

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANISI ALMIŞ
BİREYLERİN NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERİNDE
ZAMANA BAĞLI OLARAK MEYDANA GELEN
DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ: KOHORT
ÇALIŞMASI**

BENGİ BALCILAR

**KLİNİK SINIRBİLİMLER YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2015970136

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANISI ALMIŞ
BİREYLERİN NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERİNDE
ZAMANA BAĞLI OLARAK MEYDANA GELEN
DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ: KOHORT
ÇALIŞMASI**

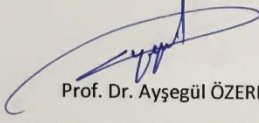
**KLİNİK SİNİRBİLİMLER YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

BENGİ BALCILAR

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ayşegül Özerdem

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2015970136

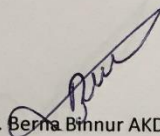
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans Programı öğrencisi Bengi Balcılar, "Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı Olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması" konulu yüksek lisans tezini 13/09/2019 tarihinde tamamlamıştır.



Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM

DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

BAŞKAN



Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Özden GÖKDEMİR

İEÜTF Temel Tıp Bilimleri AD

ÜYE

Prof. Dr. Şermin Genç

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sinirbilimler AD

YEDEK ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Deniz Ceylan TUFAN ÖZALP

İzmir Ekonomi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri

Meslek Yüksekokulu Yaşlı Bakımı AD

YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.a. Bipolar Bozukluğun Tanımı	6
2.b. Epidemiyolojisi.....	6
2.c. Tedavi Yöntemleri	7
2.d. Bipolar Bozukluk ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	8
2.e. Bipolar Bozukluk ve Nörobilişsel İşlevler	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.a. Araştırmanın Tipi.....	11
3.b. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	11
3.c. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	11
3.d. Araştırmanın değişkenleri	13
3.e. Veri Toplama Araçları	13
3.f. Araştırma Planı ve Takvimi	15
3.g. Verilerin Değerlendirilmesi.....	16
3.h. Etik Kurul Onayı	16
4. BULGULAR	16
4.a. Sosyodemografik ve Klinik Değerlendirme	16
4.b. Nöropsikolojik Değerlendirme Puanlarının Karşılaştırılması	19
5. TARTIŞMA.....	28
5.a. Hastalarda, Kontrollere göre Bozulmanın Görüldüğü Nörobilişsel Alanlar	28
5.b. Hastaların İlk ve İkinci Ölçümlerinin Karşılaştırılması Sonucunda Bozulmanın Görüldüğü Nörobilişsel Alanlar	30
5.c. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları	31

6. SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR.....	32
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	42
EK 2: Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	46
EK 3: Sağlıklı Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu	48
EK 4: ÖZGEÇMİŞ.....	50

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo 1.</u> Araştırma Takvimi	15
<u>Tablo 2.</u> Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Bilgileri.....	17
<u>Tablo 3.</u> Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Kullandıkları İlaçlar.....	17
<u>Tablo 4.</u> Bipolar Bozukluk Hastalarının İlk ve İkinci Ölçümlerinin Alındığı Yıllar	18
<u>Tablo 5.</u> Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk Nörobilişsel Test Verilerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	20
<u>Tablo 6.</u> Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Nörobilişsel Değerlendirme Test Verilerinin Karşılaştırılması	22
<u>Tablo 7.</u> İlk Nörobilişsel Değerlendirmeleri 4-6 Yıl Önce Yapılmış Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Değerlendirme Verilerinin Karşılaştırılması	25
<u>Tablo 8.</u> İlk Nörobilişsel Değerlendirmeleri 7-10 Yıl Önce Yapılmış Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Değerlendirme Verilerinin Karşılaştırılması	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Ölçümlerinin Karşılaştırılması.24

KISALTMALAR

ACTT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması

BB: Bipolar Bozukluk

COWAT: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

DSM-IV-TR: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

DST: Sayı Dizileri Testi

RAVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

SCID: DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SK: Sağlıklı Kontrol

TMT: İz Sürme Testi

WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

TEŞEKKÜR

Tüm yüksek lisans eğitimi boyunca yardımını ve desteğini bizlerden esirgemeyen, akademik yaşamımızda bizlere rehberlik eden, çok değerli hocam ve danışmanım, saygıdeğer bilim insanı Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM'e;

Gerek eğitim, gerekse tez yazım süreci boyunca bizlere daima destek olan saygıdeğer bilim insanı Dr. Deniz Ceylan TUFAN ÖZALP'e;

Tüm bu süreç boyunca güzel paylaşımlarda bulunduğum ve birlikte çalıştığım sevgili ekip arkadaşlarım Ayşe ERDOĞAN, Burcu VERİM, Ayşegül ILDIZ, Mert ÇİL ve Peren GÜMÜŞKESEN'e;

Tez değerlendirme kurulunda yer alan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE, Prof. Dr. Şermin GENÇ ve Doç. Dr. Özden GÖKDEMİR'e;

Ve bilimsel araştırmalarımızda bizlere sağladıkları katkılar için tüm katılımcılarımıza sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı Olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması

Bengi Balcılar

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Giriş ve Amaç: Bipolar bozukluk, tekrarlayan duygudurum epizotları ile karakterize bir hastalıktır. Bipolar bozuklukta nörobilişsel işlevlerde bozulma sık görülür. Güncel araştırmalar, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin nörobilişsel işlevlerinde anlamlı düzeyde bozulmalar olduğunu göstermektedir. Takip çalışmaları bipolar bozukluk tanılı bireylerin nörobilişsel işlevlerinin zamanla kötüye gitmediğini göstermektedir. Ancak, bu olguyu araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Bu araştırmanın amacı, bipolar bozukluk tanılı bireylerin nörobilişsel işlevlerinin zamana bağlı olarak değişim gösterip göstermediğini saptamaktır.

Yöntem: Bu çalışmada, 4-10 yıl önce Dokuz Eylül Hastanesi Sinirbilimler ve Psikiyatri Anabilim dallarında nörobilişsel ölçümleri yapılmış olan bipolar bozukluk tanılı hastalardan oluşan 37 kişilik bir grup nörobilişsel işlevleri açısından yeniden değerlendirilmiş, verileri bu bireylerin eski ölçümleri, ve ekibimizce yürütülmüş diğer çalışmalara katılmış olan 37 sağlıklı katılımcının nörobilişsel işlevleri ile karşılaştırılmıştır. Hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veri için bağımsız gruplar t testi, göstermeyenler için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Hastaların eski ve yeni verilerinin karşılaştırılmasında ise, normal dağılım gösteren testler için bağımlı gruplar t testi, göstermeyenler için ise Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların ilk ölçümlerinde kontrollere göre Sayı Sembolleri ($F = 0,471$; $t = -2,255$; $p < 0,027$), Sözel Akıcılık ($F = 1,172$; $t = 2,070$; $p = 0,042$), Wisconsin Kart Eşleme (WCST) Kategori Sayısı ($Z = 370,500$; $p < 0,001$), WCST Perseveratif Hata ($Z = 806,000$; $p = 0,021$), Görsel Kopyalama Geciktirilmiş ($Z = 373,000$; $p = 0,43$) ve Kategori Akıcılık ($Z = 460,000$; $p = 0,015$) testlerinde anlamlı düzeyde daha kötü performans gösterdikleri belirlendi. Daha sonra, hastaların ilk ölçümleri ile 4-10 yıl sonra alınan yeni ölçümleri karşılaştırılmıştır. Analiz sonucuna göre Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi tüm alt kategorileri ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$, $p = 0,010$), Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş Hatırlama ($p = 0,023$), İşitsel Sessiz Harf Sıralama ($p = 0,020$), Sayı Sembolleri Testi ($p = 0,038$), Sözel Akıcılık Testi ($p = 0,038$),

Kategorik Akıcılık Testi ($p = 0,006$) ve Stroop Testi ($p = 0,008$) puanlarının hastaların eski puanlarına kıyasla anlamlı düzeyde düşük oldukları görülmüştür.

Sonuç: Bipolar bozukluk hastalarının 4-10 yıllık süre içerisinde kısa ve uzun süreli hatırlama, sözel bellek, işleyen bellek, işleme hızı ve dikkat becerilerinde bozulmalar olduğu görülmüştür. Öte yandan; hastaların görsel belleğinde ve zihinsel esneklik, geribildirimlerden yararlanma ve problem çözme gibi yürütücü işlevlerinde anlamlı düzeyde bir bozulma görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Nörobilişsel işlevler, bipolar bozukluk, kohort, izlem çalışması

ABSTRACT

Examination of Time-Dependent Changes in Neurocognitive Functions in Individuals with Bipolar Disorder: A Cohort Study

Bengi Balcılar

Institute of Health Sciences

Introduction: Bipolar disorder is a chronic illness, characterized by recurrent mood episodes. Neurocognitive dysfunction is frequent in bipolar disorder. Current research shows significant impairment in neurocognitive functions of bipolar disorder patients, compared to healthy controls; whereas some long-term follow-up studies show that neurocognitive functions do not deteriorate over time in bipolar disorder. However, number of studies is scarce. The aim of this study is to determine whether neurocognitive functions of individuals with bipolar disorder change over time.

Method: In this study, a 37-person group consisting of patients diagnosed with bipolar disorder whose neurocognitive tests were carried out at the Departments of Psychiatry and Neuroscience of Dokuz Eylül University 4-10 years ago were reevaluated in terms of their neurocognitive functions; and the data obtained were compared to the previous scores, as well as to the neurocognitive functions of 37 healthy participants who were participated to the studies conducted by our team. In comparison of patients with healthy controls; independent groups t test was used for normally distributed data, Mann Whitney U test was applied and for non-normal data. In the comparison of the old and new data obtained from patients; dependent group t test was used for normally distributed test scores, and Wilcoxon Signed Rank Test was used for those who did not.

Results: Compared to the primary measurements, the patients shown significantly lower performance in terms of Digit Symbols ($F = 0,471$; $t = -2,255$; $p < 0,027$), Verbal Fluency ($F = 1,172$; $t = 2,070$; $p = 0,042$), Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Category Number ($Z = 370,500$; $p < 0,001$), WCST Perseverative Error ($Z = 806,000$; $p = 0,021$), Visual Reproduction Delayed Recall ($Z = 373,000$; $p = 0,43$) and Category Fluency ($Z = 460,000$; $p = 0,015$) tests. Then, patients' primary scores were compared with the new scores obtained from the patients after 4-10 years. According to the analysis results, all subtest scores of Rey Auditory Verbal Learning Test ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$, $p = 0.010$), Visual Reproduction Test Delayed Recall ($p = 0.023$), Auditory Consonants Trigram Test ($p = 0.020$), Digit Symbol Test ($p =$

0.038), Verbal Fluency Test ($p = 0.038$), Category Fluency Test ($p = 0.006$) and Stroop Test ($p = 0.008$) scores obtained from new neuropsychological test of bipolar patients were significantly lower compared to their previous scores.

Conclusion: Patients diagnosed with bipolar disorder have shown impairment in short and long term memory, verbal memory, working memory, processing speed and attention in a 4-10-year period of time. On the other hand; there was no significant impairment in visual memory and executive functions such as mental flexibility, feedback utilization and problem solving.

Key words: Neurocognitive functions, bipolar disorder, cohort, follow-up study

1. GİRİŞ VE AMAC

Bipolar bozukluk bireylerin yaşam kalitesi, sosyal ilişkileri, iyi olma hali ve mutluluk düzeylerini olumsuz yönde etkileyen, manik ve depresif ataklarla seyreden, kronik bir hastalıktır.¹ Kişinin duygudurumunu, enerjisini ve günlük faaliyetlerini doğrudan etkilediği bilinmektedir. Temelde depresyon ve mani olarak adlandırılan iki farklı duygudurum epizodunu ve aralarda ötimi olarak adlandırılan iyilik halini kapsamaktadır. Yapılan çalışmalar, bipolar spektrum bozukluklarının toplumun yaklaşık olarak %2,4'ünü etkilediğini göstermektedir. Görülme sıklığı açısından herhangi bir cinsiyet farkı saptanmamıştır.²

Bipolar bozukluk, etiyojisi henüz tam anlamıyla anlaşılamamış olmakla birlikte, belli başlı fenotiplerle kendini gösteren bir bozukluktur. Bunlardan biri de bipolar bozukluğa sahip bireylerde görülen nörobilişsel bozulmalardır. Güncel araştırmalar, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin nörobilişsel işlevlerinde anlamlı düzeyde bozulmalar olduğunu göstermektedir.³ Bipolar bozukluğa sahip bireylerde nörobilişsel bozulmaların kendini gösterdiği alanlar başlıca; yürütücü işlevler, sürdürülebilir dikkat, işleme hızı, işleyen bellek, sözel öğrenme ve bellek, görsel-uzamsal öğrenme ve bellek, sözel akıcılık ve bilişsel esneklik ve tepki ketleme olarak adlandırılabilir.⁴⁻¹⁰ Manik ya da depresif dönem semptomlarının görülmediği, bir diğer deyişle ötimik bipolar bozukluk hastaları ile yapılan çalışmalar da sağlıklı kontrollere kıyasla nörobilişsel işlevlerde bozulmalar olduğunu göstermektedir.¹¹ Söz konusu bozulmaların zamanla ne yönde bir ilerleme kaydettiği sorusuna ise net bir yanıt vermek mümkün olmamaktadır. Son yıllardaki çalışmalar bipolar bozukluğun nörordegeneratif özelliğinin ötesinde, nörogelişimsel özelliğine vurgu yapmaktadır.⁶⁵ Nörobilişsel işlevlerin niteliği kişilerin yaşam kalitesini ve işlevselliğini önemli ölçüde etkiliyor olsa da¹², bu işlevlerin gidişatına ilişkin olarak alanyazın içerisinde bulunan çalışma sayısı oldukça azdır. Yapılan araştırmalar, bipolar bozukluk hastası bireylerin nörobilişsel işlevlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla gerilemiş olduğunu, ancak zamanla kötüye gitmediğini göstermektedir.^{13, 14, 15}

Bu araştırmanın amacı, bipolar bozukluğa sahip bireylerin nörobilişsel işlevlerini değerlendirmek ve zamana bağlı olarak ne yönde bir değişim gösterdiğini saptamaktır. Bu çalışmada, bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların nörobilişsel işlevlerinde zamana bağlı bir bozulma görülmemesi beklenmektedir.

2. **GENEL BİLGİLER**

2.a. **Bipolar Bozukluğun Tanımı**

Bipolar bozukluk, yineleyici özellikteki depresyon ve mani dönemleri ile aradaki iyilik (ötimi) dönemlerinden oluşan, yaşam boyu süren bir duygudurum bozukluğudur. Bir kimsenin bipolar bozukluk tanısı alabilmesi için, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV-TR)'nda tanımlanmış depresif ve manik epizotlara ilişkin tanı kriterlerini karşılıyor olması gerekmektedir. DSM-IV-TR'de bipolar bozukluk, tip-I ve tip-II olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tip-I Bipolar Bozukluk, depresyon olsun ya da olmasın, bir veya birden fazla manik veya karışık dönemin varlığı ile tanımlanırken, tip-II Bipolar Bozukluk bir veya birden fazla majör depresif dönemi ve en az bir hipomanik dönemi kapsamaktadır. Her bir dönem için tanı kriterleri DSM- IV-TR'de ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.¹⁶

Bunların yanı sıra, manik epizot kriterlerini karşılamayan hipomanik semptomların ve majör depresif epizot kriterlerini karşılamayan depresif semptomların görüldüğü dönemleri kapsayan ve en az iki yıl süren bozukluğa, siklotimik bozukluk adı verilmektedir.

2.b. **Epidemiyolojisi**

Epidemiyolojik çalışmalar, Bipolar bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığının %1 olduğunu öne sürmektedir.¹⁷ Yürütülen kapsamlı bir kesitsel araştırma, bipolar tip I için görülme sıklığının %0,6, bipolar tip II için ise % 0.4 olduğunu; ve bipolar spektrum bozukluklarının toplam yaşam boyu görülme sıklığının % 2.4 olduğunu göstermiştir.¹⁸ Görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. İlk epizot genelde 20'li yaşların başında görülse de, hastalığın ergenlikte ilk sinyallerini vermeye başladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak, hastalığın belirtileri hemen bir tanı koymaya elverişli olmadığı ve tedaviye başlama zamanı çoğu zaman geciktiği için, başlangıca ilişkin net bir ifadede bulunmak mümkün olmamaktadır.

Hastalığın çevre-gen etkileşimine bakacak olursak; ikiz ve evlat edinilen bipolar bozukluk hastaları ve hastaların akrabaları ile yapılan çalışmalar, hastalığın genetik boyutunun önemine işaret etmektedir. Tek yumurta ikizleriyle yapılan çalışmalar kardeşlerden birinin hastalık tanısı alması durumunda diğerinin de alma olasılığının % 40-70 olduğunu göstermekte; birinci derece akrabaların ise akrabalık bağı olmayan bireylere kıyasla on kat daha fazla risk altında olduğunu ifade etmektedir.^{19,20} Yaşam olayları ve psikolojik stres de hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.²¹ Yapılan çalışmalar, hastalığın başlangıcından önce

meydana gelen travmatik olayların veya karşılaştığımız yaşam olaylarının hastalığın gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.²²

2.c. Tedavi Yöntemleri

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan en etkili yöntem ilaç tedavisidir. Lityum tuzu özellikle manik dönemin yatıştırılmasında ve bipolar bozukluğun tedavisinde en sık kullanılan ve en etkin tedavi yöntemidir. Bunun yanı sıra karbamazepin ve valproik asit de bipolar bozukluğun tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Ancak, farmakolojik tedavi yüksek başarı oranına sahip olsa da, bipolar bozukluk hastalarının tümü ilaç tedavisine olumlu yanıt vermemektedir.²³ Ayrıca, ilaç tedavisi bırakıldığında, hastalığın semptomlarının geri geldiği bilinmektedir.²⁴ İlaç tedavisinin yanı sıra, psikoterapi de bipolar bozukluğun sağaltımında başvurulacak bir destekleyici tedavi yöntemidir. Kişilerin stresle ve olumsuz yaşam olaylarıyla baş etme becerilerini artırarak, hastalığın daha hafif seyretmesine katkıda bulunur. Inder ve arkadaşlarının (2018) yürüttüğü bir çalışmada, bipolar bozukluk tanısı almış ve ilaç tedavisi görmekte olan bireylere 78 haftalık bilişsel-davranışçı terapi ve kişilerarası ve sosyal uyum terapisi programı uygulandığında hastalığın seyrine olumlu bir etkisi olup olmayacağı incelenmiş, ve bu iki terapi yöntemi arasında anlamlı bir fark görülmesi de, her iki terapiyi alan kişilerin semptomlarında zamana bağlı olarak azalma görülmüştür.²⁵ Yine de, hastaların tedavi sonrası süreçteki seyirleri incelendiğinde, yaklaşık % 50'sinin semptomlarının nüksettiği görülmüştür. Bu veriler, bipolar bozukluk hastalığının tümüyle iyileşmesini sağlayan bir yöntemin henüz mevcut olmadığını göstermektedir. Bipolar bozukluğun semptomlarının görülmediği veya eşik altı olduğu, hastaların tedaviye yanıt verdiği ötimik dönemde dahi kişilerin yaşam kalitelerinin sağlıklı bireylere kıyasla düşük olduğu bildirilmiştir.²⁶ Ayrıca, ötimik bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinin bir kısmında halen bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir.²⁷ Bu bilgiler bize semptomları ortadan kalkmış olan ötimik bipolar bozukluk hastalarının tümüyle iyileştiği çıkarımında bulunulamayacağını göstermektedir. Dolayısıyla, güncel verilere göre bipolar bozukluk tanısı almış hastaların tedavilerinin sona ermesi ve tümüyle iyileşmesi söz konusu değildir.

Yukarıda da görüldüğü üzere bipolar bozukluk toplumun önemli bir kısmını etkileyen, kişinin yaşam kalitesine ve iyi olma haline olumsuz etki eden, hem genetik hem çevre etkisiyle gelişen, kronik bir hastalıktır. Gerek tanı koyma gerek tedavi süreci kendine has zorluklara sahiptir ve bu zorluklar kişi üzerinde çok fazla yük oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak bipolar bozukluk komorbiditesi yüksek bir hastalıktır. Kaygı bozuklukları, madde kötüye kullanımı,

DEHB, yeme bozuklukları ve eksen II bozuklukları bipolar bozukluğa en çok eşlik eden psikiyatrik bozukluklardır.²⁸ Bu durum, tanı ve tedavi sürecini zorlaştıran başka bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.d. Bipolar Bozukluk ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Bipolar bozukluğa ilişkin yürütülen yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları, hastaların prefrontal korteks işlevlerinde bozulmalar olduğuna işaret etmektedir.²⁹ Bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrollerin gri ve beyaz madde hacmi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, voksel tabanlı morfometri ile yapılan ölçümler sonucunda bipolar bozukluk hastalarının anterior singulat girus, hemen yakınındaki bir sol medial frontal girus, sağ inferior frontal girus ve sağ presantral giruslarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük gri madde hacmi saptanmıştır.³⁰ Özellikle sözel olmayan işlevleri ve duygusal uyaranları düzenleyen çeşitli frontal lob bölgelerinde görülen bu anomalinin, bipolar bozukluğun patofizyolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir. Beyin görüntüleme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmakta olan Stroop testi ile yapılan bir çalışmada, ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla anterior singulat korteks aktivitesinde azalma görüldüğü bildirilmiştir.³¹ Bir diğer çalışmada ise bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla orbital ve medial prefrontal korteks etkinliği görülmediği bildirilmiştir.³² Bu araştırmalardan elde edilen bulgulara göre bipolar bozukluk hastalarının yürütücü işlevlerinde bozulmalar olduğu düşünülmektedir. Hartberg ve arkadaşlarının (2011) yürüttüğü bir çalışmada, bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla ventrikül ve sağ putamen hacminin daha geniş olduğu görülmüş ve bu da sırasıyla daha düşük motor ve yürütücü işlev becerileriyle ilişkilendirilmiştir.³³ Hibar ve arkadaşlarının geniş bir katılımcı grubu ile yürütmüş oldukları kapsamlı bir MR çalışmasından elde edilen bulgulara göre; bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla frontal, temporal ve parietal bölgelerinde kortikal bir incelme olduğu, özellikle ventrolateral prefrontal korteks kalınlığında bir azalma olduğu tespit edilmiştir.³⁴ On yedi adet araştırmanın incelendiği bir derleme çalışmasında, sağlıklı kontrollere kıyasla bipolar bozukluk hastalarının sol anterior singulat ve sol üst tempolar girus hacimlerinde ve bazı prefrontal bölge hacimlerinde azalma olduğu rapor edilmiştir.³⁵ Bipolar bozukluk hastalarının dinlenme durumunda iken fonksiyonel görüntülemelerinin yapıldığı bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla hastaların görsel algı ve görsel işleme ile ilişkili olan fronto-okspital bölgelerinde, ve zihin kuramı ve sosyal bilişle ilişkili olan anterior prefrontal bölgelerindeki bağlantı yoğunluğunun daha düşük olduğu görülmüştür.³⁶

2.e. Bipolar Bozukluk ve Nörobilişsel İşlevler

Bipolar bozukluk hastası bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir diğer faktör de, nörobilişsel işlevlerdeki bozulmaların bu hastalığa eşlik ediyor olmasıdır.³⁷ Nörobilişsel beceriler psikomotor hız, dikkat, bellek, yürütücü işlevler, sosyal biliş gibi bilgi işleme mekanizmalarını kapsamaktadır. Bu mekanizmalar günlük yaşantımızda başvurduğumuz ve yaşamımızı kolaylaştıran mekanizmalardır. Nörobilişsel becerilerimizin bir veya birkaçında bozulma meydana gelmesi, günlük yaşantımızı sekteye uğratar ve yaşam kalitemizi olumsuz etkiler.³⁸ Kişi üzerinde strese yol açan bu kayıplar iyi olma haline zarar vermektedir. Yapılan araştırmalar, bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin nörobilişsel işlevlerinde bozulmalar olduğunu göstermektedir.³⁹ Kurtz ve Gerraty (2009), yaptıkları meta-analiz çalışmasında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, nörobilişsel işlevler bakımından manik, karışık veya depresif epizottaki bipolar bozukluk hastalarında ciddi düzeyde, ötimideki hastalarda ise orta düzeyde bozulmalar olduğunu göstermiştir.⁴⁰ Benzer şekilde, Robinson ve arkadaşları (2006) yürüttükleri meta-analiz çalışmasında ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinde, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde bozulmalar olduğunu bildirmişlerdir.⁴¹ Özellikle dikkat/işleme hızı, bellek ve yürütücü işlevlerinde bozulmalar olduğu tespit edilmiştir.⁴² Bir başka çalışmada ise, bipolar bozukluk hastalarında, tepki kitleme, görevler arasında geçiş yapma, yürütücü işlevler, sözel bellek ve sürdürülebilir dikkat, işleme hızı, görsel bellek ve sözel akıcılıkta bozulmalar olduğu görülmüştür.⁴³ Özellikle son yıllarda bu konu üzerine yapılan araştırma sayısı oldukça fazla olsa da, bu bozulmaların niteliği, oluşumu ve seyri henüz tümüyle anlaşılabilmiş değildir. Bu konuda araştırmacıların sordukları bir diğer soru da, bu bozulmaların zamana bağlı olarak ne yönde bir değişim gösterdiğidir. Yapılan çalışmalara göre, herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olan sağlıklı bireylerin nörobilişsel işlevlerinde de normatif bir düşüş görülmektedir; ancak bu düşüşün günlük yaşamı ve sosyal işlevleri bozacak düzeyde olmadığı gözlemlenmiştir.⁴⁴ İnsanın doğası gereği zamanla meydana gelmesi beklenen bu düşüşün, bipolar bozukluk tanısı almış bireylerde de benzer şekilde gerçekleşip gerçekleşmediği üzerine birtakım araştırmalar yapılmıştır. Mora ve arkadaşları (2013) yürüttükleri bir çalışmada ötimik bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinin zamana bağlı değişimlerini incelemek üzere hastaları 6 yıl takip etmiş ve hastaların yürütücü işlev, tepki kitleme, işleme hızı ve sözel belleklerinde bozulmalar olduğunu görmüş; ancak, bu bozulmaların zamanla anlamlı düzeyde değişmediğini ifade etmişlerdir.⁴⁵ Seksen ötimik bipolar bozukluk hastası ve kırk sağlıklı kontrolün

nörobilişsel işlevlerinin değerlendirildiği ve beş yıl sonra yeniden ölçümlendiği diğer bir çalışmada; nörobilişsel bozulmaların zamanla bir değişim göstermediği, yalnızca sözel belleğin zamanla kötüye gittiği rapor edilmiştir.⁴⁶ Bonnin ve arkadaşlarının (2009) yürüttüğü dört yıllık bir izlem çalışmasında da ötimik bipolar bozukluk hastalarının özellikle sözel bellek ve yürütücü işlevlerindeki bozulmaların varlığını sürdürdüğü fakat zamanla kötüye gitmediği bildirilmiştir.⁴⁷ Benzer şekilde, Martino ve arkadaşları (2008) yürüttükleri çalışmada ötimik bipolar bozukluk hastalarının bilişsel işlevlerini bir yıl arayla tekrar değerlendirmiş ve dikkat, yürütücü işlev ve sözel belleklerinde halen bozulmalar olduğunu saptamışlardır.⁴⁸ Ancak bu bozulmaların zamanla kötüye gittiği bildirilmemiştir.

Hastalığın nörobilişsel işlevler üzerindeki bu olumsuz etkisinin kalıtsal boyutunun incelenmesi amacıyla, bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin akrabaları ile çalışmalar yürütülerek, bu kişilerin nörobilişsel işlevleri değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluk tanısı almış bireylerin akrabaları ile yapılan araştırmalar, sözel beceriler, psikomotor hız, yürütücü işlevler ve işleyen bellek gibi alanlardaki bozulmaların kalıtsal boyutunun olabileceğini göstermiştir.
49,50,51,52

Hastalığın kalıtsal boyutunun yanı sıra, hastaların geçirdikleri epizot sayısının da hastaların nörobilişsel işlevlerine etki ettiği düşünülmektedir. Cardoso ve arkadaşlarının (2015) yürüttüğü bir çalışmada, depresif ve manik dönemdeki hastaların dikkat, sözel öğrenme, yürütücü işlevler, psikomotor hız ve görsel bellek gibi bilişsel becerilerinde bozulmalar olduğu görülmüştür.⁵³ Kurtz ve Gerraty'nin (2009) yürüttükleri meta-analiz çalışmasında, akut epizottaki hastalar ile ötimik dönemdeki hastaların nörobilişsel işlevleri karşılaştırılmış, manik ve karma dönemdeki hastaların sözel öğrenme alanında, depresif dönemdeki hastaların ise yine aynı alanda ve ek olarak sözel akıcılık alanında daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür.⁴⁰

Bipolar bozukluğa eşlik eden söz konusu nörobilişsel bozulmalar, kişilerin yaşam kalitesini ve psikososyal becerilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Yürütülen bir meta-analiz çalışmasında, yalnızca epizottaki değil, ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının dahi bilişsel performansları ve psikososyal işlevleri arasında bir korelasyon bulunmuştur.⁵⁴ Nörobilişsel becerilerdeki bozulma ile birlikte, işlevsellikte de düşüş görüldüğü saptanmıştır. Bir diğer meta-analiz çalışmasında, bilişsel işlevlerdeki bozulmaların, kişinin günlük işlevsellikine orta düzeyde ve olumsuz yönde etki ettiği gösterilmiştir.⁵⁵

Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluk tip I tanısı almış hastaların nörobilişsel işlevlerinde zamana bağlı olarak meydana gelen değişimlerin incelenmesidir. Hastaların nörobilişsel işlevlerinde zamana bağlı herhangi bir bozulma görülmesi beklenmemektedir.

3. GEREC VE YÖNTEM

3.a. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, deneysel nitelikte bir araştırmadır. 4-10 yıl önce Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler ve Psikiyatri Anabilim dallarında nörobilişsel ölçümleri yapılmış olan bipolar bozukluk hastalarından oluşan grup nörobilişsel işlevleri açısından yeniden değerlendirilerek, eski ve güncel puanları karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu puanlar, ekibimiz tarafından yürütülen çalışmalara katılmış olan sağlıklı kontrollerden elde edilen puanlarla karşılaştırılmıştır.

3.b. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı işbirliğiyle yürütülmüş olup, 01/01/2018 ve 01/05/2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.c. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Araştırmaya 37 ötimik dönem bipolar bozukluk hastası ve 37 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 74 kişi dâhil edilmiştir. Ötimik bipolar bozukluk tanılı hastalar, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvurmuş olan; ve Uzm. Dr. Ece Arat'ın 2013/37-26 karar numaralı ve 10/10/2013 tarihli etik kurul onayı almış "İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Ek Tanısı Varlığında Dürtüsellik, Risk Alma Davranışının ve Nörobilişsel İşlevlerin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması" adlı çalışması; Dr. Ceren Hıdıroğlu'nun 04/06/2009 no.lu ve 12 Mart 2009 tarihli etik kurul toplantısı ile onaylanan "Bipolar Bozukluk Tanılı Ötimik Hastalar Ve Birinci Derece Akrabalarında Dürtüsellik: Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırmalı Bir Çalışma" adlı çalışması; Dr. Ceren Hıdıroğlu'nun 373 no.lu ve 23/11/2007 tarihli etik kurul onayı almış olan "Bipolar Bozukluk I Tanılı Ötimik Hastalar Ve Hastalıktan Etkilenmemiş Birinci Derece Akrabalarda Tepki Ketleme Ve Bozucu Etkiyi Kontrol Edebilme Becerisi" adlı çalışması; ve Şehnaz Neslihan Gürz Yalçın'ın B.30.2.DEU.0.01.00.00 no.lu ve 06/07/2009 tarihli etik kurul onayı almış olan "Psikiyatrik Hastalıklarda Gliadan Köken Alan nörotrofik faktör ve Beyinden Köken Alan Nörotrofik faktör'ün rolü" isimli proje kapsamında yürüttüğü "İki Uçlu Bozukluk Tanılı Hastalar, Birinci Derece Akrabaları Ve Sağlıklı Kontrollerde Serum BDNF Düzeylerinin

ve Nörobilişsel İşlevlerin Karşılaştırılması” adlı çalışmasına alınmış olan ve bu çalışma için arandıklarında kendilerine ulaşarak katılmayı kabul eden hastalardır. Bu hastalar ilk katıldıkları çalışmada DSM-IV-TR’ye göre psikiyatrlar tarafından bipolar bozukluk tip I veya tip II tanısı konmuş ve yapılan değerlendirmeler neticesinde son altı aydır ötimik dönemde olduğu saptanmış olan hastalardır. Sözü geçen 37 hasta bu çalışma için yeniden geldiklerinde, psikiyatristler tarafından tekrar değerlendirilmiş ve yine son altı aydır ötimik dönemde oldukları saptanmıştır. Bipolar bozukluk hastaları için çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 18-65 yaş arası olmak
- SCID-I ile DSM-IV Bipolar Bozukluk tip I tanısı almış olmak
- DSM-IV ölçütlerine göre başka bir eksen I tanısının olmaması
- Kafa travması ya da beyin operasyon öyküsünün olmaması
- DSM-IV ölçütlerine göre 6 aydır devam eden ötimi
- 17 maddelik HAM-D (Hamilton Depresyon Ölçeği) ve YMÖ (Young Mani Ölçeği)

puanlarının ≤ 7 olması.

- Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak
- 4-10 yıl önce, sözü geçen çalışmalara katılmış olmak

Bipolar bozukluk hastaları için dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Herhangi ek bir psikiyatrik tanı almış olmak.
- Herhangi bir nörolojik, otoimmün ya da kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet gibi kronik bir hastalığının olması

Önceden testleri yapılmış ve tekrar ulaşarak testlerinin yinelenmesi planlanan sağlıklı kontrollerden ulaşılabilen kişi sayısı yetersiz olduğundan, ötimik bipolar bozukluk hastalarının ilk ölçümlerinin alındığı ve 4-10 yıl önce yürütülen çalışmalara katılmış sağlıklı kontrollerin verilerine ek olarak, 14/04/2016 tarihinde 2016/10-25 sayı ile etik kurul onayı almış olan “Duygudurum Bozukluğu Tanısı Alan ve Risk Altında olan Bireylerde Nörobilişsel İşlevler ve Sosyal Biliş” isimli çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerden elde edilen veriler kullanılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu için işleme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 18-65 yaş arası olmak
- Kafa travması ya da beyin operasyon öyküsünün olmaması
- Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak
- 4-10 yıl önce, sözü geçen çalışmalara katılmış olmak

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak
- Birinci derece akrabalarının herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olması
- Herhangi bir nörolojik, otoimmün ya da kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet gibi

kronik bir hastalığının olması

3.d. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişken: Nöropsikolojik Değerlendirme Puanları

Bağımsız Değişken: Zaman, Klinik Ölçümler, Demografik Bilgiler

3.e. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dâhil edilmek üzere tekrar çağrılan bipolar bozukluk hastalarına ve sağlıklı kontrollere DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme SCID-I⁵⁶ uygulanarak, klinik değerlendirmeleri yapılmıştır. Bipolar bozukluk hastalarına, manik ve depresif semptomlarının şiddetini tespit etmek amacı ile Young Mani Ölçeği⁵⁷ ve Hamilton Depresyon Ölçeği⁵⁸ uygulanmıştır.

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ilişkin işleme ve dışlama kriterlerine uygun olduğu saptanan katılımcıların, Katılımcı Kayıt Formu kullanılarak demografik bilgileri alınmıştır.

Daha sonra, tüm katılımcılara Nöropsikolojik Değerlendirme Bataryası uygulanmıştır. Test Bataryasında kullanılan testler aşağıda listelenmiştir:

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST): Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), 1648 yılında Grant⁵⁹ ve Berg⁶⁰ tarafından geliştirilmiştir. Katılımcıdan kartları üzerindeki şeklin rengine, sayısına ya da biçimine göre eşleştirmesi beklenmekte, fakat bu bilgi katılımcıya verilmemektedir. Her eşlemeden sonra katılımcıya “Doğru” ve “Yanlış” ifadeleri ile geribildirim verilerek örüntüyü kendisinin keşfetmesi beklenir. WCST yürütücü işlevlerin detaylı olarak değerlendirildiği, ortalama uygulama süresi 20 dakika olan bir testtir. Kategori oluşturma, kategori değiştirme, kategoriye sürdürme, mental esneklik, problem çözme ve geri bildirimlerden yararlanma becerilerini değerlendirmektedir.⁶¹

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test): Bu test Rey tarafından, sözlü bilginin işlenmesini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir.⁶² Katılımcıya 15 kelimeden oluşan bir liste okunarak, bu listesinden olabildiğince çok sayıda kelime hatırlanması beklenir. Bu işlem beş kez tekrarlanır. Hepsini hatırlaması durumunda sonlandırılır. Daha sonra farklı kelimelerden oluşan 15 kelimelik bir liste daha okunur ve yine olabildiğince çok kelime

hatırlaması beklenir. Bu işlemten sonra katılımcıdan ilk listeden hatırladığı kelimeleri tekrar söylemesi beklenir. 20 dakika sonra katılımcıdan yine ilk listeden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Eksik kelime kalırsa, çeşitli sözcüklerden oluşan bir listeden bakarak ilk listede var olan kelimeleri tanınması beklenir. Bu test ile uzun ve kısa süreli hatırlama, öğrenme, serbest hatırlama, tanıyarak hatırlama becerilerini değerlendirilir.⁶³

Kategorik Akıcılık Testi (Category Fluency Test): Sözel kategorik akıcılık testinde katılımcıdan bir dakika içerisinde olabildiğince çok sayıda hayvan ismi sayması istenir. Bu test dikkati sürdürme becerisini ölçmektedir.⁶⁴

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test, COWAT): Bu test, Multilingual Aphasia Examination bataryasının bir alt testidir, ancak bağımsız bir şekilde K-A-S testi olarak da uygulanmaktadır.⁶⁵ Katılımcıdan birer dakika içerisinde sırasıyla K-A-S harfleri ile başlayan ve özel isim içermeyen kelimeler sayması istenir. Bu test, sözel akıcılığı değerlendirmektedir.⁶⁶

Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol): İlk olarak 1940'lı yıllarda geliştirilen bu testte, 1'den 9'a kadar rakamlar ve her bir rakama karşılık gelen farklı semboller bulunmaktadır.⁶⁷ Kişinin 90 saniye içerisinde olabildiğince çok ve doğru sembolü ilgili rakamın altına kodlaması beklenmektedir. Bu test, işleme hızı, işleyen bellek, görsel-uzamsal işleme becerisi ve dikkati değerlendirmekte kullanılır.⁶⁸

Sayı Dizisi Testi (Digit Span): 8 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan ileri sayı menzili testi ile 8 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan geri sayı menzili testini içermektedir. İşleyen belleği değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır.⁶⁹

Stroop Testi (Stroop Color and Word Test): Stroop Testi ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir⁷⁰. Kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuktan ve 60 adet rastgele sıralanmış ve yine bu üç renkten herhangi biri ile yazılmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşur. İlk aşamada katılımcıdan kutucukların renklerini olabildiğince hızlı bir şekilde söylemesi istenir. İkinci aşamada bu üç renkten herhangi biriyle yazılmış kelimeleri okuması, üçüncü aşamada ise; bu renklerle yazılmış kelimeleri okumayıp, yalnızca kelimelerin renklerini söylemesi istenir. Bu testle odaklanmış dikkat, seçici dikkat, tepki kitleme ve bilgi işleme hızı değerlendirilir.⁷¹

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams, ACT): Bu testte katılımcılara üç adet harf ve ardından geriye doğru saymalarını istedikleri bir sayı verilir. Katılımcı bu üç harfi aklında tutarak verilen sayıdan geriye doğru saymaya başlar. Uygulayıcı,

katılımcıyı 3, 9 veya 18 saniye sonra durdurarak kendisine söylenen üç harfi söylemesini ister. ACT, kısa süreli belleği değerlendirmek amacıyla kullanılan Brown-Peterson yöntemi esas alınarak geliştirilmiştir.⁷² İşleyen belleği değerlendiren bir testtir.⁷³

İz Sürme Testi A ve B (Trail Making Test A and B, TMT): 1944 yılında ABD ordu psikologları tarafından geliştirilmiştir.⁷⁴ A bölümünde bireyden 1 'den 25'e kadar sayıları farklı düzlemlerde birbirine birleştirmesi istenir. B bölümündeysen 1'den 13'e kadar olan sayıları A'dan L'ye kadar olan harflerle birleştirmeleri gerekmektedir. Bireylerin testleri tamamlama süreleri ve yaptıkları hata sayıları puanlamaya dahil edilmektedir. Bu test ile görsel tarama, işlem hızı, zihinsel esneklik ve yürütücü işlevler değerlendirilmektedir.⁷⁵

Görsel kopyalama (visual reproduction): Bu test Wechsler tarafından geliştirilmiş olup, Wechsler hafıza ölçeğinin bir alt ölçeğidir. Üzerlerinde şekiller bulunan 3 adet karttan oluşmaktadır. İlk iki karta 10, üçüncü karta 15 saniye bakılır ve bir kâğıda çizilmesi istenir. 20 dakika sonra kişiden bu şekilleri tekrar çizebilmesi beklenir. Görsel belleği değerlendirmekte kullanılır.⁷⁶

3.f. Araştırma Planı ve Takvimi

Bu araştırmada, katılımcıların klinik görüşmeleri yapılmış, sosyodemografik bilgileri, kullandıkları ilaçlar, beden kitle indeksleri ve bipolar bozukluğa ilişkin klinik verileri toplanmıştır. Daha sonra, nöropsikolojik test bataryası uygulanarak nörobilişsel işlevleri değerlendirilmiştir ve kaydedilmiştir. Ardından tüm bu veriler istatistiksel olarak analiz edilmiş ve sonuçları raporlanmıştır. Araştırma takvimi, Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Araştırma Takvimi

	Ocak-Mayıs 2018	Mayıs 2018 – Mart 2019	Mart-Nisan 2019	Nisan- Mayıs 2019	Haziran 2019
Literatür Okuma	X				
Veri Toplama		X			
İstatistiksel Analizler			X		
Raporların ve Yayınların Hazırlanması				X	

Sunum					X
-------	--	--	--	--	---

3.g. Verilerin Değerlendirilmesi

Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki, SPSS 21.0 İstatistik Programı kullanılarak incelenmiştir. 4-10 yıl önce yukarıda sözü geçen çalışmalara katılmış olan bipolar bozukluk hastalarının eski ölçümleri, bu çalışma kapsamında alınmış olan yeni ölçümleri ve yine yukarıda isimleri belirtilmiş olan çalışmalara katılan sağlıklı kontroller arasından yaş, cinsiyet ve eğitim durumu hastalarla eşleştirilerek oluşturulan sağlıklı kontrol grubunun nöropsikolojik değerlendirme puanları karşılaştırılmıştır. Öncelikle grupların normal dağılım gösterip göstermedikleri incelenmiştir. Demografik verilerin (yaş, cinsiyet, eğitim durumu) ve klinik verilerin (beden kitle indeksi, sigara tüketimi, epizot sayısı, ilaç kullanımı) incelenmesi için t testi ve ki kare testi kullanılmıştır. Hastaların demografik ve klinik verilerinin incelenmesinin ardından, nöropsikolojik değerlendirme puanları analiz edilmiştir. Test puanlarının gruplar arasında normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiş, normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik, normal dağılım göstermeyen değişkenler içinse parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Hasta grubunun ilk ölçümleri ile sağlıklı grup karşılaştırılırken; normal dağılım gösteren test puanlarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyen test puanlarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Hastaların ilk puanları ile 4-10 yıl sonraki ölçümlerinden elde edilen puanların karşılaştırılmasında ise, puanlar normal dağılmadığından, parametrik olmayan Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmıştır.

3.h. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından 26/07/2018 tarihinde verilen 2018/19-44 sayılı karar gereğince “Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı Olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması” adlı çalışmanın gerçekleştirilmesinin etik açıdan uygun olduğu görülmüştür.

4. BULGULAR

4.a. Sosyodemografik ve Klinik Değerlendirme

Çalışmaya bipolar bozukluk tip I tanısı almış 37 hasta (4-6 yıl 19 hasta, 7-10 yıl 18 hasta) ve 37 sağlıklı katılımcı olmak üzere toplam 74 kişi dâhil edilmiştir. Hastalar ve sağlıklı kontroller yaş ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiştir. Bipolar bozukluk tanısı almış hastalar

ile sağlıklı kontrollerin sosyodemografik bilgileri ve hastaların klinik bilgileri Tablo 2 ve 3'te sunulmuştur (Tablo 2, Tablo 3). Bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı katılımcılar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Öte yandan, sigara kullanımı ($\chi^2 = 5,058$; $df = 1$; $p = 0,025$) ve beden kitle indeksi ($t = -3,306$; $df = 54$; $p = 0,002$) açısından anlamlı bir fark bulunmaktadır. Katılımcıların ölçümlerinin alındığı yıllar Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 2: Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Bilgileri

	Bipolar Bozukluk Hastaları (s = 37)	Sağlıklı Kontroller (s = 37)	P değeri
Yaş* (yıl $\pm$ SS)	37,05 $\pm$ 9,06	37,16 $\pm$ 9,18	$t = 0,51$; $df = 72$; $p < 0,959$
Cinsiyet (%)	21 kadın (% 57) 16 erkek (% 43)	21 kadın (% 57) 16 erkek (% 43)	$\chi^2 = 0,000$; $df = 1$; $p = 1,000$
Eğitim Durumu (Yıl $\pm$ SS)	12,05 $\pm$ 3,27	12,36 $\pm$ 2,86	$t = 0,426$; $df = 71$; $p < 0,671$
Sigara içiyor mu? (%)	8 içiyor (% 22) 28 içmiyor (% 78)	15 içiyor (% 48) 16 içmiyor (% 52)	$\chi^2 = 5,058$; $df = 1$; $p = 0,025$
Beden kitle indeksi	28,67 $\pm$ 5,35	24,19 $\pm$ 3,80	$t = -3,306$; $df = 54$; $p = 0,002$
İlk epizot yaşı (Yıl $\pm$ SS)	25,08 $\pm$ 7,65		
Geçirdiği epizot sayısı (Adet $\pm$ SS)	5,61 $\pm$ 3,09		
Manik epizot sayısı (Adet $\pm$ SS)	3,17 $\pm$ 2,01		

Depresif epizot sayısı (Adet $\pm$ SS)	2,44 $\pm$ 2,18
---	-----------------

* Hastaların ilk ölçümleri sırasında alınan yaş bilgilerine göre hesaplanmıştır.

Tablo 3: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Kullandıkları İlaçlar

	Bipolar Bozukluk Hastaları	
	İlk ölçüm alındığı dönemdeki ilaç kullanımı (S = 37)	İkinci ölçümün alındığı dönemdeki ilaç kullanımı** (S = 29)
Tek ilaç tedavisi (duygudurum dengeleyici*)	S = 17	S = 8
Duygudurum Dengeleyici + Antipsikotik	S = 17	S = 16
Duygudurum Dengeleyici + Antipsikotik + Antidepresan	S = 1	S = 3
Duygudurum Dengeleyici + Antidepresan	S = 2	S = 2

* Lityum, valproat, karbamezepin, okskarbazepin, lamotrijin

** 8 hastanın güncel ilaç kullanım bilgisine ulaşılamamıştır.

Tablo 4: Bipolar Bozukluk Hastalarının İlk ve İkinci Ölçümlerinin Alındığı Yıllar

Hasta Sayısı	İlk ve İkinci Ölçüm Arasında Geçen Süre
8 hasta	10 yıl
1 hasta	8 yıl
9 hasta	7 yıl
9 hasta	6 yıl
4 hasta	5 yıl
6 hasta	4 yıl

4.b. Nöropsikolojik Değerlendirme Puanlarının Karşılaştırılması

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ilk ölçümleri ile sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmada, grupların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam, İz Sürme Testi A Saniye, Sayı Sembolleri Testi Toplam, Sözel Akıcılık Testi Toplam alt testlerinden aldıkları puanların normal dağılım gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle bağımsız gruplar t testi kullanılarak iki grup karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre Sayı Sembolleri Testi ($F = 0,471$; $t = -2,255$; $p < 0,027$) ve Sözel Akıcılık Testi ($F = 1,172$; $t = 2,070$; $p = 0,042$) açısından anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Hasta grubu, sağlıklı grubuna kıyasla daha düşük bir performans sergilemiştir.

Analiz sonuçlarına göre grupların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru, Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı, Wisconsin Kart Eşleme, Testi Perseveratif Hata, Görsel Kopyalama Testi Anlık, Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş, İz Sürme Testi B Saniye, Sayı Dizisi Testi İleriye Doğru, Sayı Dizisi Testi Geriye Doğru, Kategori Akıcılık Testi Toplam ve Stroop Testi İnterferans 3-2 alt kategorilerinde ise normal dağılım göstermedikleri görülmüştür. Bu nedenle, parametrik olmayan Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Bu analizin sonucuna göre grupların Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı ($Z = 370,500$; $p < 0,001$), Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata ($Z = 806,000$; $p = 0,021$), Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş ($Z = 373,000$; $p = 0,43$), Kategori Akıcılık Testi Toplam ($Z = 460,000$; $p = 0,015$) alt testlerinden aldıkları puanlar açısından anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür. Hasta grubu, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bir performans sergilemiştir. Öte yandan; hastalar ve sağlıklı katılımcılar arasında Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1, Rey İşitsel, Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru, Görsel Kopyalama Testi Anlık, İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam, İz, Sürme Testi A Saniye, İz Sürme Testi B Saniye, Sayı Dizisi Testi İleriye Doğru, Sayı Dizisi Testi Geriye Doğru, Stroop Testi İnterferans 3-2 puanları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Analiz sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 5: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk Nörobilişsel Test Verilerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	Bipolar Bozukluk (S = 37) (Ortalama $\pm$ SS)	Sağlıklı Kontroller (S = 37) (Ortalama $\pm$ SS)	İstatistiksel Değerlendirme
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	7,94 $\pm$ 1,77	7,92 $\pm$ 1,89	F = 1,235; t = -851; p = 0,398*
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam	53,35 $\pm$ 9,13	57,68 $\pm$ 7,31	F = 222; t = 1,629; p = 0,108
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7	10,62 $\pm$ 3,03	11,96 $\pm$ 2,54	Z = 530,500; p = 0,094**
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru	13,26 $\pm$ 1,86	13,56 $\pm$ 1,89	Z = 648,000 p = 0,683
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	4,09 $\pm$ 1,96	5,52 $\pm$ 1,00	Z = 370,500; p < 0,001
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata	16,47 $\pm$ 8,01	10,84 $\pm$ 4,55	Z = 806,000; p = 0,021
Görsel Kopyalama Testi Anlık	33,62 $\pm$ 6,89	37,24 $\pm$ 2,88	Z = 424,500; p = 0,065
Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş	30,38 $\pm$ 9,01	34,60 $\pm$ 5,86	Z = 373,000; p = 0,43
İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam	47,55 $\pm$ 6,31	50,12 $\pm$ 7,93	F = 3,860; t = -756; p = 0,452
İz Sürme Testi A Saniye	39,82 $\pm$ 12,84	35,24 $\pm$ 11,66	F = 0,723; t = -1,728; p < 0,088

İz Sürme Testi B Saniye	98,32 ± 52,13	74,96 ± 27,23	Z = 854,500; p = 0,066
Sayı Sembolleri Testi Toplam	48,21 ± 13,76	55,48 ± 13,31	F = 0,471; t = -2,255; p < 0,027
Sayı Dizisi Testi İleriye Doğru	7,24 ± 2,40	6,28 ± 2,13	Z = 780,500 p = 0,202
Sayı Dizisi Testi Geriye Doğru	6,56 ± 2,60	6,92 ± 2,66	Z = 609,500 p = 0,529
Sözel Akıcılık Testi Toplam	35,62 ± 14,26	44,40 ± 17,69	F = 1,172; t = 2,070; p = 0,042
Kategori Akıcılık Testi Toplam	20,32 ± 4,70	22,88 ± 4,49	Z = 460,000; p = 0,015
Stroop Testi İnterferans 3-2	49,15 ± 19,82	57,76 ± 44,09	Z = 523,000 p = 0,749

* Bağımsız gruplar t testi uygulanmıştır.

** Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Bipolar bozukluk tanılı hastaların ilk defa ve 4-10 yıl sonra ikinci kez alınan nöropsikolojik ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise, gruplar normal dağılım göstermediğinden, parametrik olmayan Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda grupların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi tüm alt kategorileri ($z = -3,714$, $p < 0,001$; $z = -4,477$, $p < 0,001$; $z = -3,848$, $p < 0,001$, $z = -2,572$; $p = 0,010$), Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş Hatırlama ($z = -2,266$; $p = 0,023$), İşitsel Sessiz Harf Sıralama ($z = -2,333$; $p = 0,020$), Sayı Sembolleri Testi ($z = -2,079$; $p = 0,038$), Sözel Akıcılık Testi ($z = -,078$; $p = 0,038$), Kategorik Akıcılık Testi ($z = -2,759$; $p = 0,006$) ve Stroop Testi ($z = -2,672$; $p = 0,008$) puanları açısından anlamlı düzeyde farklı oldukları görülmüştür. Hasta grubu, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük performans göstermiştir. Analiz Sonuçları aşağıdaki tabloda göstermiştir (Tablo 5).

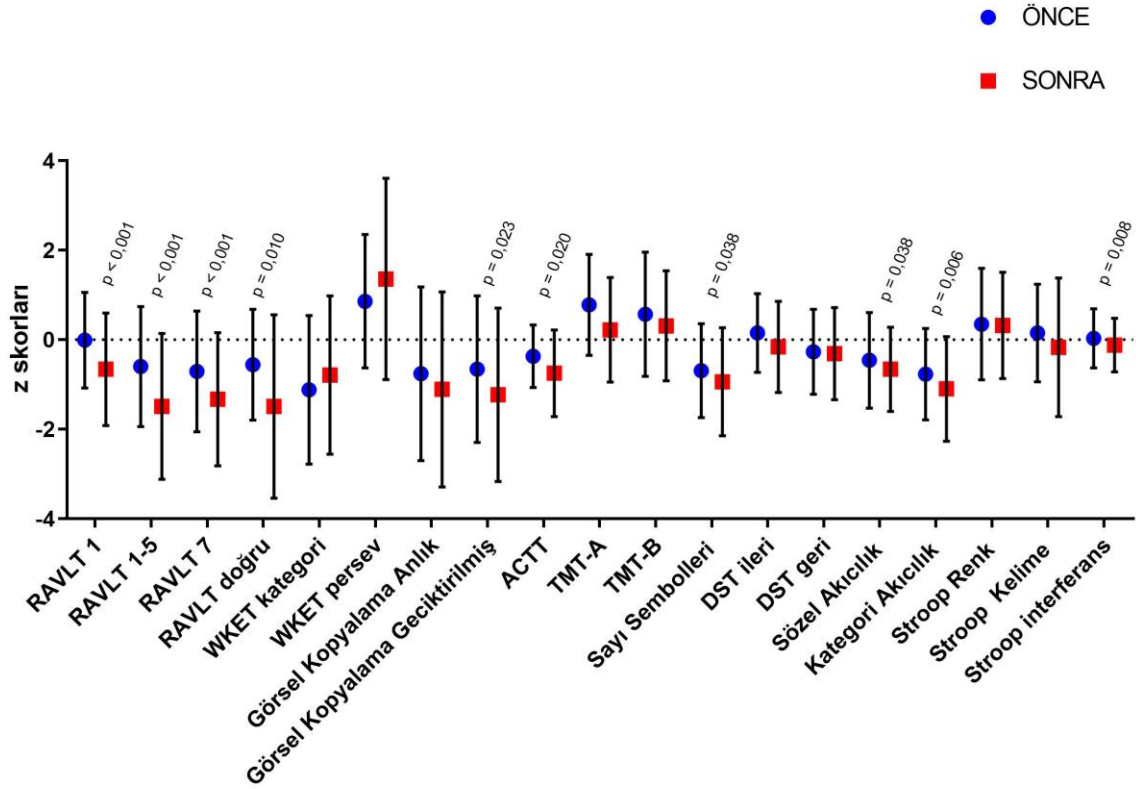
Tablo 6: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Nörobilişsel Değerlendirme Test Verilerinin Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	Bipolar Bozukluk İlk Ölçüm (S = 37) (Ortalama $\pm$ SS)	Bipolar Bozukluk İkinci Ölçüm (S = 37) (Ortalama $\pm$ SS)	İstatistiksel Değerlendirme
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	7,94 $\pm$ 1,77	6,59 $\pm$ 2,14	z = -3,714; p <0,001*
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam	53,35 $\pm$ 9,13	46,19 $\pm$ 10,79	z = -4,477; p <0 ,001
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7	10,62 $\pm$ 3,03	8,92 $\pm$ 3,33	z = -3,848; p <0 ,001
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru	13,26 $\pm$ 1,86	12,11 $\pm$ 2,80	z = -2,572; p = 0,010
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	4,09 $\pm$ 1,96	4,41 $\pm$ 2,05	z = -,886; p = 0,376
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata	16,47 $\pm$ 8,01	20,09 $\pm$ 13,33	z = -1,717; p = 0,086
Görsel Kopyalama Testi Anlık	33,62 $\pm$ 6,89	30,95 $\pm$ 10,50	z = -1,876; p = 0,061
Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş	30,38 $\pm$ 9,01	26,29 $\pm$ 13,25	z = -2,266; p = 0,023
İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam	47,55 $\pm$ 6,31	44,76 $\pm$ 10,16	z = -2,333; p = 0,020
İz Sürme Testi A Saniye	39,82 $\pm$ 12,84	38,29 $\pm$ 15,11	z = -1,082; p = 0,279

İz Sürme Testi B Saniye	98,32 ± 52,13	102,89 ± 63,28	$z = -,424;$ $p = 0,671$
Sayı Sembolleri Testi Toplam	48,21 ± 13,76	44,00 ± 15,35	$z = -2,079;$ $p = 0,038$
Sayı Dizisi Testi İleriye Doğru	7,24 ± 2,40	6,49 ± 2,17	$z = -1,966;$ $p = 0,049$
Sayı Dizisi Testi Geriye Doğru	6,56 ± 2,60	6,19 ± 2,36	$z = -,960;$ $p = 0,337$
Sözel Akıcılık Testi Toplam	35,62 ± 14,26	32,19 ± 12,43	$z = -,078;$ $p = 0,038$
Kategori Akıcılık Testi Toplam	20,32 ± 4,70	18,08 ± 5,31	$z = -2,759;$ $p = 0,006$
Stroop Testi İnterferans 3- 2	49,15 ± 19,82	41,14 ± 15,58	$z = -2,672;$ $p = 0,008$

* Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulanmıştır.

Şekil 1: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Ölçümlerinin Karşılaştırılması



Ek olarak bipolar bozukluk hastaları, ölçümleri 4-6 yıl önce alınanlar ($S = 19$) ve 7-10 yıl ($S = 18$) önce alınanlar olarak iki gruba ayrılarak, ilk ve ikinci ölçümleri her bir yeni grup için yeniden karşılaştırılmıştır. Gruplardaki katılımcı sayısı düşük olduğundan, parametrik olmayan Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile analiz gerçekleştirilmiştir. İlk ölçümleri 4-6 yıl önce alınan hastaların puanları güncel ölçümleri ile karşılaştırıldığında, hastaların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1 ($z = -2,468$; $p < 0,05$), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam ($z = -2,659$; $p < 0,01$), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Gecikmiş Hatırlama ($z = -2,460$; $p < 0,05$), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Doğru Hatırlama ($z = -2,699$; $p < 0,01$), Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş Hatırlama ($z = -2,075$; $p < 0,05$) ve Sözel Akıcılık Testi ($z = -2,046$; $p < 0,05$) puanları açısından sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür.

Tablo 7: İlk Nörobilişsel Değerlendirmeleri 4-6 Yıl Önce Yapılmış Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Değerlendirme Verilerinin Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	Bipolar Bozukluk İlk Ölçüm (S = 19) (Ortalama $\pm$ SS)	Bipolar Bozukluk İkinci Ölçüm (S = 19) (Ortalama $\pm$ SS)	İstatistiksel Değerlendirme
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	8,26 $\pm$ 1,97	6,84 $\pm$ 2,43	z = -2,468; p = 0,014
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam	54,32 $\pm$ 11,13	48,68 $\pm$ 11,34	z = -2,659* p = 0,008
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7	10,68 $\pm$ 3,62	9,26 $\pm$ 3,63	z = -2,460; p = 0,014
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru	13,42 $\pm$ 2,09	12,11 $\pm$ 2,73	z = -2,699; p = 0,007
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	4,37 $\pm$ 1,86	4,67 $\pm$ 2,14	z = -0,213; p = 0,831
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata	16,63 $\pm$ 8,80	19,50 $\pm$ 14,83	z = -0,450; p = 0,653
Görsel Kopyalama Testi Anlık	34,79 $\pm$ 5,74	30,09 $\pm$ 11,42	z = -1,843; p = 0,065
Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş	31,58 $\pm$ 7,60	26,55 $\pm$ 12,82	z = -2,075; p = 0,038
İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam	48,68 $\pm$ 5,83	46,84 $\pm$ 11,36	z = -1,595; p = 0,111
İz Sürme Testi A Saniye	39,15 $\pm$ 13,05	35,17 $\pm$ 13,05	z = -1,308; p = 0,191

İz Sürme Testi B Saniye	93,32 ± 45,12	85,28 ± 44,12	z = -0,958; p = 0,338
Sayı Sembolleri Testi Toplam	49,26 ± 14,13	46,00 ± 17,14	z = -1,036; p = 0,300
Sayı Dizisi Testi İleriye Doğru	7,16 ± 2,54	6,47 ± 2,67	z = -1,107; p = 0,268
Sayı Dizisi Testi Geriye Doğru	6,68 ± 2,60	6,26 ± 2,84	z = -0,845; p = 0,398
Sözel Akıcılık Testi Toplam	35,79 ± 15,59	31,21 ± 12,96	z = -2,046; p = 0,041
Kategori Akıcılık Testi Toplam	20,21 ± 5,37	18,58 ± 5,95	z = -1,433; p = 0,152
Stroop Testi İnterferans 3-2	45,11 ± 20,82	44,32 ± 14,77	z = -0,302; p = 0,763

* Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulanmıştır.

İlk ölçümleri 7-10 yıl önce alınan hastaların puanları güncel ölçümleri ile karşılaştırıldığında, hastaların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1 (z = -2,851; p < 0,01), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam (z = -3,620; p = 0,00), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Gecikmiş Hatırlama (z = -2,936; p < 0,01), Kategorik Akıcılık Testi (z = -2,454; p < 0,05) ve Stroop Testi İnterferans 3-2 (z = -3,386; p < 0,01) puanları açısından sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür.

Tablo 8: İlk Nörobilişsel Değerlendirmeleri 7-10 Yıl Önce Yapılmış Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların İlk ve İkinci Değerlendirme Verilerinin Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	Bipolar Bozukluk İlk Ölçüm (S = 18) (Ortalama ± SS)	Bipolar Bozukluk İkinci Ölçüm (S = 18) (Ortalama ± SS)	İstatistiksel Değerlendirme
------------------------	--	---	--------------------------------

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	7,78 ± 1,70	6,33 ± 1,81	z = -2,851; p = 0,04
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam	52,22 ± 7,00	43,56 ± 9,79	z = -3,620; p = 0,000
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7	10,50 ± 2,30	8,56 ± 3,03	z = -2,936; p = 0,003
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru	12,94 ± 1,95	12,11 ± 2,95	z = -0,732; p = 0,464
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	3,72 ± 2,19	4,13 ± 1,96	z = -0,990; p = 0,332
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata	15,78 ± 7,23	20,75 ± 11,87	z = -1,865; p = 0,062
Görsel Kopyalama Testi Anlık	31,67 ± 7,99	31,90 ± 9,89	z = -0,534; p = 0,593
Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş	28,87 ± 10,62	26,00 ± 14,39	z = -1,068; p = 0,285
İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam	44,44 ± 8,48	42,56 ± 8,49	z = -1,741; p = 0,082
İz Sürme Testi A Saniye	43,00 ± 13,94	41,59 ± 16,78	z = -0,284; p = 0,776
İz Sürme Testi B Saniye	103,78 ± 56,07	120,50 ± 75,10	z = -0,240; p = 0,811
Sayı Sembolleri Testi Toplam	45,67 ± 13,07	41,89 ± 13,36	z = -1,787; p = 0,074

Sayı Dizisi Testi İleriye Doğru	7,22 ± 2,21	6,50 ± 1,54	z = -1,588; p = 0,112
Sayı Dizisi Testi Geriye Doğru	6,39 ± 2,55	6,11 ± 1,78	z = -0,524; p = 0,600
Sözel Akıcılık Testi Toplam	35,39 ± 13,04	33,22 ± 12,12	z = -0,665; p = 0,506
Kategori Akıcılık Testi Toplam	20,28 ± 4,16	17,56 ± 4,66	z = -2,454; p = 0,014
Stroop Testi İnterferans 3-2	59,33 ± 22,71	37,59 ± 16,13	z = -0,386; p = 0,001

* Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 4-10 yıl önce ilk değerlendirmesi yapılmış 37 bipolar bozukluk tanılı hastanın nörobilişsel performans açısından zaman içinde nasıl bir değişim gösterdiklerinin anlaşılması amaçlanmıştır. İlk olarak, hastaların ilk değerlendirme verileri yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş 37 sağlıklı kontrolün verileriyle karşılaştırılmış; ardından hasta grubunun yıllar sonraki ikinci ölçümleri, ilk ölçümleri ile karşılaştırılmıştır.

5.a. Hastalarda, Kontrollere göre Bozulmanın Görüldüğü Nörobilişsel Alanlar

Hastaların Sayı Semboller Testi, Sözel Akıcılık Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı, Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata, Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş, Kategori Akıcılık Testi Toplam alt testlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür. Bir diğer deyişle, hastaların uzun süreli bellek, öğrenme, yürütücü işlevler, sözel akıcılık, dikkati sürdürme, işleme hızı ve zihinsel esneklik becerilerinde kontrollere göre bozulmalar olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, Arts ve arkadaşları (2007), sağlıklı kontrollere kıyaslandığında, bipolar bozukluk hastalarının yürütücü işlevlerinde ve dikkati sürdürme becerilerinde bozulmalar olduğunu bildirmiştir.⁷⁷ Tsitsipa ve Fountoulakis (2015) yaptıkları meta-analiz çalışmasında bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla işleme hızı, dikkat, öğrenme, sözel beceriler ve yürütücü işlevlerde bozulmalar olduğunu ifade etmektedir.³⁹ Diğer bir meta-analiz

çalışmasında, bipolar bozukluk hastalarının kontrol grubuna kıyasla dikkat ve yürütücü işlevlerinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir.⁴⁰ Alanyazın içerisindeki diğer meta-analiz çalışmalarında da benzer bulgular rapor edilmiştir.⁴¹⁻⁴³ Öte yandan, sağlıklı kontroller ve bipolar bozukluk hastaları arasında Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1, Rey İşitsel, Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi doğru, Görsel Kopyalama Testi Anlık, İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam, İz, Sürme Testi A Saniye, İz Sürme Testi B Saniye, Sayı Dizisi Testi İleriye Doğru, Sayı Dizisi Testi Geriye Doğru, Stroop Testi İnterferans 3-2 puanları açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu sonuçlar bize, sağlıklı katılımcılara kıyasla hastaların özellikle sözel bellek, kısa süreli görsel bellek, görsel tarama, işleyen bellek ve tepki ketleme becerilerinde anlamlı düzeyde bir bozulma olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgu, ötimik bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla işleyen belleklerinde ve sözel bellek, görsel bellek ve görsel öğrenme gibi sözel ve görsel bilişsel işlevlerinde bozulmalar olduğunu gösteren çalışmalardan farklı bir duruma işaret etmektedir.^{78,79} Bu farklılığın sebebi, çalışmamıza dahil ettiğimiz katılımcı sayısının az olması olabilir. Bir diğer sebep ise, çalışmamıza katılan grupların demografik özellikleri olabilir. Gruplarımızın nispeten genç bireylerden oluşuyor olması ve eğitim düzeyinin yüksek olması, burada koruyucu bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Araştırmalar, eğitim düzeyi yüksek olan kişilerin nörobilişsel testlerde daha yüksek puanlar elde ettiğini göstermektedir.⁸⁰ Ek olarak, geçirilen epizot sayısı ve kullanılan tedavinin niteliği ve süresi gibi klinik değişkenler de hastalığın seyrine etki etmektedir. Araştırmalar, depresif ve manik epizotların hastaların nörobilişsel işlevlerinde olumsuz yönde etki ettiğini göstermektedir.⁵³ Atak geçirildikten ve ötimik döneme girildikten sonra dahi, hastaların hasar gören nörobilişsel işlevlerinin bir kısmı geri gelirken, bir kısmının halen varlığını sürdürdüğü gözlemlenmiştir.⁸¹ Bu açıdan bakıldığında, çalışmamıza dahil olan hasta grubumuzun, daha önce geçirmiş olduğu ataklar sebebiyle nörobilişsel işlevlerinin bir kısmını geri kazandığını, bir kısmının ise hasar aldığını düşünebiliriz. Benzer şekilde, ilaç tedavisi de hastaların nörobilişsel işlevlerine etki eden bir diğer faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu etkinin ne yönde olduğu ise henüz net bir şekilde anlaşılamamıştır. Yürüten araştırmaların bir kısmı, ilaç kullanmayan ötimik bipolar bozukluk hastalarındaki nörobilişsel bozulmaların halen devam ettiğini ifade ederek, ilacın bozucu etkisinin olmadığına işaret ederken,^{82,83} bir meta-analiz çalışması ise ilaç tedavisinin nörobilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini ifade etmiştir.⁴³ Bazı nörobilişsel işlevlerin korunmasının ardında yatan bir diğer sebep de,

hasta grubunun hastanemizde düzenli olarak tedavilerine devam eden, izlenmekte olan hastalar olmalıdır. Araştırmalar, hastaların özellikle atak dönemlerinde düzenli ilaç tedavisi görüyor olmalarının, nörobilişsel işlevlerinin iyileşmesine katkı sağladığını göstermektedir.⁴⁰ Tüm bu bulgular, bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinde görülen bozulmalara etki eden pek çok faktör bulunduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, araştırmalar arasında nörobilişsel bozulmaların görüldüğü alt alanların farklılık gösteriyor olması, hastalığa ilişkin belirli bir endofenotip gösterilmesini zorlaştırmaktadır. Öte yandan, Bora ve arkadaşları (2009) tepki ketleme, sözel bellek, dikkat ve görev değiştirme becerilerinin birer endofenotip adayı olabileceklerini öne sürmüşlerdir.⁴³ Bizim araştırmamızda ise bu alt alanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla bir gerileme görülmemiştir.

5.b. Hastaların İlk ve İkinci Ölçümlerinin Karşılaştırılması Sonucunda Bozulmanın Görüldüğü Nörobilişsel Alanlar

Bipolar bozukluk tanılı hastaların nörobilişsel işlevleri 4-10 yıl sonra yeniden değerlendirildiğinde ise, hastaların ilk ölçümlerine kıyasla Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi tüm alt kategorileri, Görsel Kopyalama Testi Geciktirilmiş Hatırlama, İşitsel Sessiz Harf Sıralama, Sayı Sembolleri Testi, Sözel Akıcılık Testi, Kategorik Akıcılık Testi, Stroop Testi İnterferans alt alanlarında daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür. Bu bulgu, hastaların kısa ve uzun süreli bellek, sözel bellek, işleyen bellek, işleme hızı, öğrenme ve dikkat becerilerinde zamana bağlı bir gerileme olduğuna işaret etmektedir. Öte yandan; görsel bellekte ve zihinsel esneklik, geribildirimlerden yararlanma ve problem çözme gibi yürütücü işlevlerde zamana bağlı olarak anlamlı düzeyde bir gerileme görülmemiştir. Elde ettiğimiz bulgulara benzer şekilde, Santos ve arkadaşları da sözel bellekte zamana bağlı bozulmalar olduğunu ifade etmiştir.^{46, 84} Öte yandan, alanyazında yer alan diğer takip çalışmalarında hastaların nörobilişsel işlevlerindeki bozulmaların varlığını sürdürdüğü, ancak zamanla kötüye gitmediği ifade edilmektedir.^{45-48, 85} Bora ve Özerdem (2017) yürüttükleri bir meta-analiz çalışmasında, bipolar bozukluk tanılı hastalarda görülen nörobilişsel bozulmaların ardında nörodejeneratif faktörlerden ziyade nörogelişimsel faktörlerin bulunduğunu ifade etmişlerdir.⁸⁶ Bir diğer deyişle, bipolar bozukluk tanılı hastaların nörobilişsel becerilerinde bozulmaların var olduğunu ve varlığını sürdürdüğünü, ancak zamanla bozulmanın artmasının beklenmediğini ifade etmişlerdir. Araştırmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre görsel bellek ve zihinsel esneklik, geribildirimlerden yararlanma ve problem çözme gibi yürütücü işlevlerde bozulmaların görülmemesi bu çalışmayı desteklese de, kısa ve uzun süreli bellek, sözel bellek, işleyen bellek,

işleme hızı, öğrenme ve dikkat becerilerinde görülen bozulmalar bir dejenerasyonun varlığına da işaret etmektedir. Bora ve arkadaşlarının (2016) yürüttükleri bir diğer çalışmada ise, düşük eğitim düzeyine sahip ve daha ileri yaştaki bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel testlerde daha kötü performans sergiledikleri bildirilmiştir.⁸⁷ Araştırmamızda bipolar bozukluk hasta grubu heterojen dağıldığından, nörobilişsel bozulmaların bir kısmının, ileri yaştaki ve eğitim düzeyi düşük olan hastalardan kaynaklanmakta olduğu düşünülebilir. Russo ve arkadaşlarının (2017) bipolar bozukluk hastalarının kardeşleri ile yürüttükleri bir diğer araştırmada ise, nörobilişsel becerilerdeki bozuklukların kalıtsal faktörlere dayandırılabilmesine işaret edilmiştir.⁸⁸ Bu da hastaların nörobilişsel dejenerasyona yatkınlığına etki edebilen bir diğer faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

5.c. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları

Öncelikle, bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinin zamana bağlı değişiminin araştırıldığı çalışma sayısının oldukça az olması ve çalışmamızın alanyazına bu bağlamda katkı sağlıyor olması araştırmamızı güçlü kılan yanlardan biridir. Günümüze değin yapılan araştırmalardan farklı olarak sayıca daha çok nörobilişsel alanda bozulma tespit etmiş olmamız, 10 yıla kadar uzanan bir süreyi kapsayan zaman farkını araştırmış olmamızdan kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak bu araştırma, bipolar bozuklukta nörobilişsel işlev bozulmalarının görüldüğüne işaret eden bir belirleyicilik değerine sahiptir. Öte yandan, araştırmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının az olması, elde ettiğimiz bulguların gücüne etki eden bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, araştırmamız yalnızca 9 Eylül Hastanesine başvuran hastalardan oluşan bir örneklemin kullanıldığı kohort çalışma olduğundan, temsil edebilirlik gücü yüksek değildir. Ek olarak, Hastaların çeşitli nitelikte ilaç tedavileri görüyor olması da veriler üzerinde etkisi olan bir başka değişken olarak karşımıza çıkmaktadır. Palsson ve arkadaşları, yürüttükleri bir çalışmada antipsikotik ilaç kullanımının nörobilişsel işlevler üzerinde olumsuz etki yarattığını ifade etmiştir.⁸⁹ Diğer bir çalışmada, lityumun nörobilişsel işlevler üzerinde karmaşık bir etkisi olduğu, antipsikotik ilaçların ise hastaların nörobilişsel test performanslarındaki düşüşle ilişkili olduğunu belirtilmiştir.⁹⁰ Bununla birlikte, hastaların geçirdiği epizot sayısının da nörobilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir.⁹¹ Tüm bu faktörler nörobilişsel bozulmaların yalnızca zaman faktörüne dayandırılmasını yetersiz kılmaktadır.

6. SONUC

Bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinin zamanla ne yönde bir değişim gösterdiğinin daha net bir şekilde anlaşılabilmesi için, pek çok faktörün kontrol edilmesi gerekmektedir. İleride daha büyük örneklem havuzları ile daha uzun zaman farklarının araştırıldığı ve daha çok faktörün kontrol edildiği çalışmalar yapılması, bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinin ne yönde değişim gösterdiği konusu üzerine daha parlak bir ışık tutacaktır.

7. KAYNAKÇA

- 1) Malhi GS, Bargh DM, Coulston CM, Das P, Berk M. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: implications for prevention and early intervention. *Bipolar Disord* 2014; 16: 455–470. © 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.
- 2) Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(9), 251–269. doi:10.1177/2045125318769235
- 3) Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 205, 165–181. doi:10.1016/j.jad.2016.06.063
- 4) Sanchez-Morla, E.M., Barabash, A., Martinez-Vizcaino, V., Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Cabranes-Diaz, J.A., . . . Gomez, J.L., 2009. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 169 (3), 220–228, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.032>
- 5) Santos, J.L., Aparicio, A., Bagney, A., Sanchez-Morla, E.M., Rodriguez-Jimenez, R., Mateo, J., Jimenez-Arriero, M.A., 2014. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12215>.
- 6) Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Marengo, E., Ibanez, A., Scapola, M., Igoa, A., 2014. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 167, 118–124, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.059>.

- 7) Ryan, K.A., Vederman, A.C., Kamali, M., Marshall, D., Weldon, A.L., McInnis, M.G., Langenecker, S.A., 2013. Emotion perception and executive functioning predict work status in euthymic bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 210 (2), 472–478, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.06.031>.
- 8) Sanchez-Morla, E.M., Barabash, A., Martinez-Vizcaino, V., Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Cabranes-Diaz, J.A., . . . Gomez, J.L., 2009. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 169 (3), 220–228, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.032>.
- 9) Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., 2011b. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res.* 189 (3), 379–384, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.033>.
- 10) Ancin, I., Cabranes, J.A., Santos, J.L., Sanchez-Morla, E., Barabash, A., 2013. Executive deficits: a continuum schizophrenia-bipolar disorder or specific to schizophrenia? *J. Psychiatr. Res.* 47 (11), 1564–1571, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.008>.
- 11) Cardenas, S. A., Kassem, L., Brotman, M. A., Leibenluft, E., & McMahon, F. J. (2016). Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: A review of the literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 69, 193–215. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.002
- 12) Cipriani, G., Danti, S., Carlesi, C., Cammisuli, D. M., & Di Fiorino, M. (2017). Bipolar Disorder and Cognitive Dysfunction. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(10), 743–756. doi:10.1097/nmd.0000000000000720
- 13) Delaloye, C. , Moy, G. , de Bilbao, F. , Weber, K. , Baudois, S. , Haller, S. , Xekardaki, A. , Canuto, A. , Giardini, U. , Lövblad, K. , Gold, G. and Giannakopoulos, P. (2011), Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late - life bipolar disorder. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 26: 1309-1318. doi:[10.1002/gps.2683](https://doi.org/10.1002/gps.2683)
- 14) Sánchez-Morla, E. M., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A. I., Martínez-Vizcaino, V., Roberto, R.-J., Santos, J.-L. (2018). Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 1–9. doi:10.1017/s0033291718001885

- 15) Santos, J. L., Aparicio, A., Bagney, A., Sánchez-Morla, E. M., Rodríguez-Jiménez, R., Mateo, J., & Jiménez-Arriero, M. Á. (2014). A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(7), 722–731. doi:10.1111/bdi.12215
- 16) DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington, DC 2000'den, Çeviri Editörü; Prof.Dr.Ertuğrul Koroğlu. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2001;151-174
- 17) Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(9), 251–269. doi:10.1177/2045125318769235
- 18) Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
- 19) Bauer, M., & Pfennig, A. (2005). Epidemiology of Bipolar Disorders. *Epilepsia*, 46, 8–13. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x
- 20) Merikangas, K. R., & Pato, M. (2009). Recent Developments in the Epidemiology of Bipolar Disorder in Adults and Children: Magnitude, Correlates, and Future Directions. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 16(2), 121–133. doi:10.1111/j.1468-2850.2009.01152.x
- 21) Lex, C., Bänzner, E., & Meyer, T. D. (2017). Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 208, 298–308. doi:10.1016/j.jad.2016.08.057
- 22) Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2008). Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 10(8), 867–876. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00635.x
- 23) Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet* (London, England), 381(9878), 1672–1682. doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0
- 24) Suppes, T., Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., & Tohen, M. (1991). Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48(12), 1082-1088.

- 25) Inder, M. L., Crowe, M. T., Moor, S., Carter, J. D., Luty, S. E., Frampton, C. M., & Joyce, P. R. (2017). Three-year follow-up after psychotherapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(5), 441–447. doi:10.1111/bdi.12582
- 26) Maina, G., Albert, U., Bellodi, L., Colombo, C., Faravelli, C., Monteleone, P., . . . Maj, M. (2007). Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry*, 68(2), 207-212.
- 27) Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 114–125. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x
- 28) Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 67(1), 1–8. doi:10.1097/01.psy.0000151489.36347.
- 29) Clark, L., & Sahakian, B. J. (2008). Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 10(2), 153-163.
- 30) Lyoo, I. K., Kim, M. J., Stoll, A. L., Demopulos, C. M., Parow, A. M., Dager, S. R., ... Renshaw, P. F. (2004). *Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. Biological Psychiatry*, 55(6), 648–651. doi:10.1016/j.biopsych.2003.10.017
- 31) Gruber SA, Rogowska J, Holcomb P, Soraci S, Yurgelun-Todd D. Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study. *Neuroimage*. 2002;16:349-360.
- 32) Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord*. 2006;8:28-39.
- 33) Hartberg, C. B., Sundet, K., Rimol, L. M., Haukvik, U. K., Lange, E. H., Nesvåg, R., ... Agartz, I. (2011). *Subcortical brain volumes relate to neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 1122–1130. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.014
- 34) Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K., ... Mwangi, B. (2017). *Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. Molecular Psychiatry*, 23(4), 932–942. doi:10.1038/mp.2017.73
- 35) Hanford, L. C., Nazarov, A., Hall, G. B., & Sassi, R. B. (2016). *Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disorders*, 18(1), 4–18. doi:10.1111/bdi.12362

- 36) Piguet, C., Fodouliau, L., Aubry, J.-M., Vuilleumier, P., & Houenou, J. (2015). *Bipolar disorder: Functional neuroimaging markers in relatives*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 284–296. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.08.015
- 37) Bauer, I. E., Wu, M.-J., Frazier, T. W., Mwangi, B., Spiker, D., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2016). Neurocognitive functioning in individuals with bipolar disorder and their healthy siblings: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 201, 51–56. doi:10.1016/j.jad.2016.04.026
- 38) Duarte, W., Becerra, R., & Cruise, K. (2016). The Relationship Between Neurocognitive Functioning and Occupational Functioning in Bipolar Disorder: A Literature Review. *Europe's journal of psychology*, 12(4), 659–678. doi:10.5964/ejop.v12i4.909
- 39) Tsitsipa, E., & Fountoulakis, K. N. (2015). The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Annals of General Psychiatry*, 14(1).doi:10.1186/s12991-015-0081-z
- 40) Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5), 551–562. doi:10.1037/a0016277
- 41) Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 105–115. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016
- 42) Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17–26. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x
- 43) Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2), 1–20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
- 44) Tucker-Drob, E. M. (2011). Neurocognitive functions and everyday functions change together in old age. *Neuropsychology*, 25(3), 368–377. doi:10.1037/a0022348
- 45) Mora, E., Portella, M., Forcada, I., Vieta, E., & Mur, M. (2013). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated,

- euthymic bipolar patients: A 6-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 43(6), 1187-1196. doi:10.1017/S0033291712001948
- 46) Santos, J. L., Aparicio, A., Bagney, A., Sánchez-Morla, E. M., Rodríguez-Jiménez, R., Mateo, J., & Jiménez-Arriero, M. Á. (2014). A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(7), 722–731. doi:10.1111/bdi.12215
 - 47) Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), 156–160. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014
 - 48) Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 37–42. doi:10.1016/j.jad.2008.10.023
 - 49) Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Soronen P, Palo OM, Paunio T, et al. Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. *Am J Med Genet*. 2007;44:802–8.
 - 50) Glahn, D. C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J. M., Kent, J. W., ... Escamilla, M. A. (2010). *Neurocognitive Endophenotypes for Bipolar Disorder Identified in Multiplex Multigenerational Families*. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 168. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.184
 - 51) Daban C, Mathieu F, Raust A, Cochet B, Scott J, Etain B, et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2012;139(1):98–101.
 - 52) Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Oct;32(8):1426-38.
 - 53) Cardoso, T., Bauer, I. E., Meyer, T. D., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2015). *Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review*. *Current Psychiatry Reports*, 17(9). doi:10.1007/s11920-015-0605-x

- 54) Wingo, A. P., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). *Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications*. *Bipolar Disorders*, 11(2), 113–125. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x
- 55) Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D., & Patterson, T. L. (2012). *Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder*. *Bipolar Disorders*, 14(3), 217–226. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x
- 56) Özkürkçügil, Aytül & Aydemir, Omer & yıldız, Mustafa & Esen-Danaci, Aysen & Koroğlu, Ertuğrul. (1999). DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. Adaptation into Turkish and Reliability of Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). İlaç ve Tedavi Dergisi. 12. 233-236.
- 57) Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., ve Erten, E. (2001). Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 13(2), 107-114.
- 58) Akdemir, A., Türkçapar, M. H., Örsel, S. D., Demirergi, N., Dag, I., & Özbay, M. H. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. Comprehensive psychiatry, 42(2), 161-165.
- 59) Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in Weigl-type card-sorting problem. Journal of Experimental Psychology, 38, 404-411.
- 60) Berg, E.A. (1948). Journal of Experimental Psychology, 38, 404-411. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. Journal of Experimental Psychology, 39, 15-22.
- 61) Nyhus, E., & Barceló, F. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. Brain and Cognition, 71(3), 437–451. doi:10.1016/j.bandc.2009.03.005
- 62) Schmidt, M. (1996). Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook. Los Angeles, CA: Western Psychological Services
- 63) Magalhães, S.S. & Malloy-Diniz, Leandro & Hamdan, Amer. (2012). Validity convergent and reliability test-retest of the rey auditory verbal learning test. Clinical Neuropsychiatry. 9. 129-137.

- 64) Ardila, A., Ostrosky - Solís, F., & Bernal, B. (2006). Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *International Journal of Psychology*, 41(5), 324–332. doi:10.1080/00207590500345542
- 65) Benton, A. L., Hamsher, K., Rey, G. L., & Sivan, A. B. (1994). *Multilingual Aphasia Examination* (3rd ed.). Iowa City, IA: AJA Associates.
- 66) Patterson J. (2011) Controlled Oral Word Association Test. In: Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY
- 67) Hoyer, W. J., Stawski, R. S., Wasylyshyn, C., & Verhaeghen, P. (2004). Adult Age and Digit Symbol Substitution Performance: A Meta-Analysis. *Psychology and Aging*, 19(1), 211–214. doi:10.1037/0882-7974.19.1.211
- 68) Patterson, J. (2011). Controlled Oral Word Association Test. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, 703–706. doi:10.1007/978-0-387-79948-3_876
- 69) Woods, D. L., Kishiyama, M. M., Lund, E. W., Herron, T. J., Edwards, B., Poliva, O., Reed, B. (2011). Improving digit span assessment of short-term verbal memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(1), 101–111. doi:10.1080/13803395.2010.493149
- 70) Bayer, M. (2013). Yönetici karmaşık dikkat işlevlerini değerlendiren testlerin 8, 9 ve 10 yaş grubu Türk çocuklarında güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi), İstanbul Bilim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- 71) Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in psychology*, 8, 557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557
- 72) Shura, R. D., Rowland, J. A., & Miskey, H. M. (2015). Auditory Consonant Trigrams: A Psychometric Update. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(1), 47–57. doi:10.1093/arclin/acv083
- 73) Anil, A. E., Kivircik, B. B., Batur, S., Kabakçı, E., Kitis, A., Güven, E., Arkar, H. (2003). The Turkish Version of the Auditory Consonant Trigram Test as a Measure of Working Memory: A Normative Study. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(2), 159–169. doi:10.1076/clin.17.2.159.16510
- 74) Army Individual Test Battery. (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.

- 75) Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203–214. doi:10.1016/s0887-6177(03)00039-8
- 76) Kent, P. (2013). The Evolution of the Wechsler Memory Scale: A Selective Review. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(4), 277–291. doi:10.1080/09084282.2012.689267
- 77) Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2007). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(06). doi:10.1017/s0033291707001675
- 78) Elias, L. R., Miskowiak, K. W., Vale, A. M. O., Köhler, C. A., Kjærstad, H. L., Stubbs, B., ... Carvalho, A. F. (2017). *Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(4), 286–296. doi:10.1016/j.jaac.2017.01.008
- 79) Correa-Ghisays, P., Sánchez-Ortí, J. V., Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Balanzá-Martínez, V., Selva-Vera, G., ... Tabarés-Seisdedos, R. (2019). Visual memory dysfunction as a neurocognitive endophenotype in bipolar disorder patients and their unaffected relatives. Evidence from a 5-year follow-up Valencia study. *Journal of Affective Disorders*. doi:10.1016/j.jad.2019.06.059
- 80) Bo, Q., Dong, F., Li, X., Li, F., Li, P., Yu, H., ... Wang, C. (2018). *A comparison of cognitive performance in bipolar disorder, major depressive disorder, unaffected first-degree relatives, and healthy controls*. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. doi:10.1111/pcn.12797
- 81) Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A. Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry*. 2004 Dec;49(12):813-9. Review.
- 82) Joffe, R.T., MacDonald, C., Kutcher, S.P., 1988. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 8, 425–428.
- 83) Goswami, U., Gulrajani, C., Moore, P.B., Varma, A., Young, A.H., Khastgir, U., Sharma, A.N., Ferrier, I.N., 2002. Neurocognitive decline in bipolar mood disorder: role of mood stabilizers *J. Psychopharmacol.* 16, A45.

- 84) Santos, J. L., Aparicio, A., Bagney, A., Sánchez-Morla, E. M., Rodríguez-Jiménez, R., Mateo, J., & Jiménez-Arriero, M. Á. (2014). A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(7), 722–731. doi:10.1111/bdi.12215
- 85) Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Gómez-Beneyto, M. (2005). Persistent Cognitive Dysfunctions in Bipolar I Disorder and Schizophrenic Patients: A 3-Year Follow-Up Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(2), 113–119. doi:10.1159/000083170
- 86) Bora, E., & Özerdem, A. (2017). Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 47(16), 2753–2766. doi:10.1017/s0033291717001490
- 87) Bora, E., Hıdıroğlu, C., Özerdem, A., Kaçar, Ö. F., Sarısoy, G., Civil Arslan, F., Tümkaya, S. (2016). Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1338–1347. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.04.002
- 88) Russo, M., Van Rheenen, T. E., Shanahan, M., Mahon, K., Perez-Rodriguez, M. M., Cuesta-Diaz, A., Burdick, K. E. (2017). Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychological Medicine*, 47(16), 2892–2905. doi:10.1017/s003329171700143x
- 89) Pålsson, E., Figueras, C., Johansson, A. G., Ekman, C. J., Hultman, B., Östlind, J., & Landén, M. (2013). Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC psychiatry*, 13, 165. doi:10.1186/1471-244X-13-165
- 90) Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Martínez-Arán, A., Prickaerts, J., Salazar, J., González-Pinto, A., Tabarés-Seisdedos, R. (2010). Neurocognition in bipolar disorders—A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology*, 626(1), 87–96. doi:10.1016/j.ejphar.2009.10.018
- 91) Sánchez-Morla, E. M., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A. I., Martínez-Vizcaíno, V., Roberto, R.-J., Santos, J.-L. (2018). Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 1–9. doi:10.1017/s0033291718001885

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Ayşegül Özerdem

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4112-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☒ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı Olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Ayşegül Özerdem Psikiyatri A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

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

ASLI GİBİDİR

Yunus KARSLI
D.E.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri
20-08-2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/09-29	Tarih:10.04.2019
	Prof.Dr. Ayşegül Özerdem'in sorumlusu olduğu "Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı Olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması" isimli klinik araştırmaya ait 27.03.2019 tarihli araştırmacı dilekçesine ilişkin; -Katılımcıların nörobilişsel işlevlerinin 5-10 yıl olan yeniden değerlendirme süresinin 4-10 yıl olarak değiştirilmesi, -Örneklem grubundaki değişiklikler, -4-10 yıl önce, sözü geçen çalışmalara katılmış olmak" şartının, yalnızca hastalar için geçerli olacak şekilde düzenlenmesi, -Çalışma izlem şemasının güncellenmesi, -Çalışmanın bitiş tarihinin 01.06.2019 olarak güncellenmesi, ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Ilıcaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

20-08-2019

ASLI GİBİDİR

Yunus KARSLI
D.E.U. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Ayşegül Özerdem

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4112-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☒ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı Olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Ayşegül Özerdem Psikiyatri A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

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

2019-08-08
ASLI GİBİDİR
Yunus KARSLI
D.E.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/19-44	Tarih:26.07.2018
	Prof.Dr. Ayşegül Özerdem'in sorumlusu olduğu "Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı Olarakl Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Arslan</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Ayşe</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>S.Özkardeşler</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Bilge Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ayhan Abacı</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Murat Bektaş</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Yasemin Soysal</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ahmet Can Bilgin</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mehmet Erhan Özkul</i>

ASLI GİBİDİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

20-08-2019

Yunus KARSLI
D.E.U. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri

ARAŞTIRMANIN ADI: Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort çalışması

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ FORMU (Hastalar için)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sizi yukarıda adı bildirilen bipolar bozuklukta nöropsikolojik değerlendirme ile ilgili bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

İki uçlu bozukluk bireylerin yaşam kalitesi, sosyal ilişkileri, iyi olma hali ve mutluluk düzeylerini olumsuz yönde etkileyen, manik ve depresif ataklarla seyreden, kronik bir bozukluktur. İki uçlu bozukluk etiyolojisi henüz tam anlamıyla anlaşılamamış olmakla birlikte, belli başlı fenotiplerle kendini gösteren bir bozukluktur. Bunlardan biri de iki uçlu bozukluğa sahip bireylerde görülen nörobilişsel bozulmalardır. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalar, bu nörobilişsel bozulmaların zamana bağlı olarak artmadığını öne sürmektedir. Bizler, bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

"Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması" isimli çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında klinik olarak bipolar bozukluk tanısı almış 150 hasta ve psikiyatrik hastalığı olmayan 150 sağlıklı gönüllü dâhil edilecektir. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin tamamı nöropsikolojik değerlendirmeye alınarak nöropsikolojik değerlendirme skorlarında zamana bağlı olarak meydana gelen değişiklikler incelenecektir.

Bu araştırma için öncelikle nöropsikolojik test bataryası kullanılarak nöropsikolojik değerlendirme puanlarınız elde edilecektir. Daha sonra bu puanlar daha önce almış olduğunuz puanlarla karşılaştırılarak zamanla meydana gelen değişim değerlendirilecektir.

Bu çalışma kapsamında size herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayacak, görmekte olduğunuz tedavi değiştirilmeyecektir.

Nöropsikolojik değerlendirme bataryası, konusunda uzman psikologlar tarafından uygulanacaktır.

Herhangi bir yan etkisi ya da gönüllüye zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir. Bununla birlikte çalışmaya katılımınızla ilgili size bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Ayrıca, bu onam formunu imzalayarak hiçbir yasal hakkınızdan vazgeçmiş sayılmazsınız. İmzanız, araştırmacıların ve ilgili kurumların yasal ve mesleki sorumluluklarını ortadan kaldırmamaktadır.

Bu çalışmaya katılarak doğrudan bir fayda sağlayabilirsiniz. Bu çalışmaya katılan gönüllülerden alınan tıbbi bilgiler ve ilgili konu(lar) hakkında bilgi toplanması sağlanmış olacaktır. Ayrıca, Bu çalışma tedavinizi değiştirmeyecektir ve bu yüzden katılımınız ile ilgili ilave bir sağlık riski veya faydası olmayabilir. Katılımınız yalnızca bu hastalığın tanısını geliştirmek için bilimsel katkı sağlayacaktır.

ARAŞTIRMANIN ADI: Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Onam Formunu okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

"Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması" çalışması kapsamında alınan nöropsikolojik değerlendirme verilerimin:

(Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Konuyla ilgili diğer çalışmalarda da kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Hastanın:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Hastanın vasisi

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

Tel:

Tarih:

İmza:

ARAŞTIRMANIN ADI: Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort çalışması

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ FORMU (Sağlıklı gönüllüler için)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sizi yukarıda adı bildirilen bipolar bozuklukta nöropsikolojik değerlendirme ile ilgili bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

İki uçlu bozukluk bireylerin yaşam kalitesi, sosyal ilişkileri, iyi olma hali ve mutluluk düzeylerini olumsuz yönde etkileyen, manik ve depresif ataklarla seyreden, kronik bir bozukluktur. İki uçlu bozukluk etiyolojisi henüz tam anlamıyla anlaşılamamış olmakla birlikte, belli başlı fenotiplerle kendini gösteren bir bozukluktur. Bunlardan biri de iki uçlu bozukluğa sahip bireylerde görülen nörobilişsel bozulmalardır. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalar, bu nörobilişsel bozulmaların zamana bağlı olarak artmadığını öne sürmektedir. Bizler, bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

"Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması" isimli çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında klinik olarak bipolar bozukluk tanısı almış 150 hasta ve psikiyatrik hastalığı olmayan 150 sağlıklı gönüllü dâhil edilecektir. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin tamamı nöropsikolojik değerlendirmeye alınarak nöropsikolojik değerlendirme skorlarında zamana bağlı olarak meydana gelen değişiklikler incelenecektir.

Bu araştırma için öncelikle nöropsikolojik test bataryası kullanılarak nöropsikolojik değerlendirme puanlarınız elde edilecektir. Daha sonra bu puanlar daha önce almış olduğunuz puanlarla karşılaştırılarak zamanla meydana gelen değişim değerlendirilecektir.

Bu çalışma kapsamında size herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayacak, görmekte olduğunuz tedavi değiştirilmeyecektir.

Nöropsikolojik değerlendirme bataryası, konusunda uzman psikologlar tarafından uygulanacaktır.

Herhangi bir yan etkisi ya da gönüllüye zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir. Bununla birlikte çalışmaya katılımınızla ilgili size bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Ayrıca, bu onam formunu imzalayarak hiçbir yasal hakkınızdan vazgeçmiş sayılmazsınız. İmzanız, araştırmacıların ve ilgili kurumların yasal ve mesleki sorumluluklarını ortadan kaldırmamaktadır.

Bu çalışmaya katılarak doğrudan bir fayda sağlamayabilirsiniz. Bu çalışmaya katılan gönüllülerden alınan tıbbi bilgiler ve ilgili konu(lar) hakkında bilgi toplanması sağlanmış olacaktır. Ayrıca, Bu çalışma tedavinizi değiştirmeyecektir ve bu yüzden katılımınız ile ilgili ilave bir sağlık riski veya faydası olmayabilir. Katılımınız yalnızca bu hastalığın tanısını geliştirmek için bilimsel katkı sağlayacaktır.

ARAŞTIRMANIN ADI: Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort çalışması

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Onam Formunu okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

"Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Bireylerin Nörobilişsel İşlevlerinde Zamana Bağlı olarak Meydana Gelen Değişimlerin İncelenmesi: Kohort Çalışması" çalışması kapsamında alınan nöropsikolojik değerlendirme verilerimin:

(Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Konuyla ilgili diğer çalışmalarda da kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Gönüllünün vasisi

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

Tel:

Tarih:

İmza:



BENGİ BALCILAR

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası	30796913840
Doğum Tarihi	10/11/1991
İletişim Adresi	
Telefon	(507) 477 73 57
E-posta	bengibalcilar@hotmail.com
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri

28 Ocak 2016 - Şu Anda (3 yıl 8 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KLİNİK SİNİR BİLİMLER (YL) (TEZLİ)
Diploma Numarası: -
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.18 / 4.0

01 Eylül 2009 - 20 Haziran 2014 (4 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ, PSİKOLOJİ PR. (İNGİLİZCE) (ÜCRETLİ)
Diploma Numarası: U-0103-222-5643
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.23 / 4.0

Yabancı Dil Bilgileri

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

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

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

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

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