanın bilgiyi öğrenmesinde ve kayıt etmesinde; tutarsızlık puanındaki yükseklik ise bir stratejiyi terk edip başka bir stratejiye geçmesinde ya da hastanın öğrenme stratejisini sürdürmede güçlük çektiğini, organizasyondan yoksun bir öğrenme biçimi olduğunu göstermektedir [147]. Hasta grubunda kendiliğinden hatırlama, tanıma ve toplam hatırlama puanlarının da düşük olduğu gözlenmiş ve bu da anlık bellekten uzun süreli belleğe bilgi transferinde ve kayıt edilen ya da öğrenilen bilginin uzun süreli bellekten geri çağırılmasında işlevsellik kaybı olması ile yorumlanmıştır. Bu durumda hastanın bu kaybı kompanze edebilmesi için bir bilgiyi öğrenmesi, uzun süreli belleğe aktarması ve gerektiğinde geri çağırabilmesi için sağlıklı bireylere göre bilgiyi daha fazla sayıda tekrar etmesi gerekmektedir.

Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, frontal lob işlevleri hakkında, son yıllarda yapılan lezyon ve aktivasyon çalışmalarına göre özellikle de dorsolateral prefrontal korteks işlevleri hakkında yol gösterici olduğu düşünülen bir nöropsikolojik testtir. WKET görevlerinin orta ve inferior frontal gyrusları içerecek şekilde dorsolateral prefrontal kortekse lokalize edildiği ve bu aktivasyonun daha kısıtlı bir alana, sağ hemisfere lateralize olduğu gösterilmiştir [156]. WKET karmaşık dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, kavramsallaştırma, problem çözme, soyut düşünme, tepki düzeneğini değiştirme ve dikkati sürdürme gibi işlevlerin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.

Bipolar bozukluk ötimik fazda bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda WKET puanları açısından en sık bildirilen puanlar tamamlanan kategori sayısı ve perseverasyon sayısıdır [97]. Depresif, manik ve ötimik fazlarda bulunan 3 ayrı hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada her 3 hasta grubunda da WKET testinde perseveratif hata sayısının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede

yüksek olduğu bulunmuş ve bu hataların hastalık süresi ile korrele olduğu ileri sürülmüştür [7]. Zubieta ve ark. larının yaptığı çalışmada 15 ötimik hasta sağlıklı bireylerle kıyaslanmış ve WKET performansında toplam doğru sayısında ve perseveratif tepki sayısında istatistiki olarak anlamlı bir farklılığın olduğu bulunmuştur. Ayrıca WKET performansındaki düşüklüğün mani epizot sayısı , mani için hospitalize edilme sayısı ve major depresyon epizot sayısı ile ters korelasyon gösterdiği gözlenmiştir [71]. Bunun aksini gösteren yani ötimik bipolar hastalarla sağlıklı kontrollerin benzer WKET performansı gösterdiğini iddia eden çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda daha önce yapılan birçok çalışma ve metaanalizlerin sonuçları ile uyumlu olarak ötimik hastaların toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı, toplam perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata tamamlamada kullanılan tepki sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı puanlarında sağlıklı bireylere göre daha başarısız oldukları bulunmuştur.

Çalışmamızdaki WKET puan istatistiklerinden yola çıkıldığında bipolar hastalarda tamamlanan kategori sayısının düşüklüğünün kavram oluşturmadaki eksiklik yani testin altta yatan kavramsal işleyişini anlamada zorluk olduğunu, perseveratif hataların sayısındaki fazlalığın da öğrenilmiş yanıtı durdurmada sorun olduğunu göstermektedir diyebiliriz. Hem perseveratif hata sayısının hem de perseveratif olmayan hata sayısının fazlalığı ise hastaların strateji geliştirememesi ve bilişsel esnekliğin azalması ile yorumlanmıştır.

Stroop Testi seçici ve odaklanmış dikkatin yanısıra, bireyin aktif bir biçimde gereksiz bilgiyi bastırabilmesini ve seçici olarak uygun bilgiye dikkat edebilmesini ölçmektedir. Stroop testleri algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini, alışılmış davranış örüntüsünü bastırma ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme becerisini ortaya koyar. Bu becerilerin olmadığı durumlarda stereotipik, perseveratif, uyumsuz olmayan davranışlar, motor hareketleri düzenleme ve

kontrol etme güçlüğü gözlenir [153][156]. WKET doğru cevap konusunda daha önce geliştirilmiş olan kurulumun yarattığı ve perseverasyonla sonuçlanan bozucu etkiyi ölçerken, Stroop Testi otomatik temelli bir eğilimin katılımcının yapması istenen davranışa bozucu etkisini ölçmektedir. Dikkati ölçmede “altın standart” olarak kullanılan Stroop Testi’nin özellikle orbitofrontal korteksin ve anterior singulat korteksin sorumlu tutulduğu bilişsel işlevleri ölçtüğü bilinmektedir [149].

Literatür taramasında yapılan birçok çalışmada [9][61][69][71][78] bipolar ötimik hastalarla sağlıklı kontroller arasında yapılan kıyaslamada bipolar hastaların, bölünmüş dikkati ve prepotent tepkiyi inhibe etme yeteneğini ölçen Stroop Testinde daha düşük performans sergiledikleri gözlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonucunda da hastaların Stroop Testindeki tüm bölümleri tamamlama sürelerinin daha uzun olduğu, bölüm 3 den itibaren diğer bölümlerde düzeltme sayısının arttığı , bölüm 5 de ise yapılan hata sayısının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Test sonucunda bipolar hastaların karmaşık problemleri çözme , tepki değiştirme , seçici dikkati sürdürme, bozucu etki altında algısal kurulumu devam ettirme yeteneklerinde zayıflama olduğu bu yüzden işlemi tamamlama konusunda daha çok zamana ihtiyaç duydukları ve daha fazla yanlış yaptıkları gözlenmiştir.

Görsel-mekansal algılama, sürekli dikkat, görsel tarama, mekansal ihmal ve tepki hızını ölçen İz Sürme Testi, Martinez Aran ve ark. tarafından 40 ötimik hasta ile yapılan çalışmada kullanılmış ve hem A testinde hem de B testinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük performans sergiledikleri ve özellikle A Testindeki performans farkının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur [77]. 50 ötimik hasta ile 30 sağlıklı bireyin bilişsel işlevlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise İz Sürme A ve B testlerinde istatistiki açıdan anlamlı farklılığın olduğu ve bu farklılığın psikososyal fonksiyonlarla korrele olduğu gözlenmiştir [98]. Bu çalışmalara uygun olarak bizim çalışmamızda da İz Sürme Testlerini hasta grubunun daha uzun sürede tamamladığı ve bu süre farkının istatistiki açıdan anlamlılık gösterdiği bulunmuştur.

Dikkati sürdürmemeye ve sık hata yapma bipolar hastaların sıklıkla günlük işlevlerinde aksamaya yol açan basit hatalara ve mesleki alanda da geri plana itilmelerine sebep olabilmektedir. Ayrıca bu dikkatsizlik bireylerin ikili ilişkilerde zorlanması açısından da önemli olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızdaki nöropsikolojik test verilerine bakıldığında ötimik hastalarda temporal korteks, frontal alan , dorsolateral prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks işlevleri hakkında bilgi veren SBST, WKET, Stroop Testleri ve İz Sürme Testinde performanslar açısından ötimik hasta ve sağlıklı bireyler arasında belirgin fark olduğu tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında hastaların ötimik dönemde öğrenme, uzun süreli belleğe transfer, uzun süreli bellekten bilgi çağırma, dikkati sürdürme, seçici dikkati devam ettirme, strateji değiştirme, bozucu etkiye direnç gösterme, planlama, problem çözme, hızlı tepki verme gibi yeteneklerinde kısıtlılık olduğu gözlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar bipolar bozukluğun akut fazları haricinde ötimik döneminde de bilişsel işlev kısıtlılığının devam ettiği yönünde görüş bildirmişlerdir. Sosyodemografik ve klinik değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde ise farklı sonuçlar göze çarpmaktadır.

Hastalığın erken başlangıç yaşı ve süresinin uzun olması ile nörobilişsel defisit arttığını ileri süren çalışmalar mevcuttur [99][157]. Bora ve ark. tarafından yapılan çalışmada erken başlangıç yaşının özellikle sözel bellekle ilgili yeti yitimini etkilediği öne sürülmüştür [72]. Bununla birlikte hastalığın süresi ve ciddiyetinden öte yaşam kalitesinin dikkat ve bellekle ilgili yeti kaybına sebep olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır [61][158].

Bazı çalışmalarda manik epizot sayısı ile sözel bellek performansının ters korrele olduğu hatta öğrenme performansının hatırlama performansına göre daha

kötü seyretmesine rağmen manik epizot sayısının hatırlama , geri çağırma yeteneğini daha çok etkilediği ileri sürülmüştür [8][59][77]. Clark ve ark. ise manik epizot sayısının artışı ile seçici dikkat performansının düştüğünü gözlemlemişlerdir [60]. Depresif dönem sayısı ile bilişsel işlevler arasındaki korrelasyon manik dönem kadar fazla incelenmemiş olsa da bazı çalışmalarda depresif epizot sayısı ile yürütücü işlevler [9][71] , sözel bellek [60] ve psikomotor hız [72] arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Nehra ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ötimik hastalar kendi içlerinde tek epizot geçirenler ve birden çok epizot geçirenler olarak ikiye ayrılmış ve sağlıklı bireylerle kıyaslanmıştır. Sonuç olarak sağlıklı bireylere göre her iki grupta da yıkım olmasına karşın epizot sayısının bu yıkımı etkilemediği ileri sürülmüştür [159].

Çalışmamızda yaptığımız nöropsikolojik testlerin verilerini hastaların klinik özelliklerine göre irdelediğimizde en anlamlı verilerin SBST puanlarında olduğunu gözlemledik. Hastalık başlama yaşı ile kıyaslandığında herhangi istatistiki anlamlılığın oluşmadığı, fakat hastalık süresi ile uzun süreli belleği yansıtan kendiliğinden hatırlama puanının ters korrele olduğu görüldü. Bu durum hastalık süresi arttıkça depodan bilgiyi geri çağırma yetisinin azaldığı şeklinde yorumlanmıştır.

Atak geçirme sayısına bakıldığında ise en anlamlı verilerin manik atak geçirme sayısı ile anlık bellek, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları arasında olduğu ve aralarında ters korrelasyon olduğu gözlemlendi. Yine geçirilmiş depresif atak sayısı ile en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları arasında istatistiki olarak anlamlı fakat ters korrele bir ilişki olduğu fakat aynı ilişkinin anlık bellek puanında olmadığı gözlemlendi. Bu da daha önceki çalışmalara benzer olarak manik atak sayısının ve depresif atak sayısının her ikisinin de sözel belleği belirgin olarak etkilediği ve bu etkilemenin depresif atakta manik atak kadar etkin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Hipomani ve karma atak sayıları ile test verileri arasında ilişkinin bulunamaması hasta popülasyonumuzda genel olarak hipomanik ve karma atak geçirenlerin sayısının az olmasından ya da bu atak

tiplerinin hastalar tarafından tam bilinmemesine bağlı olarak yanlış anamnez vermesinden kaynaklanabileceği düşünölmüştür.

Klinik değişkenler ile WKET, Stroop Testleri ve İz Sürme Testleri puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup bu durum örneklem sayısının düşüklüğüne bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda NO'in öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçleri de içeren birçok nöronal fonksiyonda , kortikal uyarılda, gıda alımında, esneme, penis ereksiyonunda ,damar dilatasyonunda ve immün cevapta rolü olduğu görölmüştür [120]. Ayrıca NOS enzim inhibitörü olan ADMA ile yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalarında ADMA'nın arttığı ve dolayısıyla NO'in azaldığı görölmüş ve bu durumun bilişsel işlev kaybı arttırdığı şeklinde yorum yapılmıştır [160].

Ayrıca bir oksidatif stres belirteci olan NO ile bipolar bozukluğun çeşitli fazlarında bulunan hastalarla çalışmalar yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Savaş ve ark. tarafından ve Gergerlioğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda manik fazda bulunan hastalarda NO seviyesi yüksek gözlenirken [13][16], depresif dönemdeki olgularda ve ötimik olan olgularda da NO seviyesinin yüksek seyrettiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır [18][19]. Hoekstra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise manik dönemde bulunan hastalar ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında NO düzeyinin hasta grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur [143]. Yine manik fazda bulunan hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise hasta grubunda ADMA düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek NO düzeyinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur [22]. Oksidatif stres parametreleri ile yapılan bu çalışmalardaki çelişkilerde ilaç kullanımının, ek hastalık varlığının, diyetin ve sigara içiminin rol oynayabileceği ileri sürölmüştür [161].

Bizim yaptığımız çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında NO düzeyleri açısından istatistiki anlamda bir farklılık gözlenmezken ADMA

düzeylerinde farklılık olduğu ve hasta grubunda ADMA düzeyinin kontrol grubuna daha düşük düzeylerde seyrettiği bulunmuştur. Bunun sonucu olarak genel ortalama da yine hasta grubunun NO düzeyi ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu fakat bunun her iki grup arasında istatistiksel anlamı olmadığı saptandı.

Yakın zamanda Aydemir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ötimik hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında NO'ı de içeren oksidatif stres parametreleri ile nörokognitif işlevler ve sosyal işlevsellik kıyaslanmış ve nörokognitif işlevler ile oksidatif stres parametreleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı bulunmuştur [23]. Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da nöropsikolojik test verileri ile NO ve ADMA düzeyleri kıyaslandığında ise NO ile anlamlı hiçbir farklılık gözlenmezken ADMA düzeyleri ile SBST puanları içinden kendiliğinden hatırlama puanı ile , WKET puanları içinden kavramsal düzey tepki yüzdesi ile, Stroop Test puanları içinden her bölümdeki süre puanları ile birlikte olmak üzere özellikle bölüm 5 süre puanı ile İz Sürme A testi süre puanı ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması ve hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Hastalara uygulanacak olan testlerin süresinin optimumda tutulması açısından görsel uzamsal bellek ve sosyal bilişsel işlevler gibi bazı nörobilişsel değerlendirmelerin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın diğer kısıtlılıklarından biridir.

Ayrıca bilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu düşünülen ilaç kullanımının dışlanmaması, ötimik fazda bulunma dönemi kıstasının en az 2 ay olarak belirlenmesi ve çalışmaya alınan hastaların 18-65 yaş aralığı gibi geniş bir aralıkta olması yine bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biridir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Uyguladığımız 4 nörokognitif testte BB'li hastaların performansları sağlıklı bireylerden daha düşüktü. Ötimik BB'li hastaların yürütücü işlevler, seçici dikkat, sürdürülebilir dikkat, tepki hızı, bilişsel esneklik ve problem çözme gibi nörokognitif alanlarda defisiti olduğu gözlenmiştir.
2. Ötimik BB'li hastalarda manik atak geçirme sayısı ile sözel bellekte bozulmanın arttığı tespit edilmiştir.
3. Oksidatif stres markerları arasında olan NO'nin kan düzeyinde gruplar arasında farklılık gözlenmezken , ADMA kan düzeyinin ötimik BB hastalarda istatistiki anlamda belirgin olarak daha düşük seyrettiği gözlenmiştir.
4. NO serum düzeyleri ile nörokognitif test verileri arasında herhangi ilişki olmadığı fakat ADMA düzeyleri ile SBST puanları içinden kendiliğinden hatırlama puanı ile , WKET puanları içinden kavramsal düzey tepki yüzdesi ile, Stroop Test puanları içinden her bölümdeki süre puanları ile birlikte olmak üzere özellikle bölüm 5 süre puanı ve İz Sürme A testi süre puanı ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir.
5. Bu bulguların daha geniş sayıda ve daha homojen hasta grubu ile yapılacak izlem çalışmalarıyla doğrulanması önemlidir.

ÖZET

Amaç: Bipolar bozukluk bilişsel yetilerde bozulmaya yol açabilen kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada ötimik bipolar bozukluğu olan hastalarda bilişsel işlevlerin, serum NO ve ADMA düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmanın örneklemini Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı Polikliniği tarafından ayaktan takip edilen , DSM-V'e göre bipolar bozukluğu tanısı konmuş ötimik dönemdeki 45 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden eşleştirilmiş herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 45 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Çalışmaya katılanlara sosyodemografik veri formu ile birlikte Hamilton Depresyon Ölçeği ve Young Mani Ölçeği uygulandı. Nörokognitif fonksiyonlar Sözel Bellek Süreçleri Testi, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, Stroop Testi ve İz Sürme Testi ile incelendi. Serum NO ve ADMA düzeyleri ELİSA kiti kullanılarak ölçüldü. İstatistiksel analizi için de Kruskal-Wallis, Mann Whitney-U, Ki-Kare, Spearman ve Pearson korelasyon analizleri kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunun nöropsikolojik test sonuçlarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Geçirilen toplam manik atak sayısı ile sözel bellek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon olduğu saptanmıştır. İki grup arasında serum NO düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılığın olmadığı görülmüştür. Serum ADMA düzeyinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu bulunmuştur. Serum NO düzeyi ile klinik değişkenler ve nörokognitif işlevler arasında ilişki tespit edilememiştir. ADMA düzeyi ile SBST puanları içinden kendiliğinden hatırlama puanı ile , WKET puanları içinden kavramsal düzey tepki yüzdesi ile, Stroop Test puanları içinden her bölümdeki süre puanları ile birlikte olmak üzere özellikle bölüm 5 süre puanı ile İz Sürme A testi süre puanı ile istatistiki olarak anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur.

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonuçlarına göre BB'li hastalarda bellek, öğrenme, dikkat, işlem hızı, strateji değiştirme, problem çözme gibi bilişsel alanlarda bozulma olduğu fakat bu bozulmanın serum NO düzeyi ile ilişkisi olmadığı fakat bazı alt test puanlarının (kendiliğinden hatırlama, kavramsal düzey tepki yüzdesi, stroop testi tamamlama süresi, iz sürme A testi süresi) ADMA ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Ancak bu sonucun daha büyük örneklemeler ile gerçekleştirilen çok merkezli çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Objectives: Bipolar disorder is a chronic illness which can cause cognitive impairment. The current study aimed to explore the association between cognitive functions and serum NO, ADMA levels in euthymic patients with bipolar disorder.

Materials and Methods: The study sample was consisted of patients followed by Afyon Kocatepe University Psychiatry Department outpatient clinic. 45 patients diagnosed with bipolar disorder according to DSM-V criteria and 45 volunteers adjusted for gender, age, and education were included. Sociodemographic Data Form , Hamilton Depression Rating Scale and Young Mania Rating Scale were applied to all participants. Neurocognitive functions were assessed with Test of Verbal Memory Processes, Wisconsin Card Sorting Test (WCST) , Stroop Test and Trail-Making Test. Serum NO and ADMA levels were measured using ELISA kit. Kruskal-Wallis, Mann Whitney-U, Chi-Square, Spearman and Pearson correlation analysis were used for statistical analysis

Results: Neuropsychological test scores of euthymic patients with bipolar disorder was statistically lower than control group. There was a statistically reverse correlation of verbal memory scores with total number of manic episodes. There was no statistically significant difference between the two groups in serum NO levels. Serum ADMA levels of patient group was statistically lower than control group. There was no statistically significant correlation detected between serum NO levels with clinical variables and neurocognitive functions. Statistically significant correlation was found between ADMA levels and spontaneous recall in SBST scores, the percent of conceptual level responses in WCST scores, including Stroop Test time scores in each section but particularly section 5 score and Trail Making Test A time score.

Conclusion: According to the results of present study , in patients with bipolar mood disorder, there is deterioration in areas of cognitive such as memory, learning, attention, processing speed, changing strategy and solving problem. It was determined that the impairment is not associated with serum NO level but some sub-test scores (spontaneous recall, the percent of conceptual level responses, time to complete the Stroop test, Trail Making Test A time score) were determined that the relationship with serum ADMA level. The results should be supported with the multi-center studies with larger samples composed of patients with bipolar mood disorder.



KAYNAKLAR

- [1] Sadock BJ, Sadock VA. Duygudurum Bozuklukları:Klinik Özellikler. Compr. Textb. Psychiatry. 8. ed., Güneş Kitabevi; 2007, p. 1611–52.
- [2] Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007;9:183–96. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x.
- [3] Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009;11:401–9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x.
- [4] Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010;121:156–60. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014.
- [5] Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;78:285–97. doi:10.1159/000228249.
- [6] McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry* 1995;167:51–7. doi:10.1192/bjp.167.1.51.
- [7] Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262–70. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.262.
- [8] Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41–6. doi:10.1001/archpsyc.55.1.41.
- [9] Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005;186:32–40. doi:10.1192/bjp.186.1.32.

- [10] Thompson JM, Gray JM, Crawford JR, Hughes JH, Young AH, Ferrier IN. Differential deficit in executive control in euthymic bipolar disorder. *J Abnorm Psychol* 2009;118:146–60. doi:10.1037/a0014740.
- [11] Patel RP, Diczfalusy U, Dzeletovic S, Wilson MT, Darley-USmar VM. Formation of oxysterols during oxidation of low density lipoprotein by peroxynitrite, myoglobin, and copper. *J Lipid Res* 1996;37:2361–71.
- [12] Andreazza AC, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2008;111:135–44. doi:10.1016/j.jad.2008.04.013.
- [13] Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002;45:57–61. doi:10.1159/000048677.
- [14] Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542–8. doi:10.1016/S0008-6363(99)00162-5.
- [15] Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett* 1996;215:209–11. doi:10.1016/S0304-3940(96)12972-4.
- [16] Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2007;31:697–702. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.12.020.
- [17] Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr* 2004;16:200–3. doi:10.1111/j.0924-2708.2004.00090.x.
- [18] Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008;107:89–94. doi:10.1016/j.jad.2007.08.006.
- [19] Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:51–5. doi:10.1080/15622970510029993.

- [20] Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:903–7. doi:10.1016/S0197-4580(03)00007-1.
- [21] Selley ML. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord* 2004;80:249–56. doi:10.1016/S0165-0327(03)00135-6.
- [22] Aykut D, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan C. Nitric oxide and asymmetrical dimethylarginine levels in acute mani. *Bull Clin Psychopharmacol* 2012;22:10–5.
- [23] Aydemir Ö, Çubukçuoğlu Z, Erdin S, Taş C, Onur E, Berk M. Oxidative stress markers, cognitive functions, and psychosocial functioning in bipolar disorder: an empirical cross-sectional study. *Rev Bras Psiquiatr* 2014;000. doi:10.1590/1516-4446-2013-1299.
- [24] Akiskal H. İki Uçlu Bozukluk. In: Oral E T, editor. *İki Uçlu Bozukluk, İyi İşler Basımevi*; 2003, p. 5–40.
- [25] Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Ankara Görsel Sanatlar Matbaacılık*; 2003, p. 467–509.
- [26] Akdeniz F. Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk. *Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi*; 1997, p. 1–5.
- [27] Ceylan ME, Oral T. Duygudurum bozuklukları. *Araştırma ve Klin. Uygulamada Biyolojik Psikiyatr. Kitabı. 1. Baskı, İstanbul: 2001, p. 72–135.*
- [28] Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, et al. Gender differences in bipolar disorder: Age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005;7:119–25. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00180.x.
- [29] Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143–51. doi:10.1016/S0165-0327(98)00142-6.
- [30] Yazıcı O. Bipolar-1 ve Bipolar-2 Bozuklukları. In: Köroğlu E, Güleç C, editors. *Temel Psikiyatr. Kitabı, Ankara: Güneş Kitabevi*; 2007, p. 264–178.

- [31] Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:279–92. doi:10.1007/BF00805795.
- [32] Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu H-G, et al. Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA J Am Med Assoc* 1996;276:293–9. doi:10.1001/jama.1996.03540040037030.
- [33] Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:445–57. doi:10.1016/S0006-3223(00)00909-4.
- [34] Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs* 2001;61:1407–14.
- [35] Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. *Am J Psychiatry* 2010;167:708–15. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09010105.
- [36] De Abreu LN, Lafer B, Baca-Garcia E, Oquendo MA. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: An update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31:271–80. doi:10.1590/S1516-44462009005000003.
- [37] Parmentier C, Etain B, Yon L, Misson H, Mathieu F, Lajnef M, et al. Clinical and dimensional characteristics of euthymic bipolar patients with or without suicidal behavior. *Eur Psychiatry* 2012;27:570–6. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.05.005.
- [38] Eysenck M W. *Cognitive Psychology: An International Review*. New York: John Wiley and Sons; 1990.
- [39] Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:51–87. doi:10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x.
- [40] Welsh MC, Pennington BF. Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Dev Neuropsychol* 1988;4:199–230. doi:10.1080/87565648809540405.

- [41] Banikowski AK. Strategies to Enhance Memory Based on Brain Research. Focus Except Child 1999;32.
- [42] Jennings RJ, Coles MGH. Handbook of cognitive psychophysiology: Central and Automatic Nervous System Approaches. New York: Allyn & Bacon; 1991.
- [43] Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University press; 1995.
- [44] Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İstanbul: Yelkovan Yayınları; 2004.
- [45] Ünal S. Davranışsal Nöroanatomi. In: Köroğlu E, Güleç C, editors. Psikiyatr. Temel Kitabı, Ankara: HYB Basım Yayın; 2007, p. 9–11.
- [46] Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Florida: Psychological Assessment Resources; 1981.
- [47] Kafadar H, Kutlu H. Yönetici/yürütücü işlevler, nöropsikolojik testler. Anadolu Psikiyatr Derg 2009;10:58–9.
- [48] Spreen O, Strauss EA. Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press; 1991.
- [49] Solso R. Cognitive psychology. Needham Heights: Allyn and Bacon; 1995.
- [50] Karakaş S. Nöropsikolojik Değerlendirme, Klinik Uygulamalar: Ülkemizdeki Durum. Ankara: Medikal & Nobel; 2006.
- [51] Ertuğrul A, Rezaki M. Prefrontal korteks ve şizofreni. Klin Psikofarmakol Bul 2006;16:118–27.
- [52] Kırpınar İ. Psikiyatrik Belirti ve Bulgular. In: Köroğlu E, Güleç C, editors. Psikiyatr. Temel Kitabı, Ankara: HYB Basım Yayın; 2007, p. 32–61.
- [53] Klatzky RL. Human Memory: Structures and Processes. In: Freeman WH, editor. Mem. Phenomena, Exp. theory, Oxford, England: 1975.
- [54] Parkin AJ. The Permanent Store. Mem. Exp. Theory, US: Blackwell Publishing; 1993, p. 38–66.

- [55] Karakaş S. Kognitif Nörobilimde Açıklamalar: Kuram ve Modeller. Kogn. Nörobilimler, Ankara: Medikal & Nobel Kitabevi; 2008, p. 3–30.
- [56] Ülgen G. Kavram Geliştirme. Ankara: Setma; 1996.
- [57] Ergenç İ. Dilin Beyindeki Gerçekleşimi ve Konuşma Eylemi. In: Karakaş S, editor. Kogn. Nörobilimler, Ankara: Medikal & Nobel Kitabevi; 2008, p. 169–83.
- [58] Kraepelin E. Clinical psychiatry: A text book for students and physicans. New York: The Macmillan Co; 1904.
- [59] Cavanagh JTO, Van Beck M, Muir W, Blackwood DHR. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: An association with mania. Br J Psychiatry 2002;180:320–6. doi:10.1192/bjp.180.4.320.
- [60] Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. Br J Psychiatry 2002;180:313–9. doi:10.1192/bjp.180.4.313.
- [61] Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. Bipolar Disord 2006;8:103–16. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x.
- [62] Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2006;93:105–15. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016.
- [63] Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand Suppl 2007;17–26. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x.
- [64] Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. Neuropsychologia 2002;40:1586–90.
- [65] Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:1097–102. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.04.016.
- [66] Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Gray JM, Young AH, Ferrier IN. Performance monitoring and executive control of attention in euthymic

- bipolar disorder: Employing the CPT-AX paradigm. *Psychiatry Res* 2013;210:457–64. doi:10.1016/j.psychres.2013.06.039.
- [67] Bozikas VP, Andreou C, Giannakou M, Tonia T, Anezoulaki D, Karavatos A, et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophr Res* 2005;78:225–33. doi:10.1016/j.schres.2005.05.014.
- [68] Brooks JO, Bearden CE, Hoblyn JC, Woodard SA, Ketter TA. Prefrontal and paralimbic metabolic dysregulation related to sustained attention in euthymic older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:866–74. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00881.x.
- [69] Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: A preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:373–81. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01245.x.
- [70] Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004;56:560–9. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.002.
- [71] Zubietta JK, Huguelet P, O’Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Res* 2001;102:9–20. doi:10.1016/S0165-1781(01)00242-6.
- [72] Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007;9:468–77. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00469.x.
- [73] Miguélez-Pan M, Pousa E, Cobo J, Duño R. Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema* 2014;26:166–73. doi:10.7334/psicothema2013.111.
- [74] Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:120–6.

- [75] Trivedi JK, Dhyan M, Sharma S, Sinha PK, Singh AP, Tandon R. Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder: an Indian study. *Cogn Neuropsychiatry* 2008;13:135–47. doi:10.1080/13546800801897346.
- [76] Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, et al. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology*, vol. 46, 2002, p. 16–21. doi:10.1159/000068016.
- [77] Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;6:224–32. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x.
- [78] Martinez-Aran a, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9:103–13. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x.
- [79] Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications. *Bipolar Disord* 2009;11:113–25. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x.
- [80] Olley A, Malhi GS, Mitchell PB, Batchelor J, Lagopoulos J, Austin M-P V. When euthymia is just not good enough: the neuropsychology of bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:323–30. doi:10.1097/01.nmd.0000161684.35904.f4.
- [81] Adida M, Jollant F, Clark L, Besnier N, Guillaume S, Kaladjian A, et al. Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2011;70:357–65. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.018.
- [82] Christodoulou T, Lewis M, Ploubidis GB, Frangou S. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2006;21:270–3. doi:10.1016/j.eurpsy.2006.04.006.
- [83] Corruble E, Damy C, Guelfi JD. Impulsivity: A relevant dimension in depression regarding suicide attempts? *J Affect Disord* 1999;53:211–5. doi:10.1016/S0165-0327(98)00130-X.

- [84] Dougherty DM, Mathias CW, Marsh DM, Papageorgiou TD, Swann AC, Moeller FG. Laboratory measured behavioral impulsivity relates to suicide attempt history. *Suicide Life Threat Behav* 2004;34:374–85. doi:10.1521/suli.34.4.374.53738.
- [85] Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: A link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord* 2004;6:204–12. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00110.x.
- [86] Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000;30:1025–36. doi:10.1017/S0033291799002664.
- [87] Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: Executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1078–86. doi:10.4088/JCP.v68n0715.
- [88] Elshahawi HH, Essawi H, Rabie MA, Mansour M, Beshry ZA, Mansour AN. Cognitive functions among euthymic bipolar i patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *J Affect Disord* 2011;130:180–91. doi:10.1016/j.jad.2010.10.027.
- [89] López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: Implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010;12:557–67. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x.
- [90] Torres IJ, DeFreitas VG, DeFreitas CM, Kauer-Sant’Anna M, Bond DJ, Honer WG, et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1234–42. doi:10.4088/JCP.08m04997yel.
- [91] Van der Werf-Eldering MJ, Burger H, Holthausen EAE, Aleman A, Nolen WA. Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: Association with depressive symptoms and alcohol use. *PLoS One* 2010;5. doi:10.1371/journal.pone.0013032.
- [92] Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Færden A, et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull* 2011;37:73–83. doi:10.1093/schbul/sbp034.

- [93] Miklowitz DJ. Longitudinal outcome and medication noncompliance among manic patients with and without mood-incongruent psychotic features. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:703–11. doi:10.1097/00005053-199211000-00004.
- [94] Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;157:220–8. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.220.
- [95] De Almeida Rocca CC, de Macedo-Soares MB, Gorenstein C, Tamada RS, Isler CK, Dias RS, et al. Verbal fluency dysfunction in euthymic bipolar patients: a controlled study. *J Affect Disord* 2008;107:187–92. doi:10.1016/j.jad.2007.07.013.
- [96] Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007;41:265–72. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.03.007.
- [97] Bora E, P SVAHI, Z FAI, Abstract Ö. Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Önemi 2008;19:81–93.
- [98] Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;109:149–56. doi:10.1016/j.jad.2007.12.232.
- [99] 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;38:771–85. doi:10.1017/S0033291708004972.
- [100] Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:9265–9. doi:10.1073/pnas.84.24.9265.
- [101] Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664–6. doi:10.1038/333664a0.
- [102] Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:313–9. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03240.x.

- [103] Bian K, Murad F. Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. *Front Biosci* 2003;8:d264–78.
- [104] Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109–42. doi:0031-6997/91/4302-0109\$03.00/0.
- [105] Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227–37. doi:10.1146/annurev.biochem.63.1.175.
- [106] Türköz Y, Özerol E, Lon R, Hqgrwho NH, Qdnoğ ND, Idnw J, et al. Nitrik Oksit ' in Etkileri ve Patolojik Roller Nitric oxide: actions and pathological roles as a regulator of many mammalian cells and tissue functions . It is synthesized via the oxidation of arginine 1997;4:453–61.
- [107] Hakim TS, Sugimori K, Camporesi EM, Anderson G. Half-life of nitric oxide in aqueous solutions with and without haemoglobin. *Physiol Meas* 1996;17:267–77. doi:10.1088/0967-3334/17/4/004.
- [108] Black MD, Selk DE, Hitchcock JM, Wettstein JG, Sorensen SM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: A potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 1999;38:1299–306. doi:10.1016/S0028-3908(99)00041-6.
- [109] Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, et al. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:169–77. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820150007001.
- [110] Das I, Khan NS, Puri BK, Sooranna SR, de Belleruche J, Hirsch SR. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:375–80. doi:10.1006/bbrc.1995.1980.
- [111] Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Fay-McCarthy M, Rosenberg PB, Fearing K. Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:357–63.
- [112] Liang L, Horvat M, Danilchik P. Letter to the editors. *Talanta* 1995;42:983–4.

- [113] Herken H, Uz E, Ozyurt H, Söğüt S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:66–73. doi:10.1038/sj.mp.4000789.
- [114] Berner M, Beghetti M, Ricou B, Rouge JC, Prêtre R, Friedli B. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular septal defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1993;19:75–7. doi:10.1007/BF01708365.
- [115] Stahl SM. *Neuroscientific Basis and Practical Applications. Essent. Psychopharmacol.*, Cambridge: Cambridge University Press; 2000, p. 123–5.
- [116] Dawson TM, Dawson VL. REVIEW : Nitric Oxide: Actions and Pathological Roles. *Neurosci* 1995;1:7–18. doi:10.1177/107385849500100103.
- [117] Blum-Degen D, Heinemann T, Lan J, Pedersen V, Leblhuber F, Paulus W, et al. Characterization and regional distribution of nitric oxide synthase in the human brain during normal ageing. *Brain Res* 1999;834:128–35. doi:10.1108/14637150910987937.
- [118] Stadler J, Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, Ochoa JB, Simmons RL. Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1991;260:C910–6.
- [119] Palmer RM, Hickery MS, Charles IG, Moncada S, Bayliss MT. Induction of nitric oxide synthase in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193:398–405. doi:S0006-291X(83)71637-2 [pii]r10.1006/bbrc.1993.1637.
- [120] Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995;57:683–706.
- [121] Erbas D. Nitric Oxide. *Gazi Med J* 1998;9:1–11.
- [122] Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* 2001;63:221–4. doi:10.1016/S0165-0327(00)00164-6.

- [123] Schuman EM, Madison D V. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 1991;254:1503–6. doi:10.1126/science.1720572.
- [124] Lynch DR, Dawson TM. Secondary mechanisms in neuronal trauma. *Curr Opin Neurol* 1994;7:510–6. doi:10.1097/00019052-199412000-00007.
- [125] Dawson VL. Nitric oxide: role in neurotoxicity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:305–55.
- [126] Zoroğlu SS, Yürekli M, Meram I, Söğüt S, Tutkun H, Yetkin Ö, et al. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct* 2003;21:55–60. doi:10.1002/cbf.989.
- [127] Shukla R, Barthwal MK, Srivastava N, Nag D, Seth PK, Srimal RC, et al. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period. *Headache* 2001;41:475–81. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.01085.x.
- [128] Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–5. doi:10.1016/0140-6736(92)90865-Z.
- [129] Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 1:S60–2. doi:10.1097/00005344-199204002-00018.
- [130] Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004;109:1813–8. doi:10.1161/01.CIR.0000126823.07732.D5.
- [131] Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;106:987–92. doi:10.1161/01.CIR.0000027109.14149.67.
- [132] Fard A, Tuck CH, Donis JA, Sciacca R, Di Tullio MR, Wu HD, et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *vol. 20. 2000.* doi:10.1161/01.ATV.20.9.2039.
- [133] Eid HMA, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase

- inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004;53:1574–9. doi:10.1016/j.metabol.2004.06.026.
- [134] Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141–6. doi:10.1161/01.CIR.99.9.1141.
- [135] Wilcken DEL, Sim AS, Wang J, Wang XL. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of l-arginine on its metabolism. *Mol Genet Metab* 2007;91:309–17. doi:10.1016/j.ymgme.2007.04.017.
- [136] Halliwell B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:505–10. doi:10.1136/ard.54.6.505.
- [137] Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong S, van Leeuwen P a M. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 2002;303:131–7. doi:10.1006/abio.2001.5575.
- [138] Ohkuma S, Katsura M. Nitric oxide and peroxynitrite as factors to stimulate neurotransmitter release in the CNS. *Prog Neurobiol* 2001;64:97–108. doi:10.1016/S0301-0082(00)00041-1.
- [139] Faraci FM, Brian Jr. JE, Heistad DD. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1995;269:H1522–7.
- [140] Zincir S, Zincir S. Role of Asymmetric Dimethylarginine in The Etiopathogenesis of Psychiatric Disorders: Review. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry* 2014;6:1. doi:10.5455/cap.20140429100756.
- [141] Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1455–9. doi:10.1161/01.ATV.0000081742.92006.59.
- [142] Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H, et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar

affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:43–7. doi:10.1007/s00406-004-0453-x.

- [143] Hoekstra R, Fekkes D, Peppinkhuizen L, Loonen AJM, Tuinier S, Verhoeven WMA. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2006;54:75–81. doi:10.1159/000096042.
- [144] Karadag F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye ' de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg* 2001;13:107–14.
- [145] HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.
- [146] Akdemir a, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001;42:161–5. doi:10.1053/comp.2001.19756.
- [147] Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) El Kitabı. Türk Psikologları Derneği Yayınları; 2011.
- [148] Karakaş S, Alkan S, Can H, Cantez E, Eski R, Genç-Açıkgöz D, et al. BİLNOT Bataryasının güvenirlik ve geçelilik çalışmaları. IX Ulus Psikol Kongresi İstanbul 1996.
- [149] Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik; 2006.
- [150] Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254–9. doi:10.1192/bjp.bp.105.017269.
- [151] Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007;9:114–25. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x.
- [152] Martinez-Aran A, Scott J, Colom F, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Daban C, et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1017–23. doi:10.4088/JCP.08m04408.

- [153] Burke DM, Light LL. Memory and aging: the role of retrieval processes. *Psychol Bull* 1981;90:513–4. doi:10.1037/0033-2909.90.3.513.
- [154] Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:647–56. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00857.x.
- [155] Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CWH, Seo HJ, et al. Prefrontal Cortex Asymmetry for Memory Encoding of Words and Abstract Shapes. *Cereb Cortex* 2004;14:404–9. doi:10.1093/cercor/bhh002.
- [156] Erberk Özen N, Yüksel N. Şizofrenide Bilişsel Bozukluklar ve Nöropsikolojik Testlerin Şizofrenide Kullanımı. In: Karakaş S, editor. *Kogn. Nörobilimler*, Ankara: Medikal & Nobel Kitabevi; 2008, p. 745–69.
- [157] Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009;116:37–42. doi:10.1016/j.jad.2008.10.023.
- [158] Depp CA, Moore DJ, Sitzler D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007;101:201–9. doi:10.1016/j.jad.2006.11.022.
- [159] Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2006;93:185–92. doi:10.1016/j.jad.2006.03.013.
- [160] Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005;46:186–202. doi:10.1053/j.ajkd.2005.05.009.
- [161] Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Vargas R da S, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett* 2007;421:33–6. doi:10.1016/j.neulet.2007.05.016.

EKLER

EK 1

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMRS)

- 1) Yükselmiş duygudurum
0. Yok
1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme
- 2) Hareket ve enerji artışı
0. Yok
1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite
- 3) Cinsel ilgi
0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem
- 4) Uyku
0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor.
4. Uyku ihtiyacının olduğunu inkar ediyor.
- 5) İritabilite
0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız
- 6) Konuşma hızı ve miktarı
0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

- 6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
- 8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

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

8) Düşünce içeriği

0. Normal

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

9) Yıkıcı-saldırgan davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

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

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

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

11) İçgörü

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

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

EK 2

HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

1) Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0.Yok

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ya da sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. “Keşke ölmüş olsaydım” diye düşünüyor ya da benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

6) Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre ya da üretimi azalıyor.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.

8) Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünce ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4. Tam stuporda.

9) Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırtıyor.

10) Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve iritabilite.

2. Küçük şeylere üzülüyor.

3. Yüzünden ya da konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

0. Yok

1. Hafif

2. İlmli

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

12) Gastrointestinal somatik semptomlar

0. Yok

1. İştahsızlık, karnının şiş olduğunu söylüyor.

2. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Genel somatik semptomlar

0. Yok

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok

1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı.

15) Hipokondriaklık

0. Yok

1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriaklık delüzyonları.

16) Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok

1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.
2. Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

17) Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklim, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olmasına bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 3

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ A FORMU

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)

ALİSTESİ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Balçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindı	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
	Top Hat=															

EK 3

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ A FORMU (2.SAYFA)

SBST A LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
ZİL	TARLA
KAPI	ÇİFTÇİ
PENCERE	ÇİFTLİK
PERDE	BOĞAZ
ÇAY	BURUN
KAHVE	AĞIZ
KAHVALTI	HİNDİ
OYUN	TAVUK
OKUL	HENDEK
ÖĞRETMEN	RESİM
ABLA	RENK
ANNE	REKLAM
BABA	ODA
AĞAÇ	EL
ÇİÇEK	EV
BAHÇE	DENİZ
KAŞKOL	NEHİR
ŞAPKA	DERE
KASKET	

SBST A LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanına	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

WISCONSIN KART EŞLEME TESTİ KAYIT FORMU[illegible]

EK 5

STROOP TESTİ DEĞERLENDİRME FORMU

STROOP TESTİ TBAG FORMU*
KAYIT FORMU

Adı, Soyadı:	Uygulayıcının Adı, Soyadı:
Doğum Tarihi:	Uygulama Tarihi:
Yaş:	Uygulama Yeri:
Cinsiyeti:	
Eğitim Düzeyi:	

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma				Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma			
M	S	K	Y	M	S	K	Y
Y	M	S	K	Y	M	S	K
Y	K	M	S	Y	K	M	S
K	Y	S	M	K	Y	S	M
S	K	Y	M	S	K	Y	M
K	M	S	Y	K	M	S	Y

Bölüm III: Şekil Rengi Söylenme				Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söylenme			
Y	M	S	K	Y	M	S	K
S	K	Y	M	S	K	Y	M
M	Y	S	K	M	Y	S	K
M	S	K	Y	M	S	K	Y
K	Y	M	S	K	Y	M	S
S	Y	M	K	S	Y	M	K

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

Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söylenme			
Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

* BELNOT Bateyanın araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 11-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

PB-24-150/00

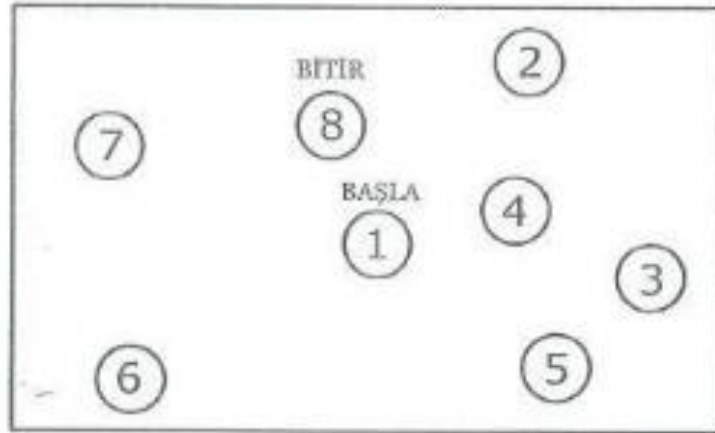
EK 6

İZ SÜRME TESTİ A FORMU

İZ SÜRME TESTİ

A FORMU

ALİŞTIRMA



EK 6

İZ SÜRME TESTİ A FORMU (2. SAYFA)



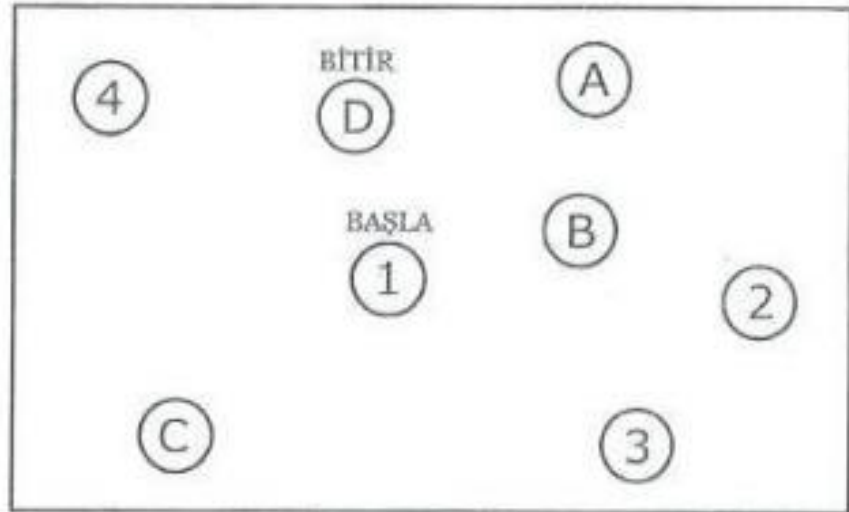
EK 7

İZ SÜRME TESTİ B FORMU

İZ SÜRME TESTİ

B FORMU

ALİŞTIRMA



EK 7

İZ SÜRME TESTİ B FORMU (2. SAYFA)

