

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İKİ UÇLU BOZUKLUKTA ATİPİK
ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMI İLE
NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

AYŞE ER

KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2015

TEZ KODU: DEU.HSL.MSc 2011970079

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İKİ UÇLU BOZUKLUKTA ATİPİK
ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMI İLE
NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞE ER

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ayşegül Özerdem

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc 2011970079

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anabilim Dalı, Klinik Sinirbilimler Yüksek lisans programı öğrencisi Ayşe Er **‘İKİ UÇLU BOZUKLUKTA ATİPİK ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMI İLE NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ’** konulu Yüksek lisans tezini 18.06.2015 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



BAŞKAN

Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM

DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

ÜYE



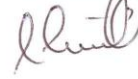
Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

ÜYE

Prof. Dr. Can CİMİLLİ

DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD



ÜYE

Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN

DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

ÜYE

Doç. Dr. Halis ULAŞ

DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1 Problemin Tanımı ve Önemi	3
1.2 Araştırmanın Amacı	4
1.3 Araştırmanın Soru ve Hipotezleri.....	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bipolar Bozukluk Tanımı ve Sınıflaması	5
2.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi ve Demografik Bilgiler.....	10
2.3. Bipolar Bozukluğun Etiyopatogenezi.....	10
2.3.1. Bipolar Bozuklukta Genetik Etmenler	10
2.3.2. Bipolar Bozuklukla İlişkili Beyin Yapıları ve Nöral Döngüler.....	11
2.3.3. Bipolar Bozuklukta Beyingörüntüleme Bulguları	11
2.3.4. Nörotransmitterler ve Nöroendokrin sistemleri	15
2.4. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler	15
2.4.1. Bipolar Bozuklukta Sıklıkla Araştırılan Bilişsel İşlevler	15
2.4.1.1. Yürütücü işlevler	15
2.4.1.2. Dikkat ve İşlem Hızı.....	16
2.4.1.3. Sözel Öğrenme ve Bellek	17
2.4.2. Nörobilişsel İşlev Kayıpları ile ilgili Nöroanatomik Bulgular.....	17
2.4.3. Klinik Özellikler ile Bilişsel İşlevlerin İlişkisi	18
2. 5. Bipolar Bozuklukta İlaç Kullanımı.....	19
2.5.1. Bipolar Bozuklukta İlaç Kullanımının Bilişsel İşlevlere Etkisi	20
2.5.1.1. Duygudurum dengeleyici ilaçlar	20
2.5.1.2. Antipsikotikler.....	22

2.5.1.3. Antidepresanlar	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmanın Tipi	25
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	25
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem.....	25
3.3.1. Araştırmaya alınma ölçütleri	25
3.3.2. Araştırmadan dışlanma ölçütleri.....	26
3.4. Çalışma Materyali	26
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	26
3.6. Veri Toplama Araçları.....	26
3.6.1 Onam ve Bilgilendirme.....	26
3.6.2. Klinik Değerlendirme	27
3.6.2.1. SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme	27
3.6.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ).....	27
3.6.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAM-D-17).....	27
3.6.3. Nörobilişsel Değerlendirme	28
3.6.3.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)	28
3.6.3.2. Görsel Kopyalama (Visual reproduction).....	28
3.6.3.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)	28
3.6.3.4. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)	29
3.6.3.5. Stroop Renk Kelime Testi (Stroop Color Word Test)	29
3.6.3.6. İz Sürme Testi (Trail Making Test).....	30
3.6.3.7. Kategori Akıcılık Testi (Category Fluency)	30
3.6.3.8. Sayı Sembol Testi (Digit Symbol)	30
3.6.3.9. Kontrollü Kelime Çağırışım Testi (Controlled Oral Word Association Test) ...	30
3.6.3.10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams) ...	31
3.6.4. İlaç Kullanım Türüne Göre Yapılan Gruplandırmalar	31
3.6.4.1. Atipik Antipsikotik İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplar	31
3.6.4.2. Duygudurum Dengeleyici İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplar	32
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	32

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	32
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	33
3.10. Etik Kurul Onayı	33
4.BULGULAR	34
4.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	34
4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	34
4.3. Hastaların İlaç Bilgileri	36
4.4 Nörokognitif Test Sonuçları	37
4.4.1. Gruplararası karşılaştırma sonuçları	37
4.4.2.Gruplar arası ikili karşılaştırmalar	38
4.3.3. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri ile Nörokognitif Testlerin İlişkisi	41
4.4. AAP İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplara İlişkin Bulgular	45
4.4.1. AAP Türüne Göre Sınıflandırılan Hastaların İlaç Dağılımları	45
4.4.2. Hasta Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Demografik Özellikleri.....	46
4.4.3. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri	47
4.4.4. Nörokognitif Test Sonuçları	48
4.4.4.1. Gruplar Arası Karşılaştırma Sonuçları.....	48
4.4.4.2. Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar	49
4.5. DDD İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplara İlişkin Bulgular	53
4.5.1. DDD Türüne Göre Sınıflandırılan Hastaların İlaç Dağılımları	53
4.5.2. Hasta Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Demografik Özellikleri.....	54
4.5.3. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri.....	55
4.5.4. Nörokognitif Test Sonuçları	57
4.5.4.1.Gruplararası Karşılaştırma Sonuçları	57
4.5.4.2. Gruplar arası İkili Karşılaştırmalar	57
5.TARTIŞMA.....	63
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7.KAYNAKLAR.....	72
8.EKLER	84

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bipolar Bozukluk Alt Tipleri (DSM-IV	6
Tablo 2. DSM-IV-TR' ye Göre Majör Depresif Dönemin Tanı Ölçütleri	6
Tablo 3. DSM-IV-TR' ye Göre Manik Dönemin Tanı Ölçütleri	8
Tablo 4. DSM-IV-TR' ye Göre Karma Dönemin Tanı Ölçütleri	9
Tablo 5. DSM-IV-TR' ye Göre Hipomanik Dönemin Tanı Ölçütleri	9
Tablo 6. Bipolar bozukluğun farmakoterapisinde ilk seçenekler	19
Tablo 7. Araştırma Planı	32
Tablo 8. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri	34
Tablo 9. Hasta gruplarının klinik özellikleri	35
Tablo 10. Nörokognitif Test Sonuçları	38
Tablo 11. Tüm Hastalarda Nörokognitif Testler ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri	42
Tablo 12. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri	47
Tablo 13. Hasta gruplarının klinik özellikleri	47
Tablo 14. Nörokognitif Testi Sonuçları	49
Tablo 15. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri	55
Tablo 16. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri	56
Tablo 17. Nörokognitif Test Sonuçları	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bipolar bozuklukta yapısal ve işlevsel değişiklik gösterdiği öne sürülen beyin bölgeleri.....	13
Şekil 2. Yalnızca DDD kullanan gruba ilişkin ilaç kullanım dağılımları.	36
Şekil 3. DDD+AAP kullanan gruba ilişkin ilaç kullanım dağılımları	37
Şekil 4. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nörokognitif testler.....	41
Şekil 5. AAP ilaç türüne göre sınıflandırılan hasta grubunun ilaç dağılımları	46
Şekil 6. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nörokognitif testler.....	53
Şekil 7. DDD ilaç türüne göre sınıflandırılan grupların ilaç dağılımları	54
Şekil.8 Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nörokognitif testler.....	62

KISALTMALAR

- AAP:** Atipik antipsikotik
ARPZ: Aripiprazol
ASK: Anterior singulat korteks
BB: Bipolar bozukluk
BTA: Başka türlü adlandırılmayan
BOS: Beyim omurilik sıvısı
CANMAT: The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
DDD: Duygudurum dengeleyici
DDD+AAP: Duygudurum dengeleyiciyle birlikte atipik antipsikotik
DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi
DSM-IV: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (Özgün ismi; Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)
fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GMV: Gri cevher hacmi (Grey matter volume)
HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği
HPA: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
KET+DDD: Duygudurum dengeleyiciyle ketiyapın birlikte
Li: Lityum
Li+AAP: Lityum ile atipik antipsikotik birlikte
LMTG: Lamotrijin
NE: Norepinefrin
NMDA: N-methyl-D-aspartate
OLZ+DDD: Duygudurum dengeleyiciyle olanzapin birlikte
PFK: Prefrontal korteks
RISP: Risperdion
SAS: Subgenuel anterior singulat
SCID-I: DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Özgün ismi; Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)
SK: Sağlıklı kontrol
SNRIs: Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörünü
SS: Standar sapma
SSRI: Seçici serotonin gerialım inhibitörü
VPA: Valproat
VPA+AAP: Valproat ile atipik antipsikotik birlikte
WAIS-R: Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised
WKET: Wisconsin kart eşleme testi
YMÖ: Young Mani Ölçeği
5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid

TEŞEKKÜR

Yükseklisansa başladığım ilk günlerden itibaren aklımda bipolar bozukluk çalışmak vardı. Eğer tez araştırmamı bu konuda yaparsam alanında en iyi hocalardan birisiyle çalışma fırsatım da olacaktı. Bu heyecanla odasına gittiğimde danışmanım olabilmesi için uygun kontenjanı olmadığını ama bir öğrencisi bu kadar hevesliyi onu asla geri çeviremeyeceğini, uygun bir çözüm bulup elinden gelen desteği vereceğini söylemişti. İşte bana koşulsuz şartsız güvenip ta en başından destekleyen, süreç boyunca da müthiş sabrı ve bilgisiyle her konuda yardımlarını esirgemeyen sadece tezime değil hayat görüşüme de katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e en büyük teşekkürleri sunmak isterim.

Bir diğer teşekkürü başta Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede, Prof. Dr. Köksal Alptekin olmak üzere tüm DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı ailesine; hasta katılımcıların değerlendirmelerini yapan Dr. Deniz Ceylan ve Dr. Nefize Yalın'a sunmak isterim. DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof. Dr. Görsev Yener ve Prof. Dr. Gülden Akdal'a; verilerin istatistik analizinde desteğini esirgemeyen DEÜTF Halk Sağlığı AD öğretim üyesi Prof. Dr. Belgin Ünal'a; tüm DEÜ Sinirbilim Dalı ailesine ve özellikle Prof. Dr. Şermin Genç'e verdikleri desteklerden ötürü teşekkür ederim. Diğer bir önemli teşekkürü ise çalışma ve öğrenme azmini örnek almamla beraber Klinik Sinirbilimler alanında yüksek lisans yapmaya yönelmemde büyük etkisi olan değerli hocam Prof. Dr. Eyüp Sabri Ercan'a sunmak isterim.

Ayrıca yürüdüğü yolu takip ettiğim kalender dostum Ceren Hıdıroğlu'na; en büyük motivasyon kaynaklarım, varlıklarından mutlu olduğum değerli dostlarım Şilay Sevilmiş, Banu Değirmencioğlu, Berna Yalınçetin ve Özge Akgül'e; benim için herşeyi halledebilebilir kılan en büyük destekçim Yusuf'a çok teşekkür ederim.

Son olarak tabi ki koşulsuz destekleri için sevgili aileme ve güzel gözleriyle yaşam enerjimi arttıran canım yeğenlerim Asya ve Kuzey'e var oldukları için çok teşekkür ederim.

İKİ UÇLU BOZUKLUKTA ATİPİK ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMI İLE NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ayşe ER

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sinirbilimler Anabilim Dalı

aysheer@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Psikotrop kullanımının, nörobilişsel işlevlerdeki bozulmanın şiddeti üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı duygudurum dengeleyiciye ek olarak atipik antipsikotik ilaç (DDD+AAP) kullanan bipolar bozukluk tanılı ötimik hastalardaki bilişsel işlevlerin tek başına duygudurum dengeleyici ilaç (DDD) alan hastalar ve sağlıklı kontrollerinkiyle (SK) karşılaştırmalı olarak incelenmesidir. DDD+AAP alan hastaların DDD alan hastalar ve sağlıklılardan daha bozuk nörobilişsel işlev sergileyeceği hipotezlenmiştir.

Yöntem: Araştırmaya Bipolar Bozukluk (BB) tip I tanısı almış ötimik durumda olan toplam 82 hasta (DDD kullanan 36; DDD+AAP kullanan 46) ile yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş 55 sağlıklı birey katılmıştır. Hasta grupları ve sağlıklı kontroller başlıca yürütücü işlevler, sözel öğrenme, görsel öğrenme ve bellek, dikkat ve işlem hızı, sözel akıcılık işlevlerini ölçen nörokognitif test performansları açısından karşılaştırılmıştır. Çoklu ve ikili grup karşılaştırmaları non-parametrik testler kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Her iki hasta grubunun da yürütücü işlevler, görsel bellek, dikkat ve işlem hızını ölçen testlerde SK'e göre belirgin ölçüde işlev bozukluğu sergilediği saptandı. Karşılaştırılan gruplar arasında en kötü performansı DDD+AAP alan grup gösterirken bunu sırasıyla DDD ve SK grubu izledi. İki hasta grubu arasında performans açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmamakla beraber DDD+AAP alan grup DDD alan gruptan daha fazla bilişsel alanda işlev bozukluğu sergiledi. Yapılan ayrıntılı analizlerde duygudurum dengeleyiciye ek ketiyapin ilaç kullananlar ek olanların kullananlara göre daha az bilişsel alanda işlev bozukluğu sergilediler.

Sonuç: BB tanılı hastalarda DDD'ye ek AAP kullanımının daha fazla bilişsel alanda işlev kaybı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Literatürle uyumlu olarak ketiyapin kullanımının olanların kullanımından daha az bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu saptandı. Randomize kontrollü araştırmalar yapılması daha aydınlatıcı bilgi verecektir.

Anahtar Sözcükler: bipolar bozukluk, nörobilişsel işlevler, atipik antipsikotik

RELATIONSHIP BETWEEN ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC TREATMENT AND NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS IN BIPOLAR DISORDER

ABSTRACT

Objective: The number of studies focusing on the effects of individual psychotropic medications on cognition in bipolar disorder is limited. Little is known about the neurocognitive effects of atypical antipsychotics in this illness. The aim of this study was to compare neurocognitive performance in euthymic patients with bipolar disorder receiving maintenance treatment with mood stabilizer alone (MS), and atypical antipsychotics as adjunctive to MS (MS+AA) in comparison to healthy controls (HC).

Methods: Neurocognitive performance was assessed in executive functioning, attention and processing speed, verbal and visual memory, and verbal fluency domains in patients who were euthymic for at least four weeks and receiving either MS monotherapy (n=36), or MS+AA combination (n=46) in comparison to healthy controls (n=55). Non-parametric comparison and correlation tests were used for continuous variables whereas categorical variables were compared using Chi-square analysis.

Results: patient groups performed poorly than HC, the patients receiving MS+AA performed poorest on most neurocognitive measures. Two patient groups performed poorly on executive functions, visual memory, attention and processing speed than HC. Patients receiving MS+AA had impaired performance also on psychomotor speed, verbal and semantic fluency and response inhibition than HC. After several head to head group comparisons the patients receiving adjunctive ketiapin showed a better performance than patients receiving adjunctive olanzapin as AA.

Conclusion: Although randomized controlled trials are required to confirm the cognitive side effects of medications prescribed for maintenance treatment of bipolar disorder, our results indicate that addition AA to a MS has a negative impact on cognitive performance. Quetiapine seemed to be less associated with impairment on neurocognitive measures.

Key Words: bipolar disorder, neurocognitive functions, atypical antipsychotics

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Bipolar bozukluk (iki uçlu bozukluk), mani/hipomani ya da depresyon ve iyilik (ötimi) dönemlerinin birbirini izlediği, yaşam boyu süren kronik bir beyin hastalığıdır. Bipolar bozuklukta çekirdek özelliklerden olan nörobilişsel işlev kayıpları, genel işlevsellikte bozulmayla ilişkilidir [1].

Nörobilişsel işlev bozuklukları yalnızca atak dönemlerinde değil hastalar remisyonda iken de gözlenmektedir. Ötimik bipolar bozukluk hastalarla yapılan bazı çalışmalar bu hastaların yürütücü işlevler, sözel bellek, sürdürülebilir dikkat, işleyen bellek ve dikkat kaydırma (set-shifting) gibi bilişsel alanlarda işlev kaybı yaşadıklarını göstermektedir [2, 3, 4]. İlaç kullanımı, eşikaltı belirti varlığı, psikotik özellik, madde kötüye kullanımı, uyku bozukluğu ve hormonal etkenler nörobilişsel işlevleri etkilemektedir [5].

Bipolar bozukluğunun ilaçla sağaltımında duygudurum dengeleyiciler (DDD) ve atipik antipsikotikler (AAP) tek başlarına ya da birarada ilk tercih edilen ilaçlar olup, gerektiğinde sağaltıma antidepresanlar ve benzodiazepinler de eklenmektedir [6]. Duygudurum dengeleyici ve atipik antipsikotik kullanan hastaların tek başına duygudurum dengeleyici kullanarak dengede kalan hastalara göre klinik gidiş açısından daha zor bir hasta grubunu temsil ettikleri söylenebilir. Psikotrop ilaç kullanımının klinik iyileşmede ve iyiliğin sürdürülmesinde gözlenebilir etkisi olmasına rağmen, bilişsel işlevlere ne düzeyde etki ettiği hala net olarak bilinmemektedir [7]. Lityum ya da valproat kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hasta grubunda yakın sözel bellek, sağlıklı kontrollere göre daha zayıf bulunmuş, diğer ölçümlerde farklılıklara rastlanmamıştır [8].

Atipik antipsikotik (AAP) kullanımının bilişsel işlevler üzerine etkisini ölçen çalışmalar daha çok şizofreni hastalarıyla yapılmıştır. Bipolar bozukluk (BB) tanılı hastalarla yapılan kısıtlı sayıda çalışma olmakla birlikte, ileri analizler, antipsikotik ilaç kullanımının yürütücü işlevler, dikkat kaydırma (set-shifting) ve sözel öğrenme alanlarında düşük performansla ilişkili olabileceğini göstermiştir [9,10]. Ayrıca 2013 yılında yayımlanan bir metaanalizde lityum, antidepresan ve antikonvulsan kullanımının nörobilişsel işlev bozulmasıyla ilişkili olmadığı, antipsikotik kullanımının ise sözel bellek testi toplam puanında düşük performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir [11]. Ancak bipolar bozuklukta ilaçların nörobilişsel işlevler üzerine etkisini değerlendirirken ilaç kullanım özellikleri açısından heterojen özellikte hasta gruplarının çalışmalara alınmış olması sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir.

Çoklu ilaç kullanımı belirli ilaç gruplarının bilişsel işlevler üzerinde etkisini yordamayı güçleştirmektedir. Bununla birlikte ilaç kullanım özellikleri açısından hastalar gruplandırıldığında örneklem büyüklüğü düşük gruplarla çalışmalar yapılmış, bu da sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamıştır. Bu nedenlerle homojen ilaç gruplarıyla yapılmış daha fazla katılımcının olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın temel amacı duygudurum dengeleyiciye ek olarak atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalardaki bilişsel işlevlerinin tek başına duygudurum dengeleyici ilaç alan hastalar ve sağlıklı kontrollerinkiyle karşılaştırmalı olarak incelenmesidir. Araştırmanın ikincil amacı farklı atipik antipsikotik gruplarının nörobilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin birbirinden farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesidir.

1.3. Araştırmanın Soru ve Hipotezleri

Çalışmanın temel hipotezi, duygudurum dengeleyici ile birlikte atipik antipsikotik alan hastaların, tek başına duygudurum dengeleyici kullanan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre daha bozuk nörobilişsel işlev sergileyeceğidir.

İkincil olarak farklı gruplardan atipik antipsikotik kullanan hastaların nörobilişsel işlevler açısından benzerlik göstereceği hipotezlenmiştir.

Çalışmanın üçüncül hipotezi tek başına duygudurum dengeleyici kullanan hasta gruplarının sağlıklı kontrollere göre nörobilişsel işlevler açısından daha düşük bir performans sergileyeceğidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk Tanımı ve Sınıflaması

Bipolar bozukluk; hastalık ve iyilik dönemleriyle giden, iyilik dönemlerinde de bilişsel bozulmanın görüldüğü, bireyin hayatını her alanda etkileyen bir beyin hastalığıdır.

Bipolar Bozukluk DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri başvuru kitabında [12], Duygudurum Bozuklukları kategorisi içinde yer almaktadır. Duygudurum Bozuklukları; Depresif Bozukluklar, Bipolar Bozukluklar, Genel Tıbbi bir Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu başlıkları altında sınıflandırılır.

Amerikan Psikiyatri Birliği tanı ölçütlerini içeren DSM-IV'te bipolar bozukluklar başlığı altında dört tip bozukluk tanımlanmıştır. Bunlar bipolar bozukluk tip 1, bipolar bozukluk tip 2, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluktur. Her bir alt tip için de en son içinde bulunan episod adlandırılması istenmiştir.

1. Bipolar bozukluk-tip 1

- Tek manik epizod
- En son epizod hipomanik
- En son epizod manik
- En son epizod karma (mixed)
- En son epizod depresif
- En son epizod belirlenmemiş

2. Bipolar bozukluk-tip 2

- En son epizod hipomanik
- En son epizod depresif

3. Siklotimik bozukluk

4. Başka Türlü Adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluk

Tablo 1. Bipolar Bozukluk Alt Tipleri (DSM-IV): Her bir alt tip tanısı için gerekli olan koşullar ilgili başlık altında tanımlanmıştır.

Bipolar Bozukluk Tip 1	Bipolar Bozukluk Tip 2	Siklotimik Bozukluk	Bipolar Bozukluk (BTA)
En az bir manik ya da karma dönem. Depresif dönem olmasa da tanı konulması için yeterlidir.	En az bir hipomanik ve depresif dönem. Hipomani görülmeden tanı konamaz. Bu alt tipte tanı koymak için depresyonun varlığı da gereklidir.	En az 2 yıl süreyle hipomanik belirtiler ve major depresif dönem tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu bir çok dönem.	Belirtiler özgül bir bipolar bozukluk tanı ölçütlerini karşılamaz.

DSM IV' e göre bipolar bozukluk gidişi içinde karşılaşılan duygudurum dönemleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

- Major depresif dönem
- Manik dönem
- Karma (mixed) dönem
- Hipomanik dönem

Tablo 2,3 ve 4'te duygudurum dönemlerine ilişkin DSM –IV tanı ölçütleri verilmektedir [12].

Tablo 2. DSM-IV-TR' ye Göre Majör Depresif Dönemin Tanı Ölçütleri

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

alamama, olması gerekir.

1. ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boslukta hisseder) ya da baskalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

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

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

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

5. hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların baskalarınca da gözleniyor olması gerekir)

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

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

8. hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi bunu söyler ya da baskaları gözlemistir)

9. yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir Karma Hastalık dönemi tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. Hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Bu belirtiler yasla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğrasıp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

Tablo 3. DSM-IV-TR' ye Göre Manik Dönemin Tanı Ölçütleri

- A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması.
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:
1. benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
 2. uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hissederek)
 3. her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 4. fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarısıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yasantısı
 5. distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış
 6. uyarana kolaylıkla çekilebilir) amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, iste ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon
 7. kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere asırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alıverise yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)
- C. Bu belirtiler Karma Hastalık döneminin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
- D. Bu duygudurumun bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da baskalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da baskalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.
- Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tablo 4. DSM-IV-TR' ye Göre Karma Dönemin Tanı Ölçütleri

A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik hastalık dönemi hem de bir Majör Depresif Hastalık dönemi için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır. B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da baskalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılması gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir. C. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tablo 5. DSM-IV-TR' ye Göre Hipomanik Dönemin Tanı Ölçütleri

A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritable ayrı bir duygudurum döneminin olması. B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritable ise dördü) belirgin olarak bulunur: 1. benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite 2. uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder) 3. her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma 4. fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin pesi sıra gelmesi yasantısı 5. distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkatsiz, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir) 6. amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, iste ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon 7. kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere asırı katılma (örn elindeki tüm parayı alıverise yatırır, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunur ya da aptalca is yatırımları yapar)

C. Bu hastalık dönemi sırasında, kişinin hastalık belirtilerinin olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.

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

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

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durum doğrudan (örn hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi ve Demografik Bilgiler

Yapılan araştırmalar dikkate alındığında, dünya çapında bipolar bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı %1-3 aralığındadır. 14 ülkede yapılan bir anket çalışmasında bipolar I ve bipolar II bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı %2.8'dir [13]. Başka bir anket araştırmasında yaşam boyu görülme sıklığı bipolar I bozukluğun %0.6 ,bipolar II bozukluğun ise %0.4, eşikaltı bipolar bozukluğun %1.4 ve bipolar spektrum bozukluğun ise %2.4 olarak bulunmuştur [14].

Tüm toplumlarda kadın/erkek hastalanma oranı aynıdır. Cinsiyet ayırt etmez [15]. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı bipolar I bozukluk için 18 yaş,bipolar II bozukluk için 20 yaş,eşikaltı bipolar bozukluk için 21 yaş olarak gösterilmiştir [14].

2.3. Bipolar Bozukluğun Etiyopatogenezi

2.3.1. Bipolar Bozuklukta Genetik Etmenler

Bipolar bozukluğun patogenezi halen araştırılmakla birlikte genetik geçişin hastalanma riski açısından önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Hastaların ortak özelliklerinden biri ailelerinde duygudurum veya psikotik hastalık öyküsüne rastlanmasıdır [16].

Bipolar bozukluk geçirme açısından yaşam boyu risk oranı genel popülasyonda %0.5-1.5, birinci derece akrabalarda %5-10, tek yumurta ikizlerinde ise %40-70 olarak rapor edilmiştir [17].

Pek çok kromozomal bölge bipolar bozukluk ile bağlantılı bulunmuştur ancak bozukluğa yol açan tek bir gen henüz saptanabilmiş değildir. Bunun nedeni, hastalıkta birden fazla genin çevre faktörleriyle etkileşimi sonucunda rahatsızlığın ortaya çıkması olup, bütün bu veriler bipolar bozukluğun karmaşık bir genetiği olduğunu göstermiştir [18].

2.3.2. Bipolar Bozuklukla İlişkili Beyin Yapıları ve Nöral Döngüler

Bipolar bozuklukta beynin yapısal ve işlevsel değişikliğe uğradığına dair birçok kanıt vardır. Ancak bu değişikliklerin etiyolojik ve hastalık belirtilerinden önce mi var olduğu yoksa hastalığın bir sonucu olarak mı gerçekleştikleri hala net değildir [19].

Beyin görüntüleme araştırmaları bipolar bozuklukta kortikal, subkortikal ve limbik beyin yapılarında yapısal ve işlevsel anormallikler olduğunu göstermektedir [20, 21, 22]. Nörobiyolojik modellerin genel varsayımı dorsolateral prefrontal, ventrolateral prefrontal, anterior singulat korteks ve hipokampusu kapsayan dorsal nöral sistemlerde hipoaktivite olduğu yönündedir [23]. Bipolar bozuklukta dorsal sistem seçici dikkat, planlama, performans takibi (monitoring) ve emosyonel durumların istemli olarak düzenlenmesi ile ilişkilidir [24]. Amigdala, insula, ventral striatum, ventral anterior singulat korteks ve medyal orbitofrontal korteksi kapsayan ventral beyin sistemi ise emosyonel uyarının seçilmesi, uygun yanıtın bulunması ve emosyonel durum yaratma ile ilişkili hiperaktif bir sistemdir. Hipoaktif dorsal sistem ile hiperaktif ventral sistemin etkileşim içinde bulunduğu hipotezlenmektedir [25]. Özellikle ventrolateral prefrontal korteks ve amigdala olmak üzere bu iki sistem arasındaki dengesiz ve azalmış iletişim bipolar bozukluk hastalarında gözlenen duygudurum istikrarsızlığı, motivasyonel düzensizlik ve bilişsel bozukluklara sebep olduğu düşünülmektedir [26, 27, 28].

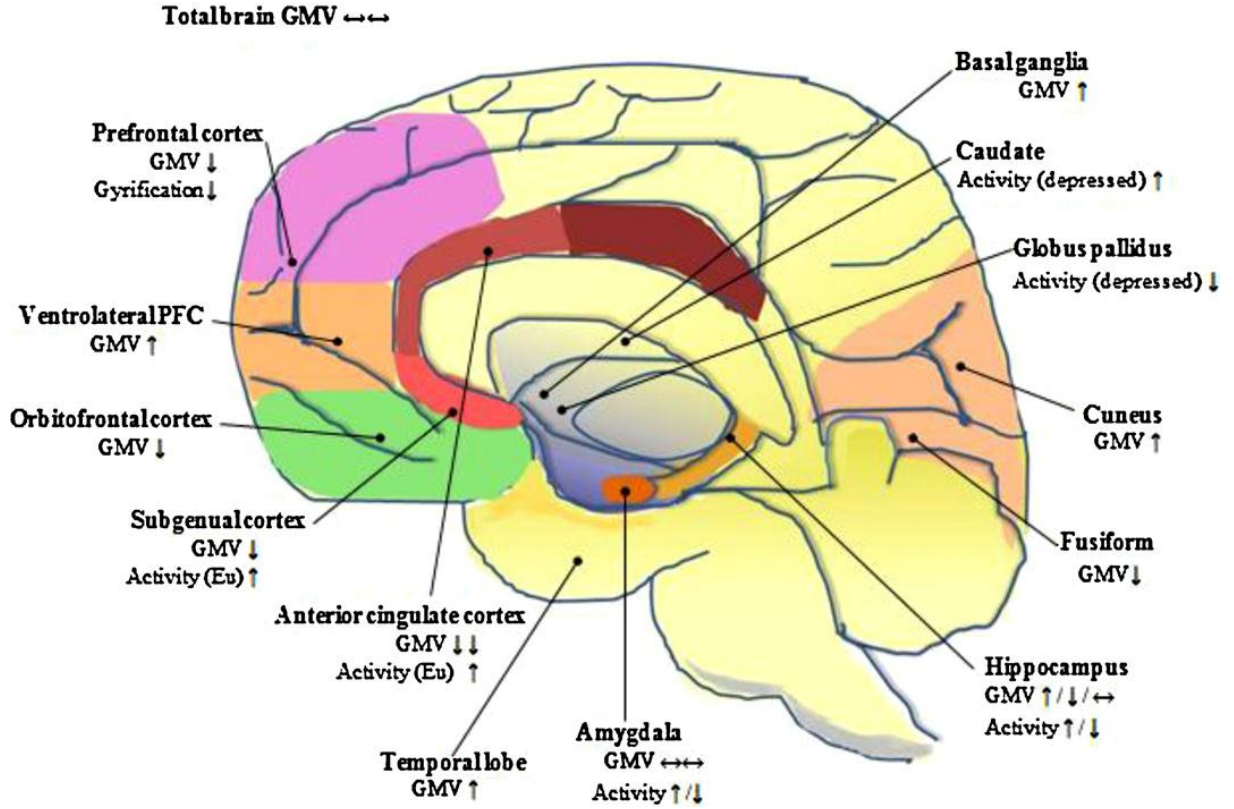
2.3.3. Bipolar Bozuklukta Beyin Görüntüleme Bulguları

Prefrontal korteks (PFK) emosyonel uyarıların oluşumu ve muhakemesinde etkili bir bölgedir [20]. Farrow ve arkadaşları frontal girus ve sağ superior frontal girusta azalmış gri cevher hacmi bildirmişlerdir [29]. BB tanılı ergen hastalarla yapılan araştırmada iki yıllık süreçte azalan ventral ve rostral PFK gri cevher hacmi gözlemlendiği bildirilmiştir [30]. Aynı şekilde 2011 tarihli bir araştırmada BB tanılı yetişkin hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında hastaların superior frontal girus gri cevher hacminde zamanla azalma olduğu bildirilmiştir [31].

Lateral PFK'nın bellek süreçleri açısından önemli rolü vardır [32]. Kesitsel araştırmalar dorsolateral PFK'da azalmış glial hücre yoğunluğu bildirmişlerdir [33]. Ancak iki boylamsal araştırmada göreceli olarak genç BB tanılı hastaların klinik belirtilerinden bağımsız olarak ventrolateral PFK gri cevher hacimlerinde zamanla artış gözlemlendiği belirtilmiştir [31, 34].

Medyal veya orbital PFK sosyal ipuçlarını değerlendirme ve karar vermede önemli rol oynamaktadır. Bu bölgenin hasarı sosyal davranışlar ve utanç duygusunda bozulma ile ilişkilidir [35]. Pantelis ve arkadaşları sonradan psikotik özellikli affektif bozukluk geliştiren hastalarda sol orbital PFK gri cevher hacminde zamanla azalma olduğunu bildirmişlerdir [36]. BB tanılı genç hastalarda sol hemisferdeki bu bölgede zamanla azalan gri cevher hacmi gözlemlendiği bildirilmiştir [34]. Chen ve arkadaşları (2010) ötimik bipolar bozukluk tanılı hastalarla sağlıklıları karşılaştırdıkları işlevsel beyin görüntüleme (fMRG) araştırmasında hastalarda sağ orbitofrontal kortekste aktivasyon artışı bildirmişlerdir [37].

Anterior singulat korteks (ASK) bölgesi çatışma çözme ve görevleri tamamlayabilmek için gerekli dikkat, davranışın kontrolü ve bilişsel baskılamada önemli rol oynar [38]. Gogtay ve arkadaşları BB tanılı genç hastalarla yaptıkları araştırmada anterior singulat (AS) ve sol posterior singulat girusta azalmış gri cevher hacmi saptamışlardır [34]. Boylamsal iki araştırmada AS gri cevher hacminde zamanla azalma olduğu belirtilmiştir [29, 30]. Yakın zamanda yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında [39] , BB tanılı hastalarda gri cevher hacmini araştıran 21 çalışma verileri analize tabi tutulmuştur. Bu çalışmada sol rostral anterior singulat korteks ve sağ fronto-insular korteks hacminde azalmanın BB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalık ilerledikçe ASK hacminde artış olduğu gözlenmiş ancak bunun lityum kullanımıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir [39]. Ayrıca işlevsel beyin görüntüleme araştırmasında posteriyor singulat kortekste azalmış aktivasyon gösterilmiştir [37].



Şekil 1. Bipolar bozuklukta yapısal ve işlevsel değişiklik gösterdiği öne sürülen beyin bölgeleri [40].

GMV: gray matter volume (gri cevher hacmi)

Subgenual anterior singulat (SAS) anterior singulat korteksin alt kısmında bulunan bilişsel ve emosyonel bilgileri bütünleştirmede rol alır [21]. Yüksek risk altında olan birinci derece hasta akrabalarıyla yapılan araştırmada azalmış SAS gri cevher hacmi gözlenmiş olup bu kişiler sonradan bipolar bozukluk hastalığı geliştirmişlerdir [34]. SAS'taki hacim azalması erken başlangıçlı bipolar bozukluk araştırmalarında [41] ve depresif bipolar bozukluk hastalarında [42, 43] da gösterilmiştir. SAS'taki gri cevher hacim azalması bipolar bozukluk depresif dönemi için durum belirteci olabileceği bildirilmiştir [44].

Temporal lob işitsel koordinasyon ve bellek fonksiyonları ile ilgili alandır [45]. BB tanılı hastalarla yapılan beyin görüntüleme araştırmalarında üst ve orta temporal giride artmış gri cevher hacmi gözlenmiştir [31, 34]. Temporal lobdaki hacim azalması düşük toplam IQ ile ilişkili bulunmuştur [46].

Fusiform girus temporal lobun ventral yüzeyinde bulunan yüz tanıma ile ilgili bir alandır [47]. Pantelis ve arkadaşları mental hastalığı olan kişilerin yakın akrabalarıyla

yaptıkları araştırmada sol fusiform girusta azalmış gri cevher hacmi saptamıştır [36]. BB tanılı hastalarda da gri cevher hacminde zamanla azalma olduğu bildirilmiştir [46].

Amigdala, hipokampus ve kaudat çekirdeği-globus pallidus emosyon regulasyonunda rol alan frontal-striatal-talamik döngünün bitişik yapılarıdır [40]. Geçmiş kesitsel araştırmalarda amigdala ve striatumda genişleme olduğunu bildirilmiştir [21, 48]. Ancak Bitter ve Mills'in (2011) araştırmasında sağlıklı ergenlerde amigdala hacminde artış gözlenirken bipolar bozukluk tanılı ergenlerde artış olmadığı bildirilmiştir [49]. Aynı şekilde yetişkin [46] ve yaşlı [50] BB tanılı hastalarla yapılan boylamsal araştırmalarda amigdala hacmi açısından anlamlı bir artış olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, bipolar bozukluğun başlangıcında anormal amigdalar nörogelişim olmakla birlikte yetişkinlikte bu durumun durağan bir hal aldığını düşündürmektedir [40]. Yakın tarihli bir fMRG araştırmasında akut manik dönem sonrası ötimide olan BB tanılı ile sağlıklı kontroller nöral aktiviteleri açısından karşılaştırılmış, amigdala ve hipokampusta kan akışı artışı saptanmıştır [37]. Öte yandan Kaladijan ve arkadaşlarının ötimik BB tanılı hastalarla yaptığı fMRG araştırmasında sol amigdala aktivasyonunda azalma saptanmıştır [52].

BB tanılı hastalarda sol hipokampus ve fusiform girusta devam eden gri hacim azalması bildirilirken [46], hipokampal gri cevher hacminin zamanla artış gösterdiğini bildiren araştırmalar da vardır [31, 50]. Yücel ve arkadaşları lityum tedavisinin hipokampal gri cevher artışı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır [51].

Basal ganglia yapıları ile ilgili yeterli sayıda araştırma yoktur. Boylamsal bir araştırmada BB tanılı hastalarda sağ kaudat çekirdek gri cevher hacminde artış olduğu ancak bunun aksine sağlıklı kontrollerde subkortikal alanlarda gri cevher hacmi azaldığı bildirilmiştir [31]. BB tanılı depresif hastalar ile yapılan fMRG araştırmasında sağ globus pallidustaki aktivasyon ile depresyonun şiddeti arasında negatif; sağ kaudat çekirdekteki aktivasyon ile ise pozitif korelasyon saptanmıştır [53].

2.3.4. Nörotransmitterler ve Nöroendokrin sistemleri

Noradrenerjik (NE) sistemin işlevlerini belirlemek metodolojik açıdan oldukça zor olsa da yapılan araştırmalar bipolar bozuklukta NE sisteminde anormallikler olduğunu göstermiştir [54, 55]. Postmortem araştırmalar BB tanılı hastaların kortikal ve talamik beyin bölgelerinde artmış NE saptamışlardır [56, 57].

Serotonerjik sistemdeki değişikliklerin major depresyon ile ilişkili olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir [54, 58]. BB tanılı hastalarda beyinomuşilik sıvısı (BOS) 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) düzeyine bakıldığında, manik dönem hastalarında değişken ve tutarsız bulgulara rastlanmıştır [54]. Birçok araştırmada depresif ve manik hastalar arasında BOS 5-HIAA düzeyi ağıısından fark olmadığı gösterilmiştir [73].

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini ile ilgili araştırmalarda ilaç kullanmayan depresyon hastaları ve BB depresif epizod hastalarında artmış aktivite tespit edilmiştir [74]. Bipolar bozukluk ile ilgili araştırmalarda mikst manik, depresif epizod ve daha az tutarlı bilgi olmakla beraber klasik manik epizod ile artmış HPA aktivitesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [54, 58].

2.4. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler

Bipolar bozuklukta bilişsel işlev kayıplarının yalnızca atak dönemlerinde değil ötimi döneminde de devam ediyor olması son on yıldır yapılan araştırmalarda gösterilmektedir. Bu durum, bilişsel işlev kayıplarının kronik olabileceğine işaret etmektedir. Bilişsel işlev kaybının etiopatogenik mekanizması nörogelişimsel ve nörodejeneratif olarak değerlendirilmektedir [59].

BB tanılı yetişkin ötimik hastalarda sıklıkla gözlenen bilişsel işlev bozukluklarının dikkat/işlem hızı, sözel öğrenme/bellek ve bilişsel esneklik, tepki kitleme, çalışma belleği ile sözel akıcılığı kapsayan yürütücü işlev alanlarında olduğu bildirilmiştir [3, 4, 60].

2.4.1. Bipolar Bozuklukta Sıklıkla Araştırılan Bilişsel İşlevler

2.4.1.1. Yürütücü işlevler

Yürütücü işlevler davranışın organizasyonu, planlama, çalışma belleği, tepki kontrolü, strateji geliştirme ve dikkati kaydırma gibi üst düzey bilişsel işlevler olarak betimlenmektedir [61]. Özellikle prefrontal bölge olmak üzere frontal lobun etkilenmesi ile yürütücü işlevlerde de bozulma gözlenir. Yürütücü işlevler aynı zamanda işlem belleği ve dikkat gibi diğer bilişsel işlevlerin koordinasyonunu da sağlar [62]. Bu nedenlerle yürütücü işlev becerilerinde bozulma olan bireylerin günlük işlerinde, iş hayatlarında sorunlar yaşaması kısacası yaşam kalitelerinin düşmesi kaçınılmazdır. Yürütücü işlevler Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Kelime Renk Testi, İz Sürme Testi B formu, Sözel Akıcılık Testi aracılığıyla ölçülmektedir [4, 63].

BB tanılı ötimik hastaların yürütücü işlev becerilerinde bozulma olduğunu [64, 65, 66] ve yürütücü işlevlerin bipolar bozukluk için endofenotip adayı olabileceğini [68] bildiren araştırmalar olmakla birlikte yürütücü işlevlerde bozulma olmadığını bildiren araştırmalar da vardır [67]. Öte yandan yürütücü işlevler kapsamında değerlendirilen tepki ketleme becerisinin bipolar bozuklukta en güçlü endofenotip aday olabileceğini bildirilmiştir [69].

Metaanaliz bulgularını özetleyecek olursak farklı zamanlarda yayınlanan üç metaanalizde ötimik hastaların özellikle yürütücü işlevlerinde (sözel ve kategorik akıcılık, bilişsel esneklik, dikkat kaydırma, tepki ketleme) bozulma olduğu belirtilirken [3, 4, 68] Mann-Wrobel ve arkadaşlarının 2011’de yayınladığı metaanalizde sözel bellek ve yürütücü işlevlerde belirgin bir bozulma olmadığı bildirilmiştir [70].

2.4.1.2. Dikkat ve İşlem Hızı

Dikkat, ihtiyacımız olan bilgiyi çevredeki diğer bilgiler arasından çevreden seçip işleyebilme becerisidir. Seçici dikkat, dikkati kaydırma ve dikkati sürdürme olmak üzere üç mekanizma olmakla birlikte bipolar bozuklukta daha çok dikkati sürdürme üzerine araştırmalar bulunmaktadır [71]. İşlem hızı farklı beyin bölgelerinin koordineli çalışmaları sonucu ortaya çıkan bir parametre olmakla birlikte, bilişsel yavaşlama nöronal yeterliliğin değerlendirilebilmesi adına önemli bir ölçüttür [72]. Dikkati ve işlem hızını ölçmede Sayı Dizisi Testi, Sürekli Performans testi, İz Sürme Testi A formu gibi testler kullanılmaktadır [4].

Geçmiş yıllarda ötimik hastalarda dikkatte belirgin düzeyde bozulma olduğunu [3, 4, 68] gösteren araştırmalar yapılmış olup bu bozulmanın subklinik belirtilerle ilişkili olmadığı [3, 67] dikkati sürdürmenin BB için endofenotip adayı olabileceği bildirilmiştir [69]. Bipolar bozuklukta depresyon, hipomani ve manide bilişsel yavaşlama [72], ötimide görsel motor işlem hızında ve tepki süresinde düşüş olduğu belirtilmiştir [3]. Bora ve arkadaşları işlem hızındaki bozulmanın ilaç tedavisinin ikincil etkisi olabileceğini ve diğer bilişsel becerileri de etkiliyor olabileceğini öne sürmüşlerdir [69].

2.4.1.3. Sözel Öğrenme ve Bellek

Bipolar bozuklukta bilişsel işlev bozuklukları ile ilgili en tutarlı sonuçlar sözel bellek ile ilgili testlerden elde edilen sonuçlardır [2,75,76, 77]. Sözel öğrenme ve belleği ölçmek için

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, California Sözel Öğrenme Testi, Wechsler Görsel Kopyalama Testi kullanılmaktadır [69]

Ötimik dönem hastalarının bilişsel işlev verilerinin değerlendiriliği bir metaanalizde öğrenme becerisi, kısa süreli hatırlama ve gecikmiş hatırlama becerilerini kapsayan açık bellekte belirgin bozulma olduğu öne sürülmüştür [3]. Bellekte bozulma olması BB tanılı hastaların hipokampal ve temporal lob işlev bozukluklarının bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür [78].

BB tanılı hastaların, hastalıktan etkilenmemiş akrabalarıyla yapılan bazı araştırmalarda akrabaların sözel bellek testlerinde düşük performans sergilediği görülmüştür [68, 79]. Ötimik hastalar ve birinci dereceden akrabaların bilişsel işlevlerinin değerlendirildiği iki metaanalizde de sözel belleğin endofenotip adayı olabileceği belirtilmiştir [68,69].

2.4.2. Nörobilişsel İşlev Kayıpları ile ilgili Nöroanatomik Bulgular

Emosyonel işleme de dahil olmak üzere var olan nörobilişsel yeti bozulmaları ve eşlik eden işlevsel görüntüleme bulguları bipolar bozuklukta fronto-temporal ve fronto-limbik bağlantılarda işlev bozukluğuna işaret etmektedir.

BB tanılı genç popülasyonla yapılan araştırmalarda tepki ketleme/tersine çevirme işlevleri sırasında sağlıklıları göre artmış PFK aktivasyonu saptandığı bildirilmiştir [74, 80]. Ancak yetişkin ötimik [81] ve manik [82] dönem hastalarıyla yapılan araştırmalarda tepki ketleme işlevi esnasında sağlıklıları göre azalmış PFK aktivasyonu bulgulanmıştır. Sözel akıcılık işlevi sırasında nöral aktiviteyi görmek amacıyla yapılan fMRG araştırmasında BB tanılı ötimik hastalarda sağlıklıları göre artmış anterior singulat, sol dorsolateral prefrontal korteks and sağ putamen aktivasyonu gözlenmiştir [83].

Gruber ve arkadaşları, BB tanılı ötimik hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük anterior singulat aktivitesi gösterdiklerini ve bu durumun zorlayıcı bir yürütücü kontrol işlevi sırasında prefrontal korteksi olumsuz etkileyebileceğini belirtmişlerdir [84]. Ayrıca ötimik hastalarla yüz tanıma gibi emosyonel tasklarla yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında anormal düzeyde artmış subkortikal limbik aktivitesi bildirilmiştir [71].

Bazı bilişsel işlev bozulmaları (sözel öğrenme ve bellek) hastalık sürecinin yükü olarak değerlendirilmektedir. Örneğin hastalığın ağırlaşmasıyla birlikte bellek işlevleriyle ilgili bazı beyin bölgelerinde (hipokampus ve temporal lob) belirgin değişiklikler görülmektedir. Kortikosteroid merkezli hipokampal bozulmalar başta depresyon olmak üzere tekrarlayan duygudurum epizodları ve bilişsel bozulmaların nedenlerinden biri olabilir. Klinik ve klinik

öncesi çalışmalar hiperkortisoleminin büyük olasılıkla NMDA (N-methyl-D-aspartate) reseptörlerinin hiperaktivitesi aracılığıyla bellek ve hipokampal bozulmayla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [85].

2.4.3. Klinik Özellikler ile Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

Robinson ve Ferrier yayınladıkları derlemede önceki araştırmalarda çoğunlukla bilişsel işlev kayıpları ile hastanın geçirdiği epizod sayısı, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı ve ötimi süresi arasındaki ilişkiye odaklanıldığı belirtilmiştir [86].

Toplam epizod sayısı, Robinson ve Ferrier'in yayınladıkları derlemede bazı araştırmalarda epizod sayısı ile yürütücü işlevler ve görsel bellek arasında negatif ilişki saptandığı bildirilirken, epizod sayısı ile bilişsel işlevler arasında ilişki saptamayan çalışmaların da olduğu bildirilmektedir. [86].

Hastaneye yatış sayısı, Martinez ve arkadaşları sözel öğrenme ve bellek ile hastaneye yatış sayısı arasında negatif korelasyon göstermişlerdir [63]. Ayrıca Robinson ve Ferrier'in yayınladığı derleme makalesinde altı çalışmadan beşinin hastaneye yatış sayısı ve bilişsel işlev kaybı arasında en az bir negatif ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir [86].

Hastalığın başlangıç yaşı, Martinez ve arkadaşları hastalığın başlangıç yaşı arttıkça psikomotor hız ve yürütücü işlevler arasında negatif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [63]. Ancak farklı bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki gösterilmemiştir [86].

Hastalık süresi, Robinson ve Ferrier (2006) yayınladıkları derlemede geçmiş araştırmalarda yürütücü işlevler, psikomotor hız, görsel ve sözel bellek ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptandığı belirtilmiştir [86].

Ötimi süresi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen dört araştırmada bilişsel işlevler ile ötimi süresi arasında ilişki saptanmamıştır [86].

Ayrıca birçok araştırmada bilişsel işlevler ile ilişkisi değerlendirilen diğer önemli bir klinik bulgu ise hastalığın *psikotik özellik* gösterip göstermediğidir. Martinez ve arkadaşları geçmişte psikotik belirti gösteren BB tanıli hastaların sözel bellekte işlev kaybı gösterdiklerini belirtmişlerdir [63]. 2010 yılında yayınlanan derleme makalede geçmişte yapılan bazı araştırmalarda psikotik belirti ile sözel bellek ve çalışma belleğindeki işlev kaybı ilişkili

bulunurken, aynı dönemlerde yapılan farklı çalışmalarda bu ilişkinin gözlenmediği belirtilmektedir [87].

2.5. Bipolar Bozuklukta İlaç Kullanımı

Bipolar bozukluk diğer kronik hastalıklar gibi birçok olumsuz süreci/sonucu da beraberinde getirmekte ve çoklu tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Farmakoterapi temel tedavi yöntemi olmakla birlikte eğitim, psikoterapi ve hayat şartlarını iyileştirmek de tedavide önemli role sahiptir.

Farmakoterapi iki farklı duruma sebep olmaktadır; bir yandan psikotik belirtiler ve duygudurum ataklarını kontrol altına alarak kognisyonu düzenlerken bir yandan da kendi bilişsel yan etkilerini beraberinde getirmektedir [88].

CANMAT'ın (The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) 2013 yılında güncellediği bipolar bozukluk tanılı hastaların sağaltım kılavuzunda [89] belirtilen farmakoterapi seçenekleri Tablo 6'daki gibidir.

Tablo 6. Bipolar bozukluğun farmakoterapisinde ilk seçenekler [89].

	Tekli Sağaltım	Ekleme sağaltım
Akut Mani Dönemi	lityum, valproat, olanzapin, risperidon, ketiyapin , aripiprazol, ziprasidon, asenapin	(<i>lityum veya valproata ek</i>) risperidon, ketiyapin, olanzapin, asenapin
Bipolar I depresyon dönemi	lityum, lamotrijin, ketiyapin	lityum/valproat+SSRI, olanzapin+SSRI, lityum+valproat, lityum/valproat+bupropion
Koruyucu sağaltım	lityum, lamotrijin, valproat, olanzapin, ketiyapin, risperidon, aripiprazol	(<i>lityum veya valproata ek</i>) ketiyapin, risperidon, aripiprazol, ziprasidon

SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor): Seçici serotonin geri alım inhibitörü

2.5.1. Bipolar Bozuklukta İlaç Kullanımının Bilişsel İşlevlere Etkisi

2.5.1.1. Duygudurum Dengeleyici İlaçlar

Lityum

Lityum, bipolar bozukluğun tedavisinde altın standartlara sahip birincil tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Lityumun tüm duygudurum epizodları için kısa ve uzun süreli tedavide etkin olduğu ve aynı zamanda intihar eğilimini azalttığı rapor edilmiştir bildirilmiştir [7]. Videira Dias ve arkadaşlarının (2012) literatürde bulunan 24 araştırmanın verilerini inceledikleri metaanalizde lityumun sözel bellek ve psikomotor üzerinde hafif düzeyde olumsuz etkisi olduğu sonucuna varmışlardır [7]. Bu metaanalizde, bazı geçmiş araştırmaların lityumun bellek veya diğer bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkisi olmadığını bildirdiklerine de yer verilmiştir [7]. Kocsis ve arkadaşlarının [90] BB tanılı 46 hastayla yaptığı kontrollü çalışmada lityum tedavisine ara verilen iki haftalık süreçte psikomotor hız ve bellekte artış olduğu gösterilmiştir. Engelsmann ve arkadaşlarının [91] boylamsal araştırmasında bellek test puan ortalamalarının 6 yıllık lityum tedavisi sonrası değişmediği gösterilmiştir.

Yapısal beyin görüntüleme araştırmalarında lityum tedavisi alan BB tanılı hastaların tüm gri cevher hacminde belirgin artış saptandığı [92] bu artışın özellikle de dikkat, motivasyon ve duygu regulasyonunda önemli role sahip olan bilateral singulat ve limbik/paralimbik alanlarda görüldüğü belirtilmiştir [93, 94]. Hafeman ve arkadaşları (2012) BB tanılı hastalarda lityum kullanımının etkisinin incelendiği araştırmaları gözden geçirdiklerinde 44 yapısal MRG (manyetik rezonans görüntüleme) araştırmanın 20'sinde lityum kullanan hastaların sağlıklılar veya ilaç almayan hastalarla kıyaslandığında özellikle hipokampus, amigdala, anterior singulat ve subgenua singulatta gri cevher hacminde artış veya normalleşme olduğunu saptamışlardır. Ancak bu araştırmaların %55'inde lityum tedavisinin herhangi bir etkisinin saptanmadığını bildirmişlerdir [95].

Özetle, lityum nörotrofik/nöroprotektif etkileri prelinik paradigmalarda ve beyin görüntüleme araştırmalarında gösterilmektedir. Var olan verilerle lityumun bilişsel işlevleri bozduğu ya da pekiştirdiğine ilişkin kesin bir yargıya varmamız olası değildir. Yakın tarihli bir gözden geçirme yazısında akut lityum tedavisinin merkezi sinir sistemini olumsuz etkilediği ancak kronik tedavinin yararlı etkileri olabileceği belirtilmiştir [87].

Antikonvulsanlar

Antikonvulsan veya antiepileptik ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisi ile ilgili bilgiler ağırlıklı olarak epilepsi araştırmalarından gelmektedir.

Valproat ve karbamazepinin dikkat, bellek ve bilgi işleme hızında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu konuda yeterli kanıt yoktur [96]. BB tanılı hastalarla yapılan bir araştırmada valproatın bilişsel işlevler üzerinde diğer antikonvulsanlara göre daha olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir [97]. Şentürk ve arkadaşlarının lityum ve valproat monoterapisi alan ötimik hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu sözel bellek ve yürütücü işlevler açısından karşılaştırdığı araştırmada lityum ve valproat tedavisi alan gruplar arasında bilişsel işlevler açısından herhangi bir farklılık görülmemiştir. Sağlıklı grupla karşılaştırıldığında ise her iki hasta grubu da sağlıklı gruptan yakın sözel bellek açısından kötü performans sergilemişlerdir [8]. Bu durum sözel bellekteki bozulmanın duygudurum dengeleyici kullanımına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca prelinik çalışmalarda valproatın nöroprotektif etkileri gösterilmiştir [98, 99]. Ancak lityumda olduğu gibi bu durumun bilişsel işlevler üzerindeki olumlu katkısı henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Lamotrijin yeni kuşak bir antikonvulsan olmakla birlikte epilepsi hastalarında ve sağlıklılarda eski kuşak antikonvulsanlara göre belirgin düzeyde iyi bilişsel profil göstermektedir [100]. Aynı şekilde bipolar bozukluk tedavisinde son 10 yıldır kullanılan ve yakın zamanlı araştırmalarda bilişsel etkilerine odaklanılan bir ilaçtır. Açık etiketli klinik bir çalışma sonuçlarının ileri analize alındığı iki ayrı çalışmada lamotrijin kullanan BB tanılı hastalarda ek ilaç kullanımından bağımsız olarak anlamlı düzeyde bilişsel işlev puan artışı olduğunu gösterilmiştir [101, 102]. Ayrıca Daban ve arkadaşları lamotrijin tedavisi alan ötimik hastaların karbamazepin veya valproat alan hastalara göre sözel akıcılıkta anlamlı düzeyde iyi performans sergilediğini ve testlerin etki büyüklüğüne bakıldığında anlık sözel bellekte de daha iyi olma eğilimi gösterdiklerini bildirmişlerdir [103].

Büyük çoğunluğunun antikonvulsanlardan oluştuğu duygudurum dengeleyici ilaçların etkilerinin araştırıldığı 22 araştırmanın 17'sinde duygudurum dengeleyici ilaçların beyin hacminde herhangi bir değişiklik ile ilişkili görülmezken 5 araştırmada beyin hacminde artış veya normalleşmeye katkısı olduğu gösterilmiştir [95].

2.5.1.2. Antipsikotikler

Atipik antipsikotik ilaç tedavisi son yıllarda bipolar bozukluğun özellikle uzun süreli tedavisinde tek başına ya da lityum ya da antikonvulsanlara ek olarak kullanılmaktadır [7]. Her ne kadar ikinci kuşak antipsikotikler şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerinde iyileşme sağlasa da bipolar bozukluk için durumun aynı olmadığı, hatta lityum ve antikonvulsanlara göre daha olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir [5, 104].

Remisyonadaki bipolar bozukluk I tanılı hastalarla yapılan bir kohortta antipsikotik ilaç kullanımı düşük IQ skoru, sözel deklaratif bellek ve çalışma belleğinde bozulma ile ilişkili bulunmuştur [75]. Öte yandan yeni nesil AAP kullanımının bipolar bozukluğun idame tedavisinde etkin bir yöntem olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır [105].

Jamrozinski ve arkadaşlarının [9] BB tanılı ötimik hastaları bilişsel işlevler açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı araştırmada antipsikotik kullanmayan hastalar nöropsikolojik testler açısından sağlıklı kontrollere benzer; antipsikotik ilaç tedavisi alan hastalar psikomotor hız, semantik akıcılık, sözel öğrenme ve tanıma, yürütücü işlevler ve dikkat açısından sağlıklı kontrollerden düşük performans sergilemişlerdir. Ayrıca antipsikotik kullanmayan hastalar kullananlara göre psikomotor işlevler, sözel akıcılık, sözel öğrenme, bellek ve tanıma, yürütücü işlevler ve dikkat performansları açısından anlamlı düzeyde yüksek puanlar almışlardır. Ancak bu araştırmada hasta grubunun ilaç kullanım grupları açısından heterojen olması ve antipsikotik kullanmayan hastaların farklı ilaç türlerini birarada kullanıyor olması sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir.

BB tanılı ötimik hastalar ve birinci dereceden akrabalarının bilişsel işlevlerinin değerlendirildiği bir metaanalizde antipsikotik ilaç kullanımının psikomotor yavaşlama ve dikkatin sürdürülmesindeki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [69]. Psikomotor yavaşlamanın sözel akıcılık, dikkatin sürdürülmesi ve Wisconsin kart eşleme testi (WKET) perseveratif hata puanı ile etki büyüklüğü açısından ilişkili olduğu belirtilmiş ve antipsikotiklerin dolaylı olarak diğer bilişsel işlevler üzerinde de etkisi olabileceği bildirilmiştir [69]. Ancak bazı araştırmalarda ise antipsikotik ilaç kullanımı bilişsel bozulmayla ilişkili bulunmamıştır [4, 106].

Çoğunluğu atipik olmak üzere antipsikotik ilaçların gri cevher hacmine etkisini görmek üzere yapılan 25 yapısal MRG araştırmasının verileri değerlendirilmiştir [95]. Bunlardan yalnızca bir araştırmanın sonucuna göre [31] uzun süreli atipik antipsikotik ve antikonvulsan

kullanımının medyal prefrontal korteks ve beyinciğin bazı kısımlarında gri cevher hacminde artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Özgül ikinci kuşak antipsikotikler (Ketiypin, Olanzapin, Risperidon)

Bipolar bozuklukta ikinci kuşak antipsikotiklerin nörobilişsel etkilerini çift kör randomize kontrollü desende araştıran tek çalışmada düşük doz risperidon ve ketiypin nörobilişsel etkileri açısından karşılaştırılmıştır [107]. Ötimik hastalarla yapılan bu araştırmada risperidon tedavisi alan grubun ketiypin alan gruba göre tüm bilişsel alanlarda daha iyi performans gösterdikleri, daha az bilişsel yan etki ve daha az uyku hali gösterdikleri bildirilmiştir. Ancak literatürdeki yakın tarihli bir çalışmada duygudurum dengeleyici ile risperidon birlikte alan grubun tek başına duygudurum dengeleyici ya da ek ketiypin tedavisi alan gruba göre çalışma belleği, dikkat kaydırma ve sözel öğrenme açısından düşük performans gösterdiği belirtilmiştir [1].

BB tanıli ötimik hastalarla yapılan bir araştırmada [5] üç farklı atipik antipsikotik ilaç (ketiypin, risperidon, olanzapin) bilişsel işlevlere etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre ketiypin tedavisi alan grubun sözel bellek testlerinde, olanzapin ve risperidon tedavisi alan gruplara göre daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır. Ancak psikotik belirti gösterme durumu istatistiksel olarak kontrol edildiğinde gruplar arasındaki anlamlı fark kaybolmuştur [5].

Bourne ve arkadaşlarının ötimik hastalarda bilişsel işlev bozukluklarını araştırdığı 2013 tarihli metaanalizinde antipsikotik kullanımının yalnızca sözel öğrenme testindeki düşük performansla ilişkili olduğu bildirilmiştir [11].

Antipsikotikler tarafından tetiklenen bilişsel bozulmalar D2 reseptör antagonizması, antimuskarinik ve antihistaminik sistemlerdeki değişikliklerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir [7].

2.5.1.3. Antidepresanlar

Manik kayma veya döngülerin hızlanma riskini arttırdıkları için antidepresanların bipolar bozuklukta, kısa ya da özellikle de uzun süreli tedavilerde kullanımı hala tartışmalıdır [108, 109]. Nitekim bazı araştırmalarda uzun süreli tedavilerde lityum tedavisine antidepresan eklenmesinin herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir [110].

Antidepresanlar, bilişsel ve psikomotor işlevlerde bozulmaya neden olma potansiyelleri açısından değişiklik gösterse de genellikle bilişsel işlevlerde önemli bir yan etkiye neden olmadıkları hatta nöroprotektif özellikleri olduğu bildirilmektedir [111]. Kolinergik etkilerinden dolayı trisiklik antidepresanların bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olma ihtimalleri SSRI ile karşılaştırıldığında daha yüksek görünmektedir [7]. Sağlıklılarla yapılan bir araştırmada sertralin kullanımının vijilans, seçme tepkisi, bellek ve psikomotor koordinasyon gibi bilişsel işlevlere etkisi olmadığı bildirilmiştir[112].

Bildiğimiz kadarıyla antidepresanların bipolar bozukluk tanılı hastalar üzerindeki bilişsel etkilerini inceleyen bir araştırma yapılmamıştır.

3.GEREC VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu araştırma kesitsel, olgu-kontrol grupları içeren, gözlemsel bir çalışmadır.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Mart 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı Nörobilişsel Araştırma Laboratuvarı ile DEÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bipolar Bozukluklar Ayaktan Hizmet Birimi'nde yürütülmüştür. Katılımcıların klinik görüşmeleri Psikiyatri Anabilim Dalı'nda, nörobilişsel test uygulamaları ise Sinirbilimler Anabilim Dalı Nörobilişsel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmaya alınması gereken katılımcı sayısı gruplar arasında %55'lik farkı 0.05 tip I hata payı ve %70 güç ile yakalamak için ve %20'lik olası veri kaybı dikkate alınarak hesaplanmıştır. Bu güç analizine göre tek başına duygudurum dengeleyici (DDD) ve duygudurum dengeleyiciyle birlikte atipik antipsikotik (DDD+AAP) kullanan gruplardan her birine en az alınması gereken katılımcı sayısı 40 olarak bulunmuştur. Ancak, çalışmaya alınma ölçütlerine uyan katılımcı sayısı çalışma sonlanana dek bu hesaplamanın altında kaldığından tek başına DDD kullanan grupta hedefe ulaşılamamıştır. Sonuçta DSM-IV tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk tip I tanısı almış, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan ve yazılı olur veren toplam 82 hasta (DDD kullanan 36; DDD+AAP kullanan 46) ve 55 sağlıklı kontrolün (SK) nörobilişsel işlev verileri değerlendirilmiştir.

3.3.1 Araştırmaya alınma ölçütleri

- Yazılı bilgilendirilmiş olur vermiş olmak,
- SCID-I göre bipolar bozukluk I tanısı almış olmak
- En az dört haftadır ötimik durumda olmak,
- En az bir aylık ilaç stabilitesi
- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalığı, mental retardasyonu, epilepsisi, serebral

tümör ya da serebro- vasküler hastalığı olmamak, bilinç yitimine yol açmış kafa travması geçirmemiş olmak,

- Eş zamanlı başka bir psikiyatrik eksen I tanısı olmamak,
- Son bir yıl içinde alkol-madde kullanım bozukluğu ya da kötüye kullanımı tanı ölçütlerini karşılamıyor olması.
- HAM-D (Hamilton Depresyon Ölçeği) ve YMÖ (Young Mani Ölçeği) puanlarının ≤ 7 olması.
- Sağlıklı kontroller için; SCID-I görüşmesine göre, şu an ya da geçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalığının olmadığı saptanmış olması.

3.3.2. Araştırmadan dışlanma ölçütleri

- Son altı hafta içinde aktif madde ya da alkol kullanımı veya son bir yıl içinde nikotin ve kafein dışında madde bağımlılığı olması,
- Son dört hafta içinde atipik antipsikotik veya duygudurum dengeleyici dışında bir psikiyatrik ilaç kullanmış olmak,
- Komorbid eksen I bozukluk varlığı,
- Dejeneratif bir nörolojik hastalık, epilepsi varlığı ya da beyin ameliyatı geçmişi,
- Fizik bakıda düzeltilemeyen nitelikte görme ve işitme kusurunun saptanması
- Karma episod varlığı

Kontrol grubu çalışmayı yürütmekte olan araştırmacılar tarafından uygun olduğu düşünülen ve hastalarla yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş, DSM-IV ölçütlerine göre sağlıklı oldukları saptanan ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden kişilere teklif götürülerek oluşturulmuş olup, olur formu imzalatılarak araştırmaya alınmıştır. Bu yöntemle 55 sağlıklı gönüllü çalışmaya katılmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

Katılımcılara klinik görüşme esnasında uygulanan ölçekler ve nöropsikolojik test bataryasıdır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bu çalışma olgu ve kontrol grupları içermektedir. Bu nedenle çalışmanın başlıca bağımsız değişkeni ait olunan gruptur. Ayrıca hastaların kullandıkları ilaç türleri bağımsız değişken olup nörobilişsel testlerden aldıkları puanlar bağımlı değişkenlerdir.

3.6 Veri Toplama Araçları

3.6.1 Onam ve Bilgilendirme

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara, klinik görüşme ve uygulamalardan önce DEÜ Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmalar etik kurulunca uygun bulunan bilgilendirilmiş onam formu verilmiş, çalışma hakkında detaylı bilgilendirilme yapılmış ve ardından tüm katılımcıların imzalı onayları alınmıştır.

3.6.2. Klinik Değerlendirme

Yazılı olurları alındıktan sonra tüm katılımcılarla SCID-I görüşmesi yapılmış, hastalık ve sağlıklılık durumları kesinleştirilmiştir. Ardından hasta grubundaki bireylere HAM-D ile YMÖ uygulanmış olup, ölçek puanlarının protokelde belirlenmiş ötimi koşullarına uyup uymadığı denetlenmiştir. Hasta grubundan edinilen yaşam boyu depresif epizod sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresince geçirilen toplam epizod sayısı, psikiyatri servisine yatış sayısı, ötimik dönemin başlangıç zamanı, hastalığın ilk başlangıç zamanı, ilaç kullanım süresi, psikoz varlığı bilgileri klinik özellikler olarak kaydedilmiştir. DSM-IV ve ölçek puanları en az dört haftadır ötimide olan ve en az bir aydır aynı ilaçları kullanan Bipolar Bozukluk tip I tanılı hastalar ile katılma koşullarını karşılayan sağlıklı bireyler araştırmaya alınmıştır.

3.6.2.1. SCID-I (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme*)

First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş tanı koydurucu bir ölçektir [113]. SCID-I Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlik güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [114].

3.6.2.2. *Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ)*

Young ve arkadaşları (1978) tarafından geliştirilmiş, 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir [115]. Mani şiddetini ölçmede yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [116].

3.6.2.3. *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAM-D-17)*

Hamilton tarafından (1960) geliştirilmiş B.W. Williams tarafından yapılandırılmıştır [117]. Depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmede yaygın olarak kullanılan bir ölçektir.

Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [118]. Bu çalışmada 17 maddelik formu kullanılmıştır.

3.6.3. Nörobilişsel Değerlendirme

Klinik görüşmelerin ardından nörobilişsel değerlendirmeye geçilmiş olup standart bir sıralama ile nörobilişsel test bataryası uygulanmıştır.

Araştırmacıya yönlendirilen hastalardan demografik bilgiler alınmıştır ve bilişsel yetilerini değerlendirmek amacıyla yaklaşık toplam bir buçuk saat süren Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Görsel Kopyalama Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Sayı Dizisi Testi , Stroop Testi, İz Sürme Testi, Kategori Akıcılık Testi, Sayı Sembol Testi, Sözel Akıcılık Testi (Kontrollü Kelime Çağrışım Testi), İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi uygulanmıştır. Yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden aynı demografik bilgiler alınmış ve aynı bilişsel testler uygulanmıştır.

3.6.3.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Rey (1958) tarafından geliştirilmiş bir kelime listesi öğrenme testidir [119]. Sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirir. Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır [120].

Beş kez tekrarlanan sözcük listesinden katılımcının ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve verilen ikinci bir listenin ardından ve sonra da 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Doğru tanıma ve yanlış pozitifler de çalışmamızda değerlendirmeye alınmıştır.

3.6.3.2. Görsel Kopyalama (Visual reproduction)

Wechsler (1945) tarafından geliştirilmiş olup [121] daha sonra yeniden düzenlenmiştir [122]. Görsel belleği değerlendirir. Üzerinde tek şekil olan üç kart ve iki şekil olan bir karttan oluşan toplam dört kartlık bir seri kullanılır. Tek şekil bulunan her kart ortalama 10 saniye gösterilir, iki şekilli kart ise 13 saniye gösterilir. Kartlar kişiye gösterilip kaldırıldıktan hemen sonra ve 20 dk geçtikten sonra hatırladığı kadarıyla şekilleri kağıda kopya etmesi istenir.

3.6.3.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)

Testin ilk şekli Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, son şeklini Heaton 1981’de vermiştir [123]. Araştırmacıların büyük kısmı testin perseverasyonu ölçtüğü konusunda birleşse

de literatürde soyut irdeleme, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve dikkati ölçtüğü bilgisi de yer almaktadır [124].

Bu test için her biri renk, biçim ve miktarına göre üç gruptan oluşan 128 geometrik desenli kart kullanılır. Zaman sınırlaması yoktur. Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmıştır. Testin uygulamasında katılımcıdan, ekranda tek tek beliren renk, şekil ve sayı bakımından birbirinden farklı olan kartları yukarıdaki 4 anahtar karttan biriyle eşleştirmesi istenir. Eşleştirmeden sonra bilgisayar ekranında ‘doğru’ yada ‘yanlış’ yazısı belirir, testör de sesli olarak tekrarlar. Ardı ardına doğru eşleştirilen 10 karttan sonra bilgisayar strateji değiştirir. Artarda doğru eşleştirilen her 10 kart tamamlanmış bir kategori sayılır. Altı kategori ya da 128 kart tamamlanınca test sona erer. Değerlendirmede kullanılan veriler tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı ve perseverasyon (hatalı olduğu geribildirimine rağmen aynı eşleştirme ilkesinde ısrar etme) yüzdesidir.

3.6.3.4. Sayı Dizisi Testi (*Digit Span Test*)

WAIS-R ’ın ((Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeğidir [122]. Test işitsel dikkat, kısa süreli bellek ve çalışma belleğinde bilgiyi manipüle edebilme becerilerini ölçer [125]. İleriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır. Katılımcıya sayı dizileri okunur, sırasıyla tekrarlaması istenir. Katılımcının ardı ardına doğru tekrarladığı her iki diziden sonra dizinin uzunluğu bir sayı arttırılır. Geriye doğru kısmında katılımcı dizinin sonundan başlayarak sayıları başa doğru saymaya çalışır. Her iki bölümde doğru tekrarlanan sayıların toplam puanı ve her iki bölümün toplam puanı değerlendirilir.

3.6.3.5. Stroop Renk Kelime Testi (*Stroop Color Word Test*)

Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiştir [126]. Türkiye için standardizasyonu Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [127]. Odaklanmış dikkat, tepki ketleme, bozucu etkiye direnç (enterferans) ve bilgi işleme hızını ölçer [124].

Test üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde kişiye renkli kutucuklar dizisi sunulur ve sırasıyla kutucukların renklerini hızlıca söylemesi istenir. İkinci aşamada kırmızı, mavi, yeşil ve sarı renklerde yazılmış kelime isimlerini sırasıyla okuması istenir. Son aşamada ise aynı listeyi kelime isimlerini ihmal ederek kelimenin yazılmış olduğu renkleri sırasıyla söylemesi istenir (örneğin okuması gereken kelime ‘yeşil’ iken kelimenin yazılmış olduğu renk sarı ise sarı demesi gerekir). Her bir aşamanın bitirilme süresi değerlendirmeye alınır.

3.6.3.6. İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Bu test A formu ve B formu olmak üzere iki bölümden oluşmakta olup dikkati, psikomotor hızı ve bilişsel esnekliği ölçer. A formu özellikle odaklanmış dikkate; B formu ise özellikle yürütücü işlevler ve görsel çalışma belleğine odaklanmaktadır [128].

A formunda, katılımcı 1-25 arası karışık şekilde dağılmış sayıları sırasıyla kalemiyle çizerek en kısa sürede birleştirmelidir. B formunda ise kağıdın üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır, burada 1'den A'ya 2'den B'ye doğru bir rakam bir harf çizerek ilerlenir. Bu çalışmada her bölüm için elde edilen süreler değerlendirilmiştir.

3.6.3.7. Kategori Akıcılık Testi (Category Fluency)

Yaygın olarak kullanılan sözel akıcılık testlerinden biridir. Dil becerilerini ve yürütücü işlevleri [4] değerlendirir. Kişiden belirli bir kategoriye giren sözcüklerin üretilmesi istenir. Bu çalışmada kullanılan kategori hayvandır. Katılımcıdan 60 saniye içerisinde aklına gelen her türlü farklı hayvan ismini söylemesi istenir. Toplam hayvan ismi sayısı değerlendirilir.

3.6.3.8. Sayı Sembol Testi (Digit Symbol)

Bu test WAIS-R'nin bir alt ölçeğidir [122]. Dikkati, bilişsel esnekliği, psikomotor ve mental hızı ölçer [125]. Katılımcıdan 90 saniyede verilen kutucuklara uygun sembolleri yerleştirmesi istenir. 1-9 arası sayılara ait semboller boş kutucukların üst kısmında yer almaktadır ve katılımcının verilen süre içinde mümkün olduğunca fazla sayıda kutucuğa uygun sembolleri yerleştirmesi beklenmektedir.

3.6.3.9. Kontrollü Kelime Çağırışım Testi (Controlled Oral Word Association Test)

Sözel akıcılık testlerinden biridir [129]. Testin ingilizce şeklinde F, A, S harfleri kullanılırken Türkçe standardizasyonunda K, A, S harfleri kullanılmıştır [130]. Yürütücü işlevleri (strateji geliştirme) ve dil becerilerini ölçer [125]. Katılımcıdan bir dakika içinde K harfi ile başlayan özel isim olmamak kaydıyla aklına gelen tüm kelimeleri söylemesi istenir. Aynı işlem A ve S harfleri için de yapılır. Tekrarlanan kelimeler perseverasyon olarak kabul edilir. Bu çalışmada Sözel Akıcılık Testi ismiyle adlandırılmış olup yalnızca toplam kelime sayıları değerlendirilmiştir.

3.6.3.10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)

Test kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve işleyen belleği ölçmektedir [131] Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır [132].

Testin ilk bölümünde katılımcıya üç sessiz harf okunur ve bir süre aklında tutması, masaya vurulduğunda aklında kalan harfleri söylemesi istenir. İkinci bölümünde ise yine üç sessiz harf söylenir ve hemen arkasından da bir sayı söylenir. Katılımcı masaya vurulana dek verilen sayıdan geriye doğru saymaya başlar. Belirli bir süre beklenip masaya vurulur ve masaya vurulduğunda katılımcının sayıdan hemen önce verilen üç sessiz harfi hatırlayıp söylemesi istenir. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanılır.

3.6.4. İlaç Kullanım Türüne Göre Yapılan Gruplandırmalar

Duygudurum dengeleyici ve atipik antipsikotik dışında ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Sodyum valproat, lityum karbonat ve lamotrijin duygudurum dengeleyici; olanzapin, ketiyapin, risperidon ve aripiprazol ise atipik antipsikotikler altında gruplandırılmıştır.

Bu çalışmada üç ana grup vardır. Bunlar tek başına duygudurum dengeleyici (DDD) alan hastalar ve duygudurum dengeleyiciye ek atipik antipsikotik (DDD+AAP) alan hastalar ile sağlık kontroller (SK) dir.

Ayrıca ilaç kullanımlarının nörobilişsel işlevler ile ilişkisi hakkında daha fazla bilgi edinebilmek amacıyla aynı katılımcıların verileri ile ayrıntılı ilaç kullanım grupları oluşturularak karşılaştırmalı analizler yapılmıştır. Bu gruplandırmalar aşağıda açıklanmıştır.

3.6.4.1. Atipik Antipsikotik İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplar

Atipik antipsikotik türüne göre sınıfladığımız bu grup, hastaların ketiyapin veya olanzapin kullanıyor olmalarının nörobilişsel işlevler üzerinde farklı etkisi olup olmadığını analiz edebilmek amacıyla oluşturulmuştur. Bu sınıflamada tek başına DDD alan; DDD'ye ek olanzapin (OLZ+DDD) alan; ve DDD'ye ek ketiyapin (KET+DDD) alan hasta grupları ile sağlıklı kontrol (SK) grubundan oluşmaktadır. Bu gruplandırmanın homojen olabilmesi için analiz yaparken AAP olarak risperidon veya aripiprazol alan hastalar dışlanmıştır.

3.6.4.2. Duygudurum Dengeleyici İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplar

Duygudurum dengeleyici türüne göre ayrıntılı olarak sınıflandırılan bu grup, hastaların kullandıkları duygudurum dengeleyici türünün nörobilişsel işlevler üzerinde farklı etkisi olup olmadığını analiz edebilmek amacıyla oluşturulmuştur. Bu sınıflama lityum tek başına (Li); valproat tek başına (VPA); lityuma ek atipik antipsikotik (Li+AAP); valproata ek atipik antipsikotik (VPA+AAP) alan hasta grupları ile sağlıklı kontrol (SK) grubundan oluşmaktadır. Bu gruplandırmanın homojen olması için iki tane DDD veya iki tane AAP birarada kullanan hastalar dışlanmıştır.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Tablo 7. Araştırma Planı

Çalışma Süreci	Zaman
<i>Literatür, protokol, ön hazırlık</i>	<i>Şubat 2012-Mart 2013</i>
<i>Klinik görüşmeler, nörobilişsel testlerin uygulanması, test sonuçlarının hesaplanması ve kaydı</i>	<i>Mart 2013-Nisan 2014</i>
<i>Test parametrelerinin seçimi ve ileri analizler</i>	<i>Nisan 2014-Eylül 2014</i>
<i>Tez yazımı</i>	<i>Eylül 2014-Mayıs 2015</i>

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmanın istatistiksel işlemleri SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile gerçekleştirildi. Katılımcıların verileri normal dağılıma uygunluk açısından analiz edildi. Normal dağılıma uymayan veriler olması nedeniyle analizler için nonparametrik testler kullanıldı. Grupların yaş ve eğitim yıllarını karşılaştırmak amacı ile Kruskal-Wallis testi, grupları cinsiyet açısından karşılaştırmak için ki-kare testi uygulandı. Klinik özellikleri karşılaştırmak için ikili hasta gruplarında Mann-Whitney U testi kullanılırken üç veya daha fazla hasta grubu için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Nörobilişsel testlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında çıkan anlamlı farkı incelemek için ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Hasta grubunun nörokognitif test sonuçları ile klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Spearman Çoklu Korelasyon testi uygulandı.

Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi ve tüm test sonuçları ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (SS) değerleri verilerek sunuldu.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın belli kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemli kısıtlılıklarından biri istediğimiz sayıda tek başında DDD kullanan hastaya ulaşamamış olmasıdır. Ayrıca katılımcılara testler öncesi zeka ölçümü yapılmaması ve hastalık öykülerinin geçmişe dönük olarak alınmış olması idi. İlaç kullanımı ile ilgili kontrol edemediğimiz bir sınırlılık ise hastaların ilk ilaç kullanımlarından bu yana aldıkları tedavilerin nörobilişsel yan etkilerinin üst üste eklenmiş olup bunun da bilişsel kayıplara neden olabileceği idi.

3.10. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma 28.04.2011 tarihinde 2011/14-03 karar numarası ile etik kurul onayı alınan ‘İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda Beyin Osilatuar Aktivitesi, Yapısal Görüntüleme ve Nörobilişsel İşlevler’ araştırması kapsamında yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 82 Bipolar Bozukluk I tanılı ötimik dönemdeki hasta ile 55 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 137 kişi katılmıştır. Hasta grubunda 36 kişi tek başına duygudurum dengeleyici alırken, 42 kişi atipik antipsikotik ile duygudurum dengeleyici birarada almaktaydı. Tüm örnekleme ait yaş, cinsiyet ve eğitim özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında yaş ve eğitim yılı açısından anlamlı fark bulunmadı. Gruplar cinsiyet açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında yine anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 8. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	DDD (s:36)	DDD+AAP (s:46)	SK (s:55)	p
Yaş (Yıl) (Ort ± SS)	39.27 ± 10.82	35.37 ± 10.47	37.25 ± 12.02	0.28 ^a
Eğitim (Yıl) (Ort ± SS)	12.05 ± 2.79	11.64 ± 3.27	12.02 ± 3.79	0.76 ^a
Cinsiyet (s) (%)	E: 13 (%36.1) K: 23 (%63.9)	E: 18 (%39.1) K: 28 (%60.9)	E: 21 (%38.2) K: 34 (%61.8)	0.96 ^b

DDD: tek başına duygudurum dengeleyici alan grup

DDD+AAP: atipik antipsikotik ile duygudurum dengeleyici birlikte alan grup; SK: sağlıklı kontrol

S:Sayı; Ort:Ortalama;SS: Standart Sapma; K:Kadın; E: Erkek

a: Kruskal-Wallis testi (tüm gruplar arasında)

b: Ki-kare testi (DDD grubu-DDD+AAP grubu--kontrol grubu arasında)

4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Tek başına DDD alan grup ortalama ($\pm$ SS) 13.80 $\pm$ 8.11 yıldır, DDD+AAP alan grup ortalama ($\pm$ SS) 8.15 $\pm$ 6.38 yıldır hasta idi. İki grup arasındaki fark anlamlı idi. (z:-3.31; p:0.001). Ötimi süreleri açısından DDD alan grup ortalama ($\pm$ SS) 33.97 $\pm$ 25.32 aydır, DDD+AAP alan grup ortalama ($\pm$ SS) 16.61 $\pm$ 11.20 aydır ötimide idi. Ötimi süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (z: -3.06; p:0.002). Hastalık süresince geçirilen toplam depresyon epizodu, hastalığın başlangıç yaşı, HAMD-17 VE YMÖ puanları, psikotik özellik gösterme açısından gruplar benzer özellikler göstermekteydi (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta gruplarının klinik özellikleri

	DDD (s:36) (Ort±SS)	DDD+AAP (s:46) (Ort±SS)	p
Yaşam boyu depresif epizod sayısı	2.30 ± 2.38	1.52 ± 1.55	0.18 ^a
Hastalığın başlangıç yaşı	25.47 ± 8.96	27.22 ± 10.52	0.62 ^a
Toplam epizod sayısı	5.53 ± 4.40	4.60 ± 2.91	0.49 ^a
Hastaneye yatış sayısı	1.22 ± 1.46	1.52 ± 1.73	0.42 ^a
HAMD-17	1.47 ± 1.52	1.56 ± 1.64	0.83 ^a
YMÖ	0.81 ± 1.23	0.49 ± 1.09	0.22 ^a
Ötimsi süresi (ay)	33.97 ± 25.32	16.61 ± 11.20	0.002^a DDD>DDD+AAP
Hastalık süresi (yıl)	13.80 ± 8.11	8.15 ± 6.38	0.001^a DDD>DDD+AAP
İlaç kullanım süresi (ay)	56.10 ± 37.69 (3.00-156.00)*	44 ± 39.96 30.50 ± 28.31 [§] (1.00-108.00)*	0.133 ^a 0.007^b DDD+AAP<DDD
Psikoz varlığı (s) (%)	23 (% 63.9)	33 (%71.7)	0.45 ^c

DDD: tek başına duygudurum dengeleyici alan grup; DDD+AAP: atipik antipsikotik ile duygudurum dengeleyici birlikte alan grup SK: sağlıklı kontroller

HDÖ-17: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği 17 maddelik,

YMÖ: Young Mani Ölçeği

S: sayı SS: Standart Sapma; Ort: Ortalama

*: En az ve en fazla değerler

§: Kombine ilaç kullanımının süresine ait ortalama ve SS değerleri

a: Mann Whitney U testi

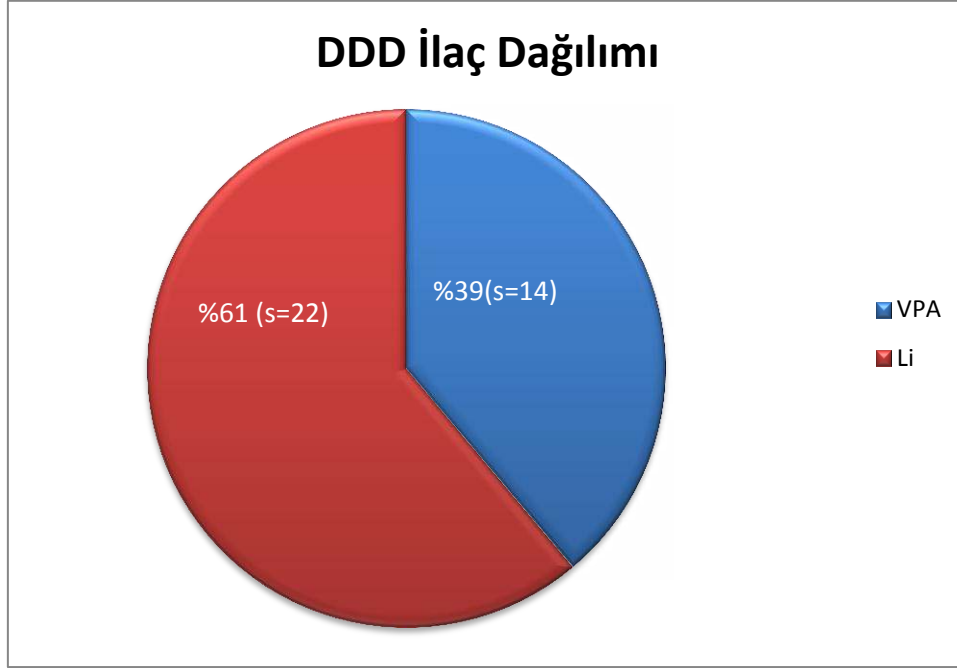
b: Mann Whitney U testi DDD kullanım süresine karşı var olan DDD+AAP kullanımının süresi

c: Ki-kare testi

4.3. Hastaların İlaç Bilgileri

DDD alan 36 hasta valproat (s=14) veya lityum (s=22) kullanırken, DDD+AAP alan 46 hasta en az bir duygudurum dengeleyici ile en az bir atipik antipsikotik ilaç kullanmaktadır.

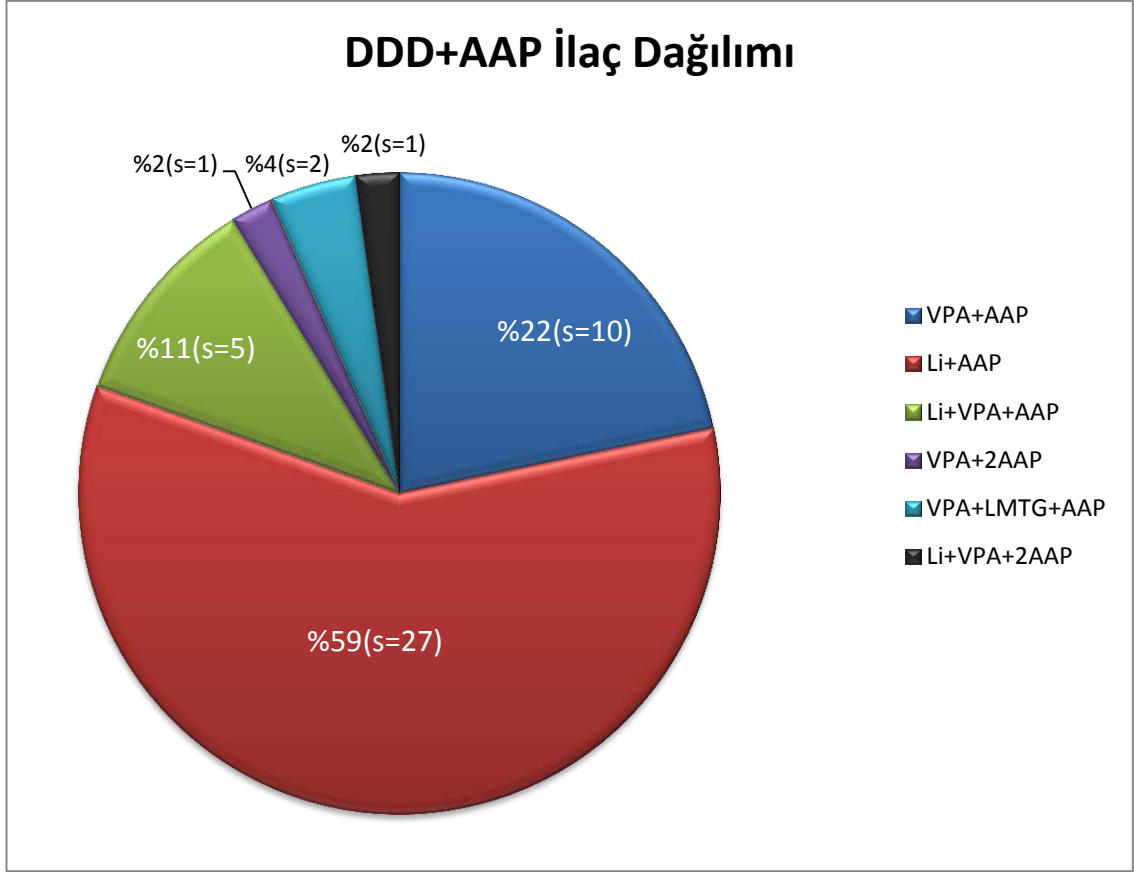
Tek başına DDD alan ve DDD+AAP alan hasta gruplarının ilaç kullanım bilgileri aşağıdaki gibidir (Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 2. Yalnızca DDD kullanan gruba (s=36) ilişkin ilaç kullanım dağılımları

DDD: duygudurum dengeleyici; VPA :valproat; Li :lityum

Birarada ilaç kullanan grupta 27 hasta lityum ile, 11 hasta valproat ile birlikte atipik antipsikotik kullanmakta idi. 6 hasta lityum ve valproat ile birlikte atipik antipsikotik kullanmakta iken 2 hasta ise valproat ve lamotrijin ile birlikte atipik antipsikotik kullanmakta idi (Şekil 3). Birarada ilaç kullanan grupta %81'i (s=37) ikili, %17'i (s=8) üçlü, yalnızca %2'lik kısmı (s=1) ise dördü ilaç kombinasyonu almaktadır.



Şekil 3. DDD+AAP alan gruba (s=46) ilişkin ilaç kullanım dağılımları

VPA+AAP : valproat ile atipik antipsikotik birlikte; Li+AAP : lityum ile atipik antipsikotik birlikte; Li+VPA+AAP : lityum ve valproat ile atipik antipsikotik birlikte; VPA + 2AAP : valproat ile iki atipik antipsikotik birlikte; VPA+LMTG+AAP : valproat ile lamotrijin ile atipik antipsikotik birlikte; Li+VPA+2AAP : lityum ve valproat ile iki atipik antipsikotik birlikte

4.4 Nörokognitif Test Sonuçları

4.4.1. Gruplararası karşılaştırma sonuçları

DDD alan grup, DDD+AAP alan grup ve SK grubunun nörobilişsel test puanları karşılaştırılmalı olarak analiz edildi. Görsel kopyalama anlık, Wisconsin kart eşleme testi (WKET) kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, Stroop testi renk saniye ve enterferans saniye, İz sürme testi A formu saniye ve B formu saniye, Kategorik akıcılık testi toplam, Sayı Sembol testi toplam, Sözel akıcılık testi toplam değerleri açısından gruplararası anlamlı fark saptandı. Üç grup arasında en iyi performansı sağlıklı grup gösterirken bunu sırasıyla DDD alan grup ve DDD+AAP alan grubu izledi (Tablo 10).

4.4.2. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar

DDD alan grup, Görsel kopyalama anlık, WKET kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, İz sürme testi B formu toplam saniye, Sayı Sembol testi toplam değerlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük performans sergiledi (Tablo 10).

DDD+AAP alan grup, gruplararası karşılaştırmada anlamlı fark elde edilen tüm test değerlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde kötü performans sergiledi (Tablo 10).

DDD alan grup ve DDD+AAP alan grup arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda herhangi bir test değeri için anlamlı düzeyde fark görülmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Nörokognitif Test Sonuçları

	DDD (s:36) (Ort±SS)	DDD+AAP (s:46) (Ort±SS)	SK (s:55) (Ort±SS)	p
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	8.11 ± 2.04	7.30 ± 1.91	7.55 ± 2.1	0.135 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 5	12.50 ± 1.70	12.41 ± 2.21	13.09 ± 2.23	0.07 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e toplam	54.22 ± 8.35	52.65 ± 9.28	55.16 ± 9.64	0.33 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Geciktirilmiş	11.17 ± 2.80	10.48 ± 3.22	11.82 ± 3.12	0.70 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Doğru Tanıma	13.25 ± 1.80	13.20 ± 2.23	13.65 ± 2.06	0.15 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Yanlış Pozitifler	1.11 ± 1.70	0.96 ± 1.63	0.56 ± 1.07	0.10 ^a
Görsel Kopyalama Anlık	33.19 ± 6.34	32.28 ± 7.43	36.28 ± 4.80	0.008^a 0.013^b (DDD<SK) 0.006^c (DDD+AAP<SK)

Görsel Kopyalama Geciktirilmiş	29.82 ± 7.98	30.02 ± 9.80	33.47 ± 6.28	0.088 ^a
Wisconsin kart eşleme testi Kategori Sayısı	4.11 ± 1.95	3.84 ± 2.18	4.85 ± 1.76	0.024^a 0.038^b (DDD<SK) 0.006^c (DDD+AAP<SK)
Wisconsin kart eşleme testi Doğru Sayısı	73.61 ± 13.98	72.11 ± 17.1	70.66 ± 10.16	0.297 ^a
Wisconsin kart eşleme testi Yanlış Sayısı	44.89 ± 21.51	45.07 ± 23.97	32.45 ± 22.31	0.006^a 0.006^b (DDD>SK) 0.008^c (DDD+AAP>SK)
Wisconsin kart eşleme testi Perseveratif Hata Yüzdesi	18.08±8.53	20.89±13.87	13.90±7.7	0.005^a 0.011^b (DDD>SK) 0.004^c (DDD+AAP>SK)
Sayı Dizisi İleri	7.30 ± 2.37	6.65 ± 2.25	6.40 ± 2.29	0.191 ^a
Sayı Dizisi Geri	6.41 ± 2.05	6.54 ± 2.14	6.32 ± 2.12	0.844 ^a
Sayı Dizisi Toplam	13.72 ± 4.04	13.19 ± 3.99	12.74 ± 4.04	0.461 ^a
Stroop Testi Renk Saniye	38.97 ± 9.92	43.50 ± 12.53	36.73 ± 5.15	0.015^a 0.005^c (DDD+AAP>SK)
Stroop Testi Kelime Saniye	30.36 ± 8.15	32 ± 8.12	29.80 ± 7.55	0.485 ^a
Stroop Testi Enterferans Saniye	78.72 ± 23.49	87.54 ± 34.53	71.93 ± 27.88	0.017^a 0.004^c (DDD+AAP>SK)
İz Sürme Testi A formu (saniye)	43.92 ± 18.72	53.83 ± 28.39	36.84 ± 11.8	0.002^a p<0.001^c (DDD+AAP>SK)

İz Sürme Testi B formu(saniye)	112.86 ± 54.95	119.52 ± 69.78	84.76 ± 33.61	0.012^a 0.012^b (DDD>SK) 0.012^c (DDD+AAP>SK)
Kategorik Akıcılık toplam	21.39 ± 3.94	19.54 ± 4.87	22.74 ± 5.04	0.002^a 0.001^c (DDD+AAP<SK)
Sayı Sembol Testi Toplam	47.19 ± 14.61	45.85 ± 14.88	54.22 ± 13.95	0.015^a 0.027^b (DDD<SK) 0.009^c (DDD+AAP<SK)
Sözel Akıcılık Testi Toplam	33.19 ± 10.05	32.04 ± 13.31	38.78 ± 14.38	0.036^a 0.019^c (DDD+AAP<SK)
İşitsel Sessiz Üç Harf Toplam	47.22 ± 7.98	44.50 ± 9.78	48.11 ± 7.13	0.173 ^a

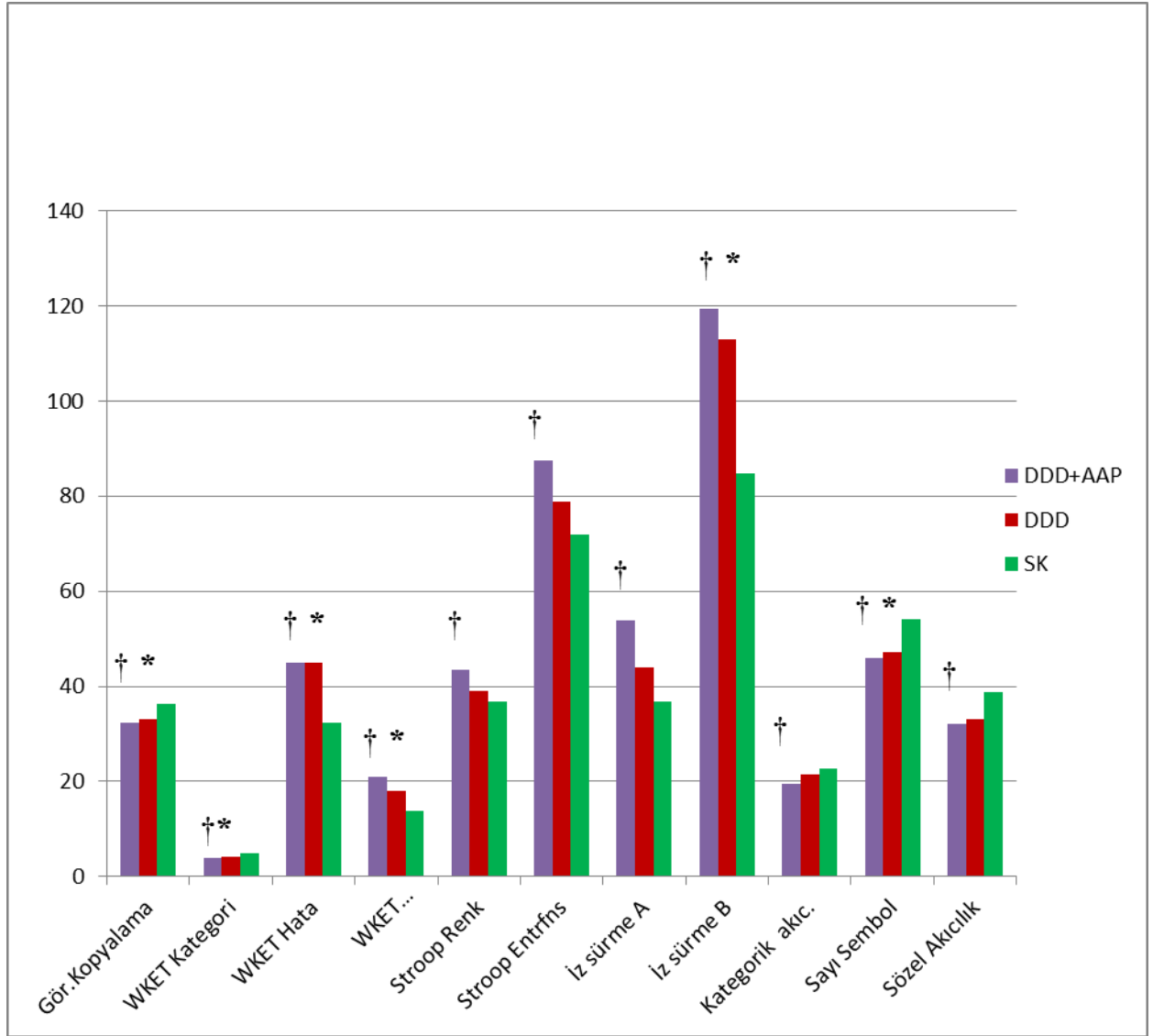
DDD: tek başına duygudurum dengeleyici alan grup; DDD+AAP: atipik antipsikotik ile duygudurum dengeleyici birlikte alan grup SK: sağlıklı kontroller

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında)

b: Mann-Whitney U (DDD ile SK arasında)

c: Mann-Whitney U (DDD+AAP ile SK arasında)



Şekil 4. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nörokognitif testler

DDD: yalnız duygudurumu dengeleyici alan grup ; DDD+AAP: duygudurumu dengeleyiciye ek atipik antipsikotik alan grup; SK: sağlıklı kontroller; Gör. Kopyalama: görsel kopyalama testi anlık; WKET: Wisconsin kart eşleme testi; WKET: Wisconsin kart eşleme testi perseveratif hata yüzdesi

†: DDD+AAP ile SK arasında ($p < 0.05$)

*: DDD ile SK arasında ($p < 0.05$)

4.3.3. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri ile Nörokognitif Testlerin İlişkisi

Hasta grubunun ($s=82$) klinik özellikleri ile her bir nörobilişsel test performansları arasında ilişki olup olmadığına Spearman Korelasyon Testi kullanılarak bakıldı (Tablo 11).

Hastalık süresinin (yıl) Rey işitsel sözel öğrenme testi yanlış pozitifler ve İz sürme B ile pozitif yönde ($p < 0.05$), görsel kopyalama ve görsel kopyalama gecikmiş, sayı dizisi geri testleri ($p < 0.05$) ve sayı sembol testi ile negatif yönde anlamlı ilişkili bulundu ($p: 0.001$).

Ayrıca çalışmaya alındıkları son ilaç stabilizasyon süresi ile Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 1 ve geciktirilmiş öğrenme arasında pozitif yönde korelasyon bulundu ($p<0.05$). Ancak tüm korelasyon katsayıları dikkate alındığında ilişki miktarlarının oldukça zayıf düzeyde olması ve verilerimizin normal dağılıma uymaması nedeniyle bu klinik özelliklerin test performansları üzerindeki etkileri kontrol edilmek üzere yeni bir analize sokulmadı.

Tablo 11. Tüm hastalarda (s:82) Nörokognitif Testler ile Klinik Özellikler Arasındaki Spearman Çoklu Korelasyon Analizleri

	Depresyon sayısı	Toplam epizod sayısı	Hastaneye yatış sayısı	Ötümü süresi (ay)	Hastalık Süresi (yıl)	AAP dozu (klorp) (s=46)	İlaç Stabilitesi (ay)
Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1 Spearman p	0.084 0.491	0.013 0.909	-0.175 0.115	0.009 0.939	-0.042 0.707	0.068 0.671	0.251* 0.036
Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 5 Spearman p	0.013 0.916	0.004 0.970	0.-093 0.404	0.015 0.904	0.014 0.899	-0.005 0.976	0.207 0.086
Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1+5 Spearman p	0.120 0.324	0.115 0.306	-0.121 0.279	0.000 0.995	-0.001 0.993	0.039 0.804	0.197 0.102

Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş Spearman p	0.188 0.119	0.145 0.198	-0.047 0.677	0.078 0.520	0.080 0.473	-0.110 0.488	0.268* 0.025
Rey işitsel sözel öğrenme testi Doğru tanıma Spearman p	0.043 0.721	0.037 0.743	-0.138 0.216	0.136 0.257	-0.138 0.215	-0.010 0.951	0.175 0.146
Rey işitsel sözel öğrenme testi Yanlış pozitifler Spearman p	0.137 0.259	0.077 0.496	-0.136 0.222	-0.024 0.843	0.226* 0.041	0.025 0.871	0.015 0.901
Görsel Kopyalama Spearman p	0.162 0.181	-0.056 0.621	-0.189 0.088	0.011 0.926	-0.265* 0.016	-0.144 0.363	0.124 0.307
Görsel Kopyalama Gecikmiş Spearman p	0.141 0.267	0.049 0.675	-0.106 0.363	-0.048 0.705	-0.231* 0.045	-0.094 0.571	0.015 0.905
WKET Kategori Sayısı Spearman p	0.093 0.448	0.097 0.391	-0.003 0.981	0.076 0.533	-0.014 0.905	0.030 0.851	0.081 0.511
WKET Doğru Sayısı Spearman p	0.058 0.636	-0.013 0.909	-0.046 0.685	0.074 0.545	-0.113 0.316	0.172 0.282	0.045 0.713

WKET Yanlış Sayısı Spearman p	-0.076 0.535	-0.112 0.321	-0.021 0.856	0.029 0.812	0.014 0.901	-0.006 0.969	-0.041 0.740
WKET Persever atif Hata Yüzdesi Spearman p	0.003 0.981	-0.022 0.845	-0.028 0.807	0.039 0.748	-0.061 0.590	0.072 0.657	-0.178 0.142
Sayı Dizisi İleri Spearman p	-0.020 0.867	0.012 0.913	-0.010 0.929	-0.070 0.560	-0.044 0.698	-0.053 0.740	-0.052 0.666
Sayı Dizisi Geri Spearman p	-0.073 0.550	-0.127 0.257	-0.046 0.682	-0.183 0.127	-0.227* 0.040	-0.149 0.346	0.012 0.924
Sayı Dizisi Toplam Spearman p	-0.063 0.603	-0.072 0.521	-0.038 0.732	-0.122 0.310	-0.157 0.158	-0.122 0.442	-0.020 0.871
Stroop Testi Renk Saniye Spearman p	-0.179 0.139	0.007 0.954	-0.017 0.881	-0.049 0.685	0.106 0.341	0.140 0.376	-0.043 0.722
Stroop Testi Kelime Saniye Spearman p	-0.117 0.336	0.002 0.983	-0.083 0.456	0.073 0.543	0.124 0.269	0.013 0.937	-0.058 0.636
Stroop Testi Enterfer ans Spearman p	-0.058 0.634	0.077 0.497	0.009 0.936	0.081 0.503	0.206 0.063	0.191 0.225	-0.151 0.212
İz Sürme A testi Spearman p	-0.064 0.601	-0.012 0.912	-0.076 0.495	-0.051 0.674	0.178 0.110	-0.202 0.200	-0.087 0.476

İz Sürme B testi							
Spearman	-0.071	-0.044	0.042	0.099	0.244*	0.089	0.017
p	0.560	0.697	0.709	0.410	0.027	0.577	0.889
Kategori k							
Akıcılık toplam							
Spearman	0.044	0.022	0.065	0.121	0.036	-0.229	0.210
p	0.716	0.849	0.559	0.314	0.747	0.144	0.080
Sayı Sembol Testi (toplam)							
Spearman	0.073	-0.097	0.068	-0.062	-0.356*	-0.083	0.015
p	0.551	0.391	0.542	0.605	0.001	0.600	0.904
Sözel Akıcılık Testi toplam							
Spearman	0.105	0.174	0.176	0.119	0.041	-0.239	0.049
p	0.388	0.120	0.115	0.324	0.713	0.127	0.687
İşitsel Sessiz Üç Harf toplam							
Spearman	0.167	0.011	0.111	-0.106	-0.161	0.015	0.033
p	0.168	0.925	0.322	0.379	0.150	0.923	0.785

*Birbirleri ile anlamlı düzeyde korelasyon gösteren veriler koyu renkle belirtilmiştir.

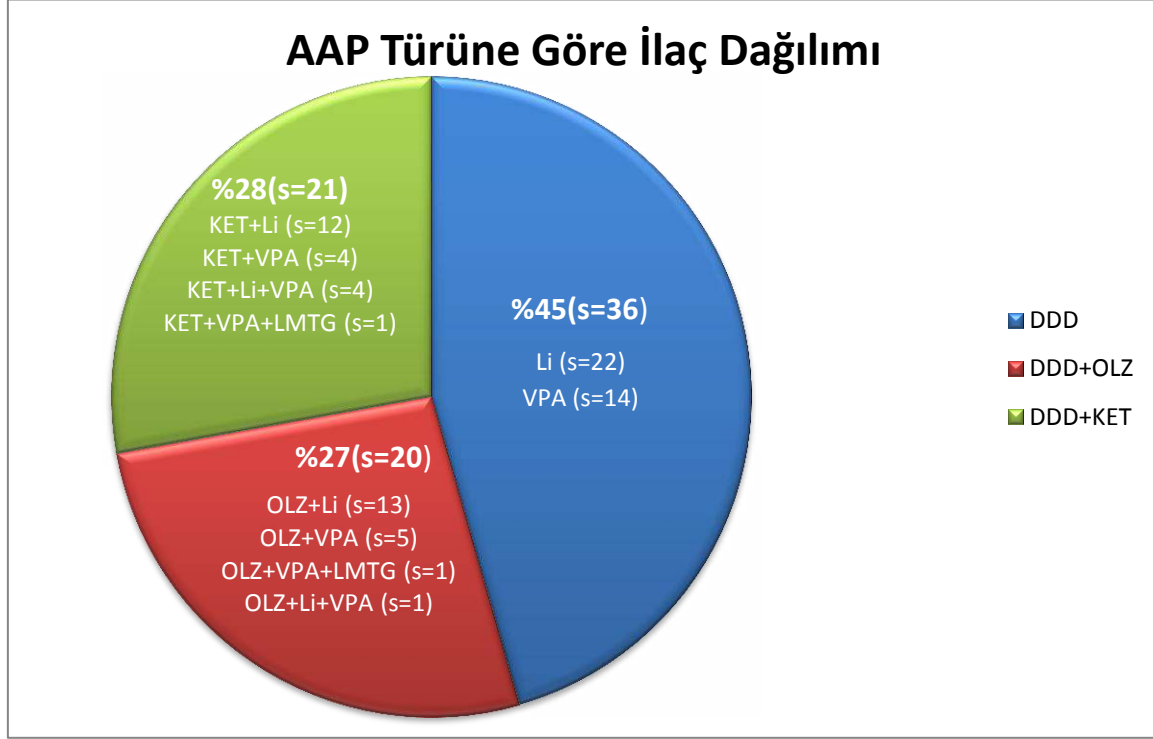
4.4. AAP İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplara İlişkin Bulgular

4.4.1. AAP Türüne Göre Sınıflandırılan Hastaların İlaç Dağılımları

İlaç kullanımına göre hastalar (toplam s=79) tek başına DDD (s=36; %45) alanlar, DDD'ye ek olarak ketiyapin (KET+DDD) (s=22; %28) ve DDD'ye ek olarak olanzapin (OLZ+DDD) (s=21; %27) kullananlar olarak gruplandı (Şekil 5). Ayrıca üç kişi duygudurum dengeleyici ile risperidon ya da aripiprazol kullanmakta idi. Sayılar çok az olduğundan moleküle özgü etkilerin anlaşılabilmesi amaçlı bu analize bu üç hasta dahil edilmedi.

OLZ+DDD tedavisi alan grupta 13 kişi lityum ile, 5 kişi ise valproat ile olanzapin kombinasyonu almakta idi. Bir kişi lityum ve valproat ile birlikte olanzapin alırken, bir kişi valproat ve lamotrijin ile birlikte olanzapin alıyor idi.

KET+DDD tedavisi alan grupta 12 kişi lityum ile, dört kişi valproat ile birlikte ketiyapin kullanmakta idi. Dört kişi lityum ve valproat ile birlikte ketiyapin alırken, bir kişi valproat ve lamotrijin ile ketiyapin kombinasyonu almakta idi.



Şekil 5. AAP ilaç türüne göre sınıflandırılmış hasta grubunun (s=79) ilaç dağılımları

DDD : tek başına duygudurum dengeleyici; DDD+OLZ :duygudurum dengeleyici ile olanzapin birlikte; DDD+KET :duygudurum dengeleyici ile ketiyapin birlikte; KET+Li :ketiyapin ile lityum birlikte; KET+VPA :ketiyapin ile valproat birlikte; KET+Li+VPA :ketiyapin, lityum ve valproat birlikte; KET+VPA+LMTG :ketiyapin, valproat ve lamotrijin birlikte; OLZ+Li :olanzapin ile lityum birlikte; OLZ+VPA :olanzapin ile valproat birlikte; OLZ+VPA+LMTG :olanzapin, valproat ve lamotrijin birlikte; OLZ+Li+VPA :olanzapin, lityum ve valproat birlikte

4.4.2. Hasta Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Demografik Özellikleri

Tek başına DDD, KET+DDD, OLZ+DDD alan hasta grupları ve SK grupları arasında yaş ve eğitim yılı açısından anlamlı fark bulunmadı. Gruplar cinsiyet açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri

	DDD (s:36)	OLZ+DDD (s:20)	KET+DDD (s:21)	SK (s:55)	p
Yaş (Yıl) (Ort±SS)	39.28 ± 10.82	36.25 ± 12.13	33.71 ± 9.56	37.25 ± 12.02	0.35 ^a
Eğitim (Yıl) (Ort±SS)	12.05 ± 2.79	11.52 ± 2.79	11.95 ± 3.29	12.02 ± 3.79	0.84 ^a
Cinsiyet (s) (%)	E: 13 (%36.1) K: 23 (%63.9)	E: 10 (%50.0) K: 10 (%50.0)	E: 6 (%28.6) K: 15 (%71.4)	E: 21 (%38.2) K: 34 (%61.8)	0.56 ^b

DDD: tek başına duygudurum dengeleyici alan grup; OLZ+DDD: duygudurum dengeleyici ile olanzapin birlikte alan grup; KET+DDD: duygudurum dengeleyici ile ketiyapin birlikte alan grup; SK: sağlıklı kontroller

S: Sayı; Ort: Ortalama; SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis testi

b: Ki-kare testi

4.4.3. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

Hasta grupları arasında hastalık yılı ve ötimi süresi açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Tek başına DDD alan grubun, OLZ+DDD grubuna göre daha uzun süredir ötimide ($z: -2.34$; $p: 0.019$) ve hasta ($z:-2.48$; $p:0.013$), aynı şekilde KET+DDD alan gruba göre de daha uzun süredir ötimide ($z:-2.74$; $p:0.006$) ve hasta ($z:-2.77$; $p:0.006$) oldukları görüldü. Ayrıca DDD+KET alan grup klorpromazin eşdeğer dozu açısından DDD+OLZ alan gruba göre daha yüksek idi (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta gruplarının klinik özellikleri

	DDD (s:36) (Ort±SS)	OLZ+DDD (s:20) (Ort±SS)	KET+DDD (s:21) (Ort±SS)	p
Yaşam boyu depresif epizod sayısı	2.30 ± 2.38	1.12 ± 1.71	1.85 ± 1.46	0.09 ^a
Hastalığın başlangıç yaşı	25.47 ± 8.96	27.60 ± 12.19	25.90 ± 9.64	0.97 ^a
Toplam epizod sayısı	5.53 ± 4.40	4.05 ± 2.80	5.09 ± 3,13	0.37 ^a

Hastaneye yatış sayısı	1.22 ± 1.46	1.35 ± 1.50	1.24 ± 1.41	0.91 ^a
HAMD-17	1.47 ± 1.52	1.50 ± 1.82	1.50 ± 1.29	0.93 ^a
YMÖ	0.81 ± 1.23	0.61 ± 1.46	0.28 ± 0.67	0.25 ^a
Ötmi süresi (ay)	33.97 ± 25.32	17.94 ± 10.38	14.79 ± 11.64	0.006^a 0.019^c DDD>OLZ+DDD 0.006^d DDD>KET+DDD
Hastalık süresi (yıl)	13.80 ± 8.11	8.65 ± 8.36	7.80 ± 4.43	0.006^a 0.013^c DDD>OLZ+DDD 0.006^d DDD>KET+DDD
İlaç Kullanım süresi (ay)	56.10 ± 37.69	49.22 ± 40.63	44.00 ± 42.29	0.43 ^a
Psikoz varlığı (s) (%)	23 (%63.9)	14 (%70.0)	14 (%66.7)	0.90 ^b
AAP dozu (klorpromazin eşdeğeri)	-	150.00±88.18	348.36±296.76	0.008^e KET+DDD>OLZ+DDD

DDD: tek başına duygudurum dengeleyici alan grup; OLZ+DDD: duygudurum dengeleyici ile olanzapin birlikte alan grup; KET+DDD: duygudurum dengeleyici ile ketiyapin birlikte alan grup; SK: sağlıklı kontroller

S: sayı; Ort.: Ortalama; SS:Standart Sapma

HDÖ-17: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği 17 maddelik,

YMÖ: Young Mani Ölçeği

a: Kruskal-Wallis testi (tüm gruplar arasında arasında)

b: Ki-kare testi (tüm gruplar arasında)

c: Mann-Whitney U testi (DDD ile OLZ+DDD arasında)

d: Mann-Whitney U testi (DDD ile KET+DDD arasında)

e: Mann-Whitney U testi (OLZ+DDD ile KET+DDD arasında)

4.4.4 Nörokognitif Test Sonuçları

4.4.4.1. Gruplararası Karşılaştırma Sonuçları

DDD, OLZ+DDD, KET+DDD grupları ve SK grubunun nörobilişsel test puanları karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Görsel kopyalama anlık, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, İz sürme testi A formu saniye ve B

formu saniye, Kategorik akıcılık testi toplam değerleri açısından gruplararası anlamlı fark saptandı.

4.4.4.2. Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar

DDD alan grup ile SK arasında yapılan ikili analizlerde Görsel Kopyalama anlık, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, İz sürme testi B formu saniye değerlerinde sağlıklı kontrollerin anlamlı düzeyde yüksek performans sergilediği görüldü.

DDD alan grup ile KET+DDD alan grup arasında yapılan ikili analizlerde Kategorik akıcılık testi toplam değeri bakımından KET+DDD alan grup anlamlı düzeyde düşük performans sergiledi.

OLZ+DDD alan grup ile SK arasında yapılan ikili analizlerde Görsel Kopyalama anlık, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, İz sürme testi A ve B formu saniye değerleri bakımından sağlıklı kontrollerin anlamlı düzeyde yüksek performans sergilediği görüldü.

OLZ+DDD alan grup ile KET+DDD alan grup arasında yapılan ikili analizlerde İz sürme testi A formu toplam saniye açısından KET+DDD alan grubun anlamlı düzeyde yüksek performans sergilediği saptandı.

KET+DDD alan grup ile SK arasında yapılan ikili analizlerde Kategorik akıcılık testi toplam değeri açısından sağlıklı grubun anlamlı düzeyde yüksek performans sergilediği görüldü. (Tablo 14).

Tablo 14. Nörokognitif Testi Sonuçları

	DDD (s:36) (Ort±SS)	OLZ+DDD (s:20) (Ort±SS)	KET+DDD (s:21) (Ort±SS)	SK (s:55) (Ort±SS)	p
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	8.11 ± 2.04	7.30 ± 1.59	7.67 ± 2.03	7.55 ± 2.1	0.36 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 5	12.50 ± 1.70	12.45 ± 1.90	12.67 ± 2.22	13.09 ± 2.23	0.15 ^a

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e toplam	54.22 ±8.35	52.30 ± 7.80	54.62 ± 9.43	55.16 ±9.64	0.53 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Geciktirilmiş	11.17 ±2.80	10.45 ± 3.07	11.14 ± 3.24	11.82 ±3.12	0.25 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Doğru Tanıma	13.25 ±1.80	13.35 ± 1.72	13.52 ± 2.11	13.65 ±2.06	0.30 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Yanlış Pozitifler	1.11 ± 1.70	1.40 ± 2.23	0.57 ± 0.93	0.56 ± 1.07	0.14 ^a
Görsel Kopyalama Anlık	33.19 ±6.34	32.20 ±6.70	33.29 ± 7.98	36.28 ±4.80	0.022^a 0.013^b DDD<SK 0.008^c OLZ+DDD<SK
Görsel Kopyalama Geciktirilmiş	29.82 ±7.98	30.00 ±9.27	31.42 ±10.08	33.47 ±6.28	0.17 ^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	4.11 ± 1.95	3.37 ± 2.36	4.38 ± 1.94	4.85 ± 1.76	0.040^a 0.038^b DDD<SK 0.011^c OLZ+DDD<SK
Wisconsin Kart Eşleme Testi Doğru Sayısı	73.61 ±13.98	68.11 ± 18.10	76.00 ±15.14	70.66 ±10.16	0.137 ^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Yanlış Sayısı	44.89 ±21,51	50.26 ± 27.11	39.05 ±21.96	32.45 ± 22.31	0.011^a 0.006^b DDD>SK 0.011^c OLZ+DDD>SK

Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata Yüzdesi	18.08 ±8.53	21.84 ± 15.24	18.10 ±10.22	13.90 ±7.70	0.024^a 0.011^b DDD>SK 0.027^c OLZ+DDD>SK
Sayı Dizisi İleri	7.30 ± 2.37	6.70 ± 2.32	6.90 ± 2.21	6.40 ± 2.29	0.330 ^a
Sayı Dizisi Geri	6.41 ± 2.05	6.70 ± 2.00	6.81 ± 2.36	6.32 ± 2.12	0.759 ^a
Sayı Dizisi Toplam	13.72 ±4.04	13.40 ± 3.80	13.71 ± 4.22	12.74 ±4.04	0.590 ^a
Stroop Testi Renk Saniye	38.97 ±9.92	41.80 ± 9.76	44.20 ± 15.05	36.73 ±5.15	0.100 ^a
Stroop Testi Kelime Saniye	30.36 ±8.15	31.00 ± 6.36	32.09 ± 8.47	29.80 ±7.55	0.610 ^a
Stroop Testi Enterferans	78.72 ±23.49	81.55 ± 23.22	89.38 ± 42.18	71.93 ± 27.88	0.096 ^a
İz Sürme testi A formu (saniye)	43.92 ± 18.72	58.75 ± 31.13	46.19 ± 26.75	36.84 ± 11.80	0.005^a <0.001^c OLZ+DDD>SK 0.049^d OLZ+DDD> KET+DDD
İz Sürme testi B formu (saniye)	112.86 ± 54.95	115.20 ± 58.83	108.57 ± 71.44	84.76 ± 33.61	0.038^a 0.012^b DDD>SK 0.015^c OLZ+DDD>SK
Kategorik Akıcılık Toplam	21.39 ±3.94	20.50 ±5.40	18.95 ± 4.32	22.74 ±5.04	0.008^a 0.049^e KET+DDD< DDD 0.001^f KET+DDD<SK

Sayı Sembol Testi Toplam	47.19 ± 14.61	44.95 ± 14.19	48.86 ± 16.08	54.22 ± 13.95	0.054 ^a
Sözel Akıcılık Testi Toplam	33.19 ± 10.05	35.10 ± 13.35	31.71 ± 12.91	38.78 ± 14.38	0.096 ^a
İşitsel Sessiz Üç Harf Testi Toplam	47.22 ± 7.98	45.15 ± 8.26	43.66 ± 10.87	48.11 ± 7.13	0.281 ^a

DDD: tek başına duygudurum dengeleyici alan grup; OLZ+DDD: duygudurum dengeleyici ile olanzapin birlikte alan grup; KET+DDD: duygudurum dengeleyici ile ketiyapin birlikte alan grup; SK: sağlıklı kontroller

S: Sayı, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında)

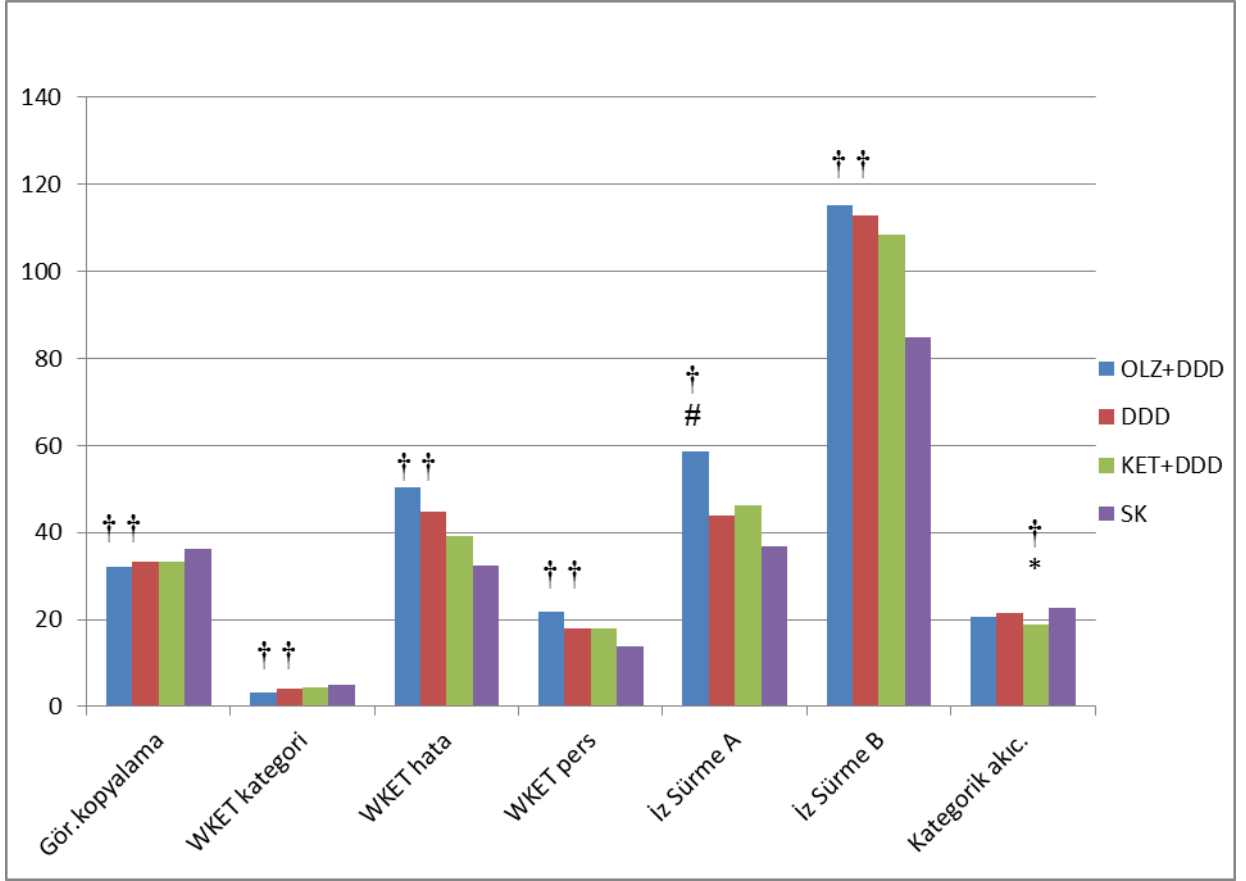
b: Mann-Whitney U (DDD ile SK arasında)

c: Mann-Whitney U (OLZ+DDD ile SK arasında)

d: Mann-Whitney U (OLZ+DDD ile KET + DDD arasında)

e: Mann-Whitney U (KET+DDD ile DDD arasında)

f: Mann-Whitney U (KET+DDD ile SK arasında)



Şekil 6. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nörokognitif testler

DDD: tek başına duygudurum dengeleyici alan grup; OLZ+DDD: duygudurum dengeleyici ile olanzapin birlikte alan grup; KET+DDD: duygudurum dengeleyici ile ketiyapin birlikte alan grup; SK: sağlıklı kontrolller
 WKET pers: wisconsin kart eşleme testi perseveratif hata yüzdesi; Kat.akıc.: kategorik akıcılık testi toplam;
 Gör. kopyalama: görsel kopyalama

†:SK'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.005$)

#:KET+DDD'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.005$)

*: DDD'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.005$)

4.5. DDD İlaç Türüne Göre Sınıflandırılan Gruplara İlişkin Bulgular

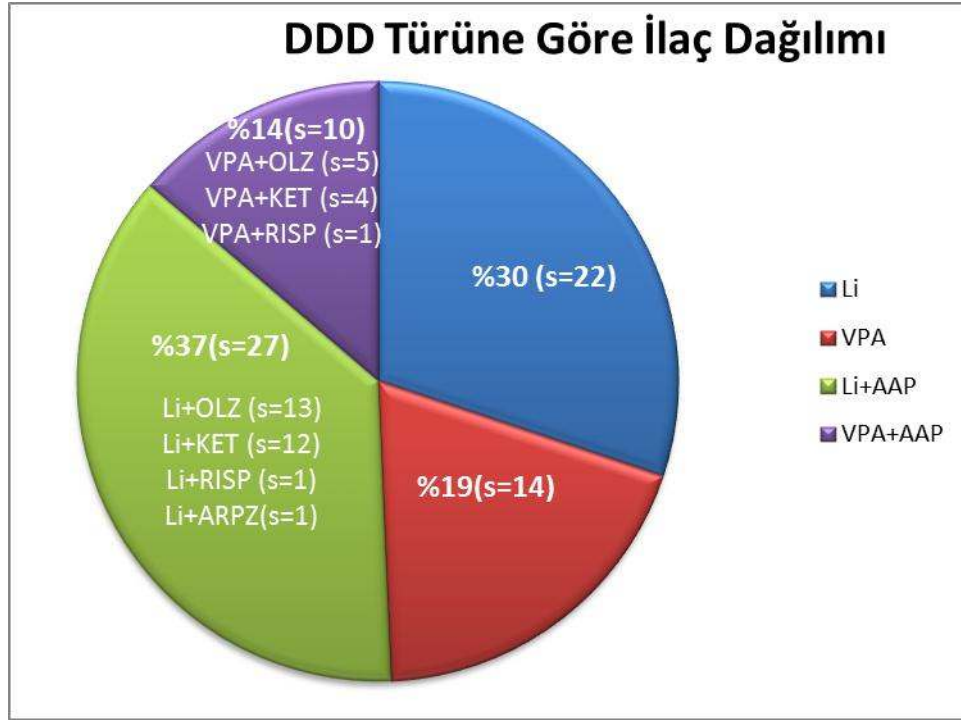
4.5.1. DDD Türüne Göre Sınıflandırılan Hastaların İlaç Dağılımları

Duygudurum dengeleyici ilaç kullanımına göre hastalar (toplam $s=73$) tek başına lityum (Li) (%30; $s=22$), tek başına valproat (VPA) (%19; $s=14$), lityuma ek atipik antipsikotik (Li+AAP) (%37; $s=27$), valproata ek atipik antipsikotik (VPA+AAP) (%14; $s=10$) kullananlar olarak gruplandırılmıştır. Birarada ilaç kullanan grupta yalnızca bir DDD ve bir AAP

olmasına özen gösterilmiş, bu nedenle birden fazla DDD ya da AAP kullanımı olan dokuz hasta analize dahil edilmemiştir.

Li+AAP alan grupta 13 kişi olanzapin ile, 12 kişi ketiyapin ile, bir kişi risperidon ile bir kişi aripiprazol ile lityum kullanmakta idi.

VPA+AAP alan grupta beş kişi olanzapin ile, dört kişi ketiyapin ile, bir kişi risperidon ile valproat kullanmakta idi.



Şekil 7. DDD ilaç türüne göre sınıflandırılan grupların (s=73) ilaç dağılımları

Li :tek başına lityum; VPA :tek başına valproat; Li+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte; VPA+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte; Li+KET :lityum ile ketiyapin birlikte; Li+OLZ :lityum ile olanzapin birlikte ; Li+RISP :lityum ile risperidon birlikte; Li+ARPZ :lityum ile aripiprazol birlikte; VPA+OLZ :valproat ile olanzapin birlikte; VPA+KET :valproat ile ketiyapin birlikte; VPA+RISP :valproat ile risperidon birlikte

4.5.2. Hasta Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Demografik Özellikleri

Yapılan analizlerde eğitim yılı açısından anlamlı fark bulunmadı ancak yaş açısından anlamlı fark var idi ($p < 0.05$). VPA+AAP alan grubun yaş ortalaması SK grubundan ($z: -2.24$; $p: 0.025$), Li alan gruptan ($z: -3.68$; $p < 0.001$) ve Li+AAP alan gruptan ($z: -2.91$; $p: 0.004$) daha düşük idi. Ayrıca VPA alan grubun yaş ortalaması Li alan gruptan daha düşük idi ($z: -2.66$;

p:0.008). Gruplar cinsiyet açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri

	Li (s:22)	VPA (s:14)	Li+AAP (s:27)	VPA+AAP (s:10)	SK (s:55)	P
Yaş (Yıl) (Ort±SS)	42.86 ± 9.66	33.64±10.41	38.51 ± 10.86	28.10 ± 4.98	37.25 ± 12.02	0.004^a 0.025^b 0.008^c p<0.001^d 0.004^e
Eğitim (Yıl) (Ort±SS)	11.64 ± 2.59	12.71 ± 3.05	11.46 ± 3.65	11.80 ± 2.29	12.02 ± 3.79	0.645 ^a
Cinsiyet (s) (%)	E:7 (%31.8) K:15(%68.2)	E:6 (%42.9) K:8 (%57.1)	E:11 (%40.7) K:16 (%59.3)	E:5 (%50) K:5 (%50)	E:21(%38.2) K:34(%61.8)	0.89 ^f

Li :tek başına lityum; VPA :tek başına valproat; Li+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte;

VPA+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte SK: sağlıklı kontroller

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)

b: Mann-Whitney U (VPA+AAP ile SK arasında)

c: Mann-Whitney U (Li ile VPA arasında)

d: Mann-Whitney U (Li ile VPA+AAP arasında)

e: Mann-Whitney U (Li+AAP ile VPA+AAP arasında)

f: Ki-kare testi (tüm gruplar arasında)

4.5.3. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

Hasta grupları arasında hastalığın başlangıç yaşı ($p<0.001$), hastalık yılı ve ötimi süresi açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Li kullanan grubun VPA ($z:-2.033$; $p:0.042$) ve VPA+AAP alan gruplara göre ($z:-2.65$; $p:0.008$); aynı şekilde Li+AAP alan grubun da VPA ($z:-3.09$; $p:0.002$) ve VPA+AAP alan gruplarına göre ($z:-3.54$; $p<0.001$) hastalanma yaşı daha geç idi. Li alan grup Li+AAP ($z:-2.56$; $p:0.10$) ve VPA+AAP alan gruba göre ($z:-2.05$; $p:0.040$) daha uzun süredir ötimide idi. Li+AAP alan grubun Li alan ($z:-3.67$; $p<0.001$) ve VPA alan gruplara göre ($z:-2.55$; $p:0.011$) daha kısa süredir hasta olduğu belirlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

	Li (s:22) (Ort±SS)	VPA (s:14) (Ort±SS)	Li+AAP (s:27) (Ort±SS)	VPA+AAP (s:10) (Ort±SS)	p
Yaşam boyu depresif epizod sayısı	1.82 ± 1.70	2.92 ± 3.01	1.17 ± 1.23	1.40 ± 1.64	0.223 ^a
Hastalığın başlangıç yaşı	27.36 ± 7.73	22.50 ± 10.19	31.92 ± 10.43	19.5 ± 4.93	p <0.001^a 0.042^b Li> VPA 0.008^c Li>VPA+AAP 0.002^d Li+AAP> VPA p <0.001^e Li+AAP> VPA+AAP
Toplam epizod sayısı	5.41 ± 4.66	5.71 ± 4.14	3.89 ± 2.79	5.20 ± 2.48	0.229 ^a
Hastaneye yatış sayısı	1.41 ± 1.68	0.93 ± 0.99	1.07 ± 1.21	2.0 ± 1.63	0.334 ^a
HAMD-17	1.37 ± 1.53	1.61 ± 1.56	1.42 ± 1.28	1.50 ± 1.60	0.962 ^a
YMÖ	0.63 ± 1.12	1.08 ± 1.38	0.50 ± 0.78	0.87 ± 2.10	0.638 ^a
Ötisi süresi (ay)	37.28 ± 27.69	29.0 ± 21.46	18.96 ± 12.74	15.62 ± 7.96	0.049^a 0.010^f Li>Li+AAP 0.040^c Li> VPA+AAP
Hastalık süresi (yıl)	15.50 ± 8.94	11.14 ± 5.95	6.59 ± 5.95	8.60 ± 4.48	0.001^a p<0.001^f Li>Li+AAP 0.011^d VPA >Li+AAP
İlaç Kullanım süresi(ay)	58.44 ± 40.57	52.58 ± 34.33	35.95 ± 35.43	32 ± 24.17	0.119 ^a
Psikoz varlığı (s) (%)	15 (%68.2)	8 (%57.1)	19 (%70.4)	6 (%60)	0.82 ^g

Li :tek başına lityum; VPA :tek başına valproat; Li+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte;

VPA+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte SK: sağlıklı kontroller

S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma

- a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında fark)
- b: Mann-Whitney U (Li ile VPA arasında)
- c: Mann-Whitney U (Li ile VPA+AAP arasında)
- d: Mann-Whitney U (Li+AAP ile VPA arasında)
- e: Mann-Whitney U (Li+AAP ile VPA+AAP arasında)
- f: Mann-Whitney U (Li ile Li+AAP arasında)
- g: Ki-kare testi (tüm gruplar arasında)

4.5.4. Nörokognitif Test Sonuçları

4.5.4.1. Gruplararası Karşılaştırma Sonuçları

Li, VPA, Li+AAP, VPA+AAP alan gruplar ve SK grubunun nörobilişsel test puanları karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Görsel kopyalama, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, Stroop testi enterferans, İz sürme testi A ve B formu saniye, Kategorik akıcılık testi toplam, Sayı Sembol testi toplam, Sözel akıcılık testi toplam, İşitsel Sessiz Üç Harf testi toplam değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı.

4.5.4.2. Gruplar arası İkili Karşılaştırmalar

Li alan gruba yapılan ikili analizlerde Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, Stroop testi enterferans süresi, İz sürme testi A ve B formu saniye, Sayı sembol testi toplam değerlerinde sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde düşük performans sergilediği görüldü. Ayrıca Li alan grubun İşitsel Sessiz Üç Harf testi toplam puanları *VPA alan gruptan* anlamlı düzeyde düşük idi (Tablo 17).

Li+AAP alan grup Görsel Kopyalama testi, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi, Stroop testi enterferans, İz sürme testi A formu saniye, Sayı sembol testi toplam, Sözel akıcılık testi toplam değerleri açısından yalnızca *SK grubundan* düşük performans sergilerken; Kategorik akıcılık testi toplam puanında *Li alan grup*, *VPA+AAP alan grup* ve *SK grubundan* anlamlı düzeyde düşük idi. İşitsel Sessiz Üç Harf testi performansı açısından ise *VPA alan grup* ve *SK grubundan* anlamlı düzeyde düşük idi (Tablo 17).

VPA alan grubun Görsel kopyalama anlık testinden aldığı puan *SK grubundan* anlamlı düzeyde düşük idi (Tablo 17).

VPA+AAP alan grup yalnızca İz Sürme Testi A formu saniye açısından *SK grubundan* anlamlı düzeyde düşük performans sergiledi (Tablo 17).

Tablo 17. Nörokognitif Test Sonuçları

	Li (s:22) (Ort±SS)	VPA (s:14) (Ort±SS)	Li+AAP (s:27) (Ort±SS)	VPA+AAP (s:10) (Ort±SS)	SK (s:55) (Ort±SS)	p
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	8.05 ± 2.40	8.21 ± 1.37	7.15 ± 2.12	7.50 ± 1.58	7.55 ± 2.1	0.344 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 5	12.68 ± 1.78	12.21 ± 1.58	12.44 ± 2.56	12.30 ± 1.567	13.09 ± 2.23	0.177 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e toplam	54.18 ± 9.24	54.29 ± 7.03	51.81 ± 10.70	54.40 ± 6.62	55.16 ± 9.64	0.664 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Geciktirilmiş	11.45 ± 2.92	10.71 ± 2.64	10.52 ± 3.33	10.70 ± 2.83	11.82 ± 3.12	0.272 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Doğru Tanıma	13.27 ± 1.69	13.21 ± 2.01	13.07 ± 2.480	13.80 ± 1.4	13.65 ± 2.06	0.434 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Yanlış Pozitifler	0.77 ± 1.19	1.64 ± 2.17	0.89 ± 1.28	1.10 ± 2.84	0.56 ± 1.07	0.119 ^a

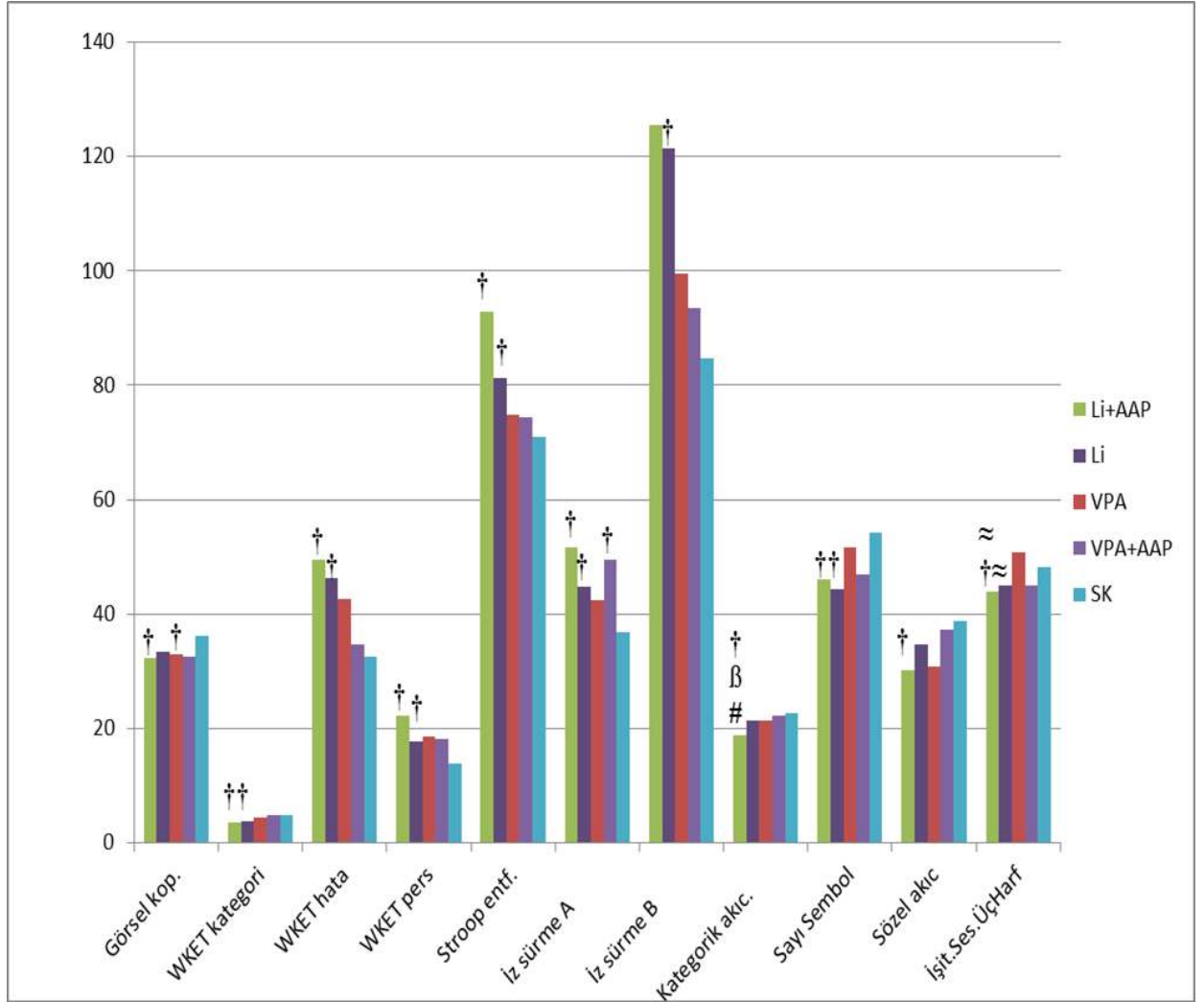
Görsel Kopyalama Anlık	33.41 ± 6.34	32.86 ± 6.56	32.22 ± 7.21	32.50 ± 6.69	36.28 ± 4.80	0.035^a 0.037^b VPA<SK 0.013^c Li+AAP <SK
Görsel Kopyalama Geciktirilmiş	29.25 ± 7.27	30.69 ± 9.18	29.23 ± 9.96	32.22 ± 8.21	33.47 ± 6.28	0.197
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	3.86 ± 2.10	4.50 ± 1.69	3.48 ± 2.15	4.89 ± 2.08	4.85 ± 1.76	0.020^a 0.002^c Li+AAP <SK 0.033^d Li<SK
Wisconsin Kart Eşleme Testi Doğru Sayısı	73.32 ± 14.52	74.07 ± 13.59	71.56 ± 16.54	74.67 ± 20.90	70.66 ± 10.16	0.559 ^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Yanlış Sayısı	46.36 ± 21.33	42.57 ± 22.38	49.41 ± 21.23	34.78 ± 27.49	32.45 ± 22.31	0.007^a 0.002^c Li+AAP >SK 0.012^d Li>SK
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata Yüzdesi	17.77 ± 8.40	18.57 ± 9.03	22.26 ± 12.19	18.22 ± 19.78	13.90 ± 7.7	0.005^a 0.001^c Li+AAP >SK 0.033^d Li>SK
Sayı Dizisi İleri	7.04 ± 1.81	7.71 ± 3.1	6.44 ± 2.57	6.80 ± 2.09	6.40 ± 2.29	0.462 ^a
Sayı Dizisi Geri	6.50 ± 2.17	6.28 ± 1.9	6.63 ± 2.20	6.20 ± 1.81	6.32 ± 2.12	0.97 ^a

Sayı Dizisi Toplam	13.54 ± 3.65	14.00 ± 4.74	13.07 ± 4.55	13.00 ± 2.79	12.74 ± 4.04	0.825 ^a
Stroop Testi Renk Saniye	39.23 ± 8.77	38.57 ± 11.85	43.66 ± 13.94	42.70 ± 11.88	36.73 ± 5.15	0.178 ^a
Stroop Testi Kelime Saniye	31.36 ± 8.22	28.78 ± 8.08	31.96 ± 7.99	30.80 ± 5.69	29.80 ± 7.55	0.499 ^a
Stroop Testi Enterferans	81.23 ± 22.38	74.78 ± 25.49	92.96 ± 37.60	74.30 ± 18.61	71.93 ± 27.88	0.042^a 0.038^d Li>SK 0.005^c Li+AAP >SK
İz Sürme testi A formu (saniye)	44.86 ± 16.63	42.43 ± 22.19	51.59 ± 27.22	49.60 ± 17.20	36.84 ± 11.8	0.30^a 0.027^d Li>SK 0.021^c Li+AAP >SK 0.011^e VPA+A AP>SK
İz Sürme testi B formu (saniye)	121.41 ± 58.09	99.43 ± 48.60	125.41 ± 80.73	93.50 ± 34.59	84.76 ± 33.61	0.05^a 0.005^d Li>SK

Kategorik Akıcılık Toplam	21.45 ± 3.23	21.28 ± 4.98	18.77 ± 4.57	22.30 ± 5.43	22.74 ± 5.04	0.007 ^a <0.001 ^c SK>Li+ AAP 0.020 ^f Li>Li+A AP 0.040 ^g VPA+A AP> Li+AAP
Sayı Sembol Testi Toplam	44.41 ± 12.68	51.57 ± 16.77	46.15 ± 14.42	46.90 ± 12	54.22 ± 13.95	0.044 ^a 0.010 ^d Li<SK 0.023 ^c Li+AAP <SK
Sözel Akıcılık Testi Toplam	34.64 ± 9.41	30.92 ± 10.95	30.15 ± 15.18	37.30 ± 9.94	38.78 ± 14.38	0.044 ^a 0.009 ^c Li+AAP <SK
İşitsel Sessiz Üç Harf Testi Toplam	44.90 ± 7.70	50.85 ± 7.24	43.96 ± 8.64	44.90 ± 13.39	48.11 ± 7.13	0.048 ^a 0.033 ^g VPA>Li 0.017 ⁱ VPA>Li +AAP 0.030 ^c SK>Li+ AAP

Li :tek başına lityum; VPA :tek başına valproat; Li+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte;
VPA+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte SK: sağlıklı kontroller
S:Sayı, Ort.: Ortalama, SS:Standart Sapma
a: Kruskal-Wallis (tüm gruplar arasında)
b: Mann-Whitney U (VPA ile SK arasında)

- c: Mann-Whitney U (Li+AAP ile SK arasında)
d: Mann-Whitney U (Li ile SK arasında)
e: Mann-Whitney U (VPA+AAP ile SK arasında)
f: Mann-Whitney U (Li ile Li+AAP arasında)
g: Mann-Whitney U (VPA ile Li+AAP arasında)
h: Mann-Whitney U (VPA ile Li arasında)
i: Mann-Whitney U (VPA ile Li+AAP arasında)



Şekil.8 Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan nörokognitif testler

Li :tek başına lityum; VPA :tek başına valproat; Li+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte;
VPA+AAP :lityum ve atipik antipsikotik birlikte SK: sağlıklı kontrolller

†: SK'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.005)

β: Li alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.005)

#: VPA+AAP alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.005)

≈: VPA alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.005)

5. TARTIŞMA

DDD ile birlikte atipik antipsikotik kullanımına karşı tek başına DDD kullanan bipolar bozukluk tanılı ötimik hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak nörobilişsel işlevlerin incelendiği bu çalışmada her iki hasta grubunun da yürütücü işlevler, görsel bellek, dikkat ve işlem hızını ölçen testlerde sağlıklı kontrollere göre belirgin ölçüde işlev bozukluğu sergilediği saptandı. Karşılaştırılan gruplar arasında en kötü performansı DDD+AAP alan grup gösterirken bunu sırasıyla tek başına DDD alan grup ve SK grubu izledi. Ancak iki hasta grubu arasında performans açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmadı. Ayrıca DDD+AAP alan grup DDD alan gruba göre daha fazla bilişsel alanda bozulma gösterdi.

Literatürde BB tanılı ötimik hastalarda DDD alan grup ile DDD+AAP alan grupları karşılaştıran tek araştırma [1] vardır. Bu çalışmada tek başına DDD alan, Risperidon+DDD alan ve KET+DDD alan olmak üzere üç hasta ve sağlıklı kontrol grupları yürütücü işlevler (dikkat kaydırma, işleyen bellek, inhibisyon) ve sözel bellek açısından karşılaştırılmıştır. Risperidon+DDD alan grup ölçülen her iki alanda da diğer gruplara göre anlamlı düzeyde, yalnız DDD alan grup da sağlıklılara göre sözel öğrenme alanında kötü performans sergilerken KET+DDD alan grup ölçülen tüm alanlarda sağlıklılardan anlamlı bir farklılık göstermemiştir [1]. Bu nedenle yazarlar ketiyapın kullanımını bilişsel işlevler açısından olumsuz bir etki ile ilişkilendirmemişlerdir [1]. Bizim çalışmamızda sözel öğrenme ve işleyen bellek işlevleri açısından gruplar arası fark gözlenmezken dikkat kaydırma (adı geçen makalede iki farklı test ile ölçülmüş olup biz bunlardan yalnızca sözel akıcılık testini uyguladık) ve inhibisyon işlevleri açısından DDD+AAP alan grup yalnızca SK'den kötü performans sergilemiştir. Bizim çalışmamızda AAP alan hastalardan yalnızca üç kişinin risperidon kullanıyor olması diğer AAP'lerin ketiyapın veya olanzapinden oluşuyor olması DDD+AAP alan grubun DDD alan gruptan da anlamlı düzeyde düşük performans göstermesini engellemiş olabilir. Öte yandan, tek başına DDD kullanmakta olan grup kombinasyon kullanan gruba göre daha uzun süredir hasta, buna karşın daha uzun süredir ve tek başına aynı ilaçla ötimik kalabilmiş hastalardan oluşmaktadır. Bir diğer deyişle bu grup hastalık gidişi ve sonlanışı açısından diğerlerine göre daha olumlu bir özellik sergilemektedir. Bu grupta DDD+AAP kullanan gruba göre daha az sayıda nörobilişsel alanda bozulma ortaya çıkmış olması, bozulma görülen ortak alanlarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış olsa da daha iyi bir performans olması tek başına ilaç kullanmaktan çok hastalık gidişindeki

olumlu özelliklerden kaynaklanıyor olabilir. Tersinden bakıldığında, kombinasyon kullanan grup klinik açıdan daha olumsuz özellikte olmakla birlikte tek başına ilaç kullanan gruba göre anlamlılığa ulaşmayan şiddette bozulma sergilemektedir. Bu da belki ilaçların koruyucu etkisiyle ortaya çıkmış olabilir. Ya da daha kısa süredir hasta olmayla ilişkili olabilir. Ancak, yakın tarihli bir çalışmada [133] hastalık süresinin belli alanlarda ölçülmüş nörobilişsel işlevler üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Farklı bir çalışmada AAP kullanan BB tanılı ötimik hastalar AAP kullanmayan hastalara göre psikomotor işlevler, sözel akıcılık (semantik akıcılık), sözel öğrenme, bellek ve tanıma, yürütücü işlevler ve dikkat performansları açısından anlamlı düzeyde düşük puanlar almışlardır [9]. Bu çalışmadaki hasta gruplarının antidepresan ve benzodiazepin gibi ilaçları da kullanıyor olmasının grupların ilaç kullanımı bakımından heterojenitesini arttırdığını ve test sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz.

DDD+AAP alan grup DDD alan gruptan hiçbir nörokognitif test açısından anlamlı düzeyde kötü performans göstermemekle birlikte her iki grup da SK ile kıyaslandığında DDD+AAP alan grup daha fazla bilişsel alanda bozulma sergilediğini belirtmiştik. DDD+AAP alan grup DDD alan gruptan farklı olarak psikomotor hız ve işlem hızı, sözel akıcılık, semantik akıcılık ve tepki ketleme işlevleri açısından da sağlıklı kontrollerden kötü performans gösterdi. Bora ve arkadaşları tarafından BB'deki bilişsel endofenotip adaylarının araştırıldığı metaanalizde antipsikotik ilaç kullanımının psikomotor hızda bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [69]. Psikomotor yavaşlığın ise işlem hızı ve dikkat gibi bilişsel işlevleri dolaylı yoldan etkiliyor olabileceği belirtilmiştir [69]. Şizofreni hastalarıyla yapılan bazı araştırmalarda atipik antipsikotik ilaç kullanımının dikkat, sözel bellek, yürütücü ve psikomotor işlevlerdeki iyileşme ile ilişkili bulunmuştur [134, 135, 136]. Bu bulgular AAP kullanımının psikotik bozukluklarda farklı etkileri olabileceğini düşündürmektedir [9]. Aynı yayında, bilişsel performans ve prefrontal dopamin salınımı ile ilgili 'ters U şekli' modelinden bahsedilmektedir [9]. Buna göre dopamin düzeyinin çok yüksek ya da çok düşük olması yürütücü işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak bazal dopamin düzeyine bağlı olarak kullanılan bir ilaç bozucu veya iyileştirici etkiye sebep olabilmektedir. BB tanılı ötimik hastalarda hiperdopaminerjik durumun şizofrenideki gibi olmayabileceği varsayımından hareketle AAP'lerin BB olan hastalarda dopamin işleyişini düşürebileceği ve bu durumun bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [9].

BB tanılı 33 çocuk/ergen hasta ile yapılan araştırmada atipik antipsikotik ile sözel akıcılık ve görsel tarama işlevleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [137]. Farklı çalışmalarda yapılan ileri analizlerde antipsikotik kullanımının tepki ketleme [9, 10] işleyen bellek [75] ve sözel öğrenme [9, 78] işlevlerinde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu üç bilişsel alandan tepki ketleme işlevindeki bozulma bizim bulgularımızla tutarlılık göstermektedir. Çalışmamızda sözel bellek testlerinde üç grup arasında anlamlı bir fark elde edilmezken görsel bellek testinde hasta grupları sağlıklılıklardan daha kötü performans sergiledi. Bazı metaanalizlerde ötimik hastalarda sözel öğrenme/bellek işlevlerinin yüksek etki düzeyine sahip olduğu bildirilse [4, 68] de BB tanılı ötimik hastalarda sözel öğrenmeye ilişkin etki düzeyinin bu denli yüksek olmadığını gösteren yakın tarihli bir metaanaliz çalışması da bulunmaktadır [70]. Benzer biçimde Bora ve arkadaşlarının yayınladığı BB tanılı ötimik hastalardaki nörobilişsel işlev kayıplarının değerlendirildiği metaanalizde özellikle sözel öğrenme ve sözel yakın bellekle ilgili olarak yayın yanlılığı puanının yüksek olduğu, bu puan açısından istatistiksel düzeltme yapıldıktan sonra sözel bellek işlev bozukluğuna ilişkin büyük etki gücünün azalarak orta etki gücüne indiği gösterilmiştir [69]. Ayrıca hasta ve sağlıklı olarak iki grubu karşılaştırdığımızda sözel öğrenmede ve bellekte gruplar arası anlamlı fark bulduk. Hipotezlerimiz dışında bir bilgi olduğu için bulgularda yer vermedik.

Literatürde sözel olmayan bellekte de bozulmalar olduğunu gösteren [138, 139] bazı çalışmalar mevcuttur. Ötimik hastaların sağlıklılarla karşılaştırıldığı bir araştırmada bizimkine benzer biçimde görsel belleği ölçen testte hastaların kısa süreli hatırlamada düşük performans sergilediği bildirilmiştir [138]. Yazarlar bu durumun bilgiyi kodlama ve organize etmedeki bozulmadan kaynaklanabileceği üzerinde durmuşlardır. Bir diğer olasılık da hastalardaki artmış dürtüselliğin görsel testlerde şekli analiz etmek yerine bir an önce çizmeye odaklanmalarından kaynaklanıyor olabileceğidir [138].

Atipik Antipsikotik türüne göre sınıflandırılan gruplar

Bu gruplandırmayı farklı atipik antipsikotik ilaç gruplarının nörobilişsel işlevler üzerindeki etkisini görmek amacıyla oluşturduk. Literatürde bu üç ilaç grubu ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırarak BB tanılı ötimik hastalarda bilişsel işlevlere etkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Analizlerimiz sonucu elde ettiğimiz bulgulardan bazıları dikkat çekiciydi.

Bunlardan ilki DDD alan ve DDD+OLZ alan gruplar görsel bellek ve yürütücü işlevler açısından sağlıklı kontrollerden kötü performans sergilerken DDD+KET alan grubun bu alanlarda sağlıklı kontrollerle benzer performans göstermesi idi. Kozicky ve ark. [1] ötimik hastalarda DDD'ye risperidon eklenmesinin yürütücü işlevler ve sözel bellekte bozulmayla ilişkili olabileceğini, benzer etkinin DDD'ye ketiyapın eklendiği durumlarda ortaya çıkmadığını göstermişlerdir. Bulguları çalışmamızdaki ketiyapın alan grubun sağlıklı kontrollere yürütücü işlevler açısından benzer özellikte olması bulgusuyla uyumludur.

Velligan ve arkadaşlarının ketiyapın ve haloperidol kullanımını yürütücü işlevler, bellek ve dikkat açısından karşılaştırdığı 58 şizofreni tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada ketiyapının bu bilişsel alanlarda pozitif etkileri olduğunu bildirmişlerdir [140]. BB tanılı ötimik hastalarda olanzapın, ketiyapın ve risperidon kullanımının bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada [5] ketiyapın alan grubun sözel bellek açısından olanzapın ve risperidon alan gruplara göre daha iyi performans sergilediği görülmüştür. Ancak psikotik belirti gösterme açısından istatistiksel olarak kontrol edildiğinde bu fark kaybolmuştur [5]. Bizim çalışmamızda psikotik belirti açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur, bulgularımızı psikoz varlığı ya da yokluğu ile açıklamak olası değildir. BB tanılı ergen hastalarla yapılan bir çalışmada ise ketiyapın kullanan hastalar bilgi işleme hızı ve bellek açısından sağlıklılar ile benzer performans göstermişlerdir [141]. Fakat Harvey ve arkadaşlarının çift kör randomize çalışmasında ketiyapın kullanımının daha hızlı bilişsel yan etki ve somnolans ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [107]. Ancak çalışmanın yapıldığı süreç göz önünde bulundurulursa bu bulgular akut etkiler olabilir ve genellemek mümkün değildir. Şizofreni tanısı olan hastalarla yapılan çalışmalarda ketiyapının bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkisi molekülün dopamin D2 reseptörlerine gevşek bağlanması ve hızlı ayrılmasıyla ilişkilendirilmiştir [142].

Çalışmamızda DDD+KET alan grup semantik akıcılık ve işlem hızını ölçen Kategorik Akıcılık testi açısından DDD+ OLZ alan gruba benzer, ancak sağlıklı kontroller ve tek başına DDD alan gruptan daha kötü performans sergilemiştir. Çalışmamızda DDD+KET grubunun klorpromazine eşdeğer ilaç dozu DDD+OLZ grubunkine göre anlamlı düzeyde yüksek olmakla birlikte ilaç dozu ile hiçbir test arasında her iki AAP grubu bir aradayken ya da tek tek bakıldığında ilişki bulunmadı.

Farklı ilaç alan hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında nörobilişsel işlevler açısından kategorik akıcılık testi hariç farklılığın anlamlı çıktığı tüm testlerde en kötü performans

DDD+OLZ grubuna ait idi. Yakın tarihli bir gözden geçirme makalesinde (2014) şizofreni hastalarında ketiyapın kullanımının olanzapın kullanımından daha fazla nörobilişsel düzelmeyle ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma olduğu belirtilmiştir [142]. Bizim çalışmamızda AAP kullanımının herhangi bir nörobilişsel işlevde düzelmeyle ilişkili olmamakla beraber DDD'ye ek olarak ketiyapın kullanımı DDD'ye olarak olanzapın kullanımına göre daha az bilişsel alanda bozulma ile ilişkili bulundu. Torrent ve ark.'nın çalışmasında [5] olduğu gibi bizim bulgularımızda da olanzapın alan grupta yürütücü işlevler açısından sağlıklılara göre bozulma saptandı. Aynı çalışmada antipsikotik ilaç kullanan tüm gruplar kategorik akıcılık testi açısından sağlıklılardan kötü performans sergilemişlerdir. Oysa çalışmamızda yalnızca DDD+KET alan grup bu testte kötü performans sergiledi. Bizim ilaç gruplarımız bu çalışmadaki gruplardan daha homojendir. Heterojenitenin Torrent ve arkadaşlarının araştırmasında [5] karıştırıcı etken oluşturuyor olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızın bir diğer hipotezi DDD alan grubun sağlıklı kontrollerden daha kötü performans sergileyeceği idi. Bu hasta grubu beklendiği gibi sağlıklılara göre görsel bellek, dikkat ve işlem hızı ile yürütücü işlevleri açısından anlamlı düzeyde düşük performans sergiledi. Benzer biçimde Mur ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları boylamsal çalışmada da lityum monoterapisi alan hastaların sağlıklı kontrollere göre dikkat ve işlem hızı ile yürütücü işlevler açısından daha kötü performans sergilediği bulunmuştur [64]. Aynı çalışmada görsel bellek testi de uygulanmış ancak bizim bulgularımızdan farklı olarak bu alanda sağlıklılara benzer sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Bizim bulgularımızla paralel olarak geçmiş araştırmalarda DDD kullanımının dikkat [78], bellek [143] ve psikomotor hızda [143, 144] bozulma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Şentürk ve arkadaşları (2007) lityum veya valproat kullanan hastaları yürütücü işlevler, sözel bellek, işleyen bellek ve psikomotor hız açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında. her iki hasta grubunun da yalnızca yakın sözel bellek açısından sağlıklılardan kötü performans sergilediğini göstermişlerdir [8]. Bu çalışmanın tersine bizim tek başına DDD alan grupta saptadığımız ve diğer çalışmaya göre daha yaygın alandaki (görsel bellek, dikkat ve işlem hızı ile yürütücü işlevler) bozulma bulgusu bizim çalışmamızdaki örneklemin Şentürk ve ark. çalışmasına göre daha büyük olması ile ilişkili olabilir. Buna karşın diğer çalışmanın tersine sözel bellek alanında tek başına DDD alan hastalarımızın sağlıklı gönüllülerle benzer performans sergilemiş olmaları iki çalışmada sözel

belleği ölçmekte farklı testler kullanılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yanısıra lityum kullanımının sözel bellekteki bozulmayla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar kesitsel nitelikte olup [8,143,145] hiçbir tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştıran desen kullanılarak yapılmamıştır. Yani lityum ve sözel bellek bozukluğu arasındaki neden sonuç çok güvenilir olmayabilir. Ayrıca, sözel bellek işlev bozukluğunun orta etki gücüne sahip olduğuna ilişkin metaanaliz verisi [69] her çalışmada hasta grubunda sözel bellekle ilgili işlev bozukluğunun bulunamayacağını, ve bizim çalışmamızda da neden bulamadığımızı kısmen açıklar niteliktedir. Şentürk çalışmasında da her iki ilaç grubunda bulunan sağlıklılara göre düşük sözel bellek işlevi bulgusunun etki büyüklüğü istatistiksel anlamlılığa karşın oldukça düşüktür (0.14).

Çalışmamızda tek başına DDD alan hastaların SK'lerden anlamlı düzeyde düşük performans sergilediği bilişsel alanlar BB tanıli ötimik hastalarda sıkça bildirilen [4, 68, 69] işlev bozukluklarına paraleldir. Bu nedenle işlev kayıplarının ilaçtan mı yoksa hastalığın kendi bozucu etkisinden mi kaynaklandığını belirtmek oldukça güç görünmektedir. İlaç öncesi ve sonrasını karşılaştıran araştırmalar yapılması bu konuda aydınlatıcı veriler sunacaktır.

Duygudurum Dengeleyici türüne göre sınıflandırılan gruplar

Bipolar bozukluk tanıli hastalarla lityum veya valproat tekli kullanımının bilişsel işlevler ile ilişkisini karşılaştıran çalışmalar olmakla birlikte [8, 146] ek olarak atipik antipsikotik ile birlikteli kullanımının bilişsel işlevlere etkilerini karşılaştıran bir araştırma yapılmamıştır. Bu açıdan yaptığımız ilaç sınıflandırmamız önem taşımaktadır.

Gruplararası fark çıkan testlerde hasta gruplarını SK ile kıyasladığımızda en fazla bilişsel alanda bozulma sergileyen grup Li+AAP alan, ikincisi ise tek başına Li alan grup idi. VPA alan grup yalnızca görsel bellek açısından VPA+AAP alan grup ise yalnızca işlem hızı açısından SK'lerden kötü performans sergiledi. VPA alan ve VPA+AAP alan gruplardaki hasta sayılarının Li alan ve Li+AAP alan hasta gruplarının sayılarından az olmasının ve yaşça daha genç olmalarının sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca Li alan ve Li+AAP alan hasta gruplarının VPA alan ve VPA+AAP alan hasta gruplarına göre hastalanma yaşları daha geç başlangıçlı idi. Martinez ve arkadaşlarının [2] çalışmasında BB

için geç başlangıçlı hastalık yaşına sahip olmanın psikomotor hız ve yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim bulgularımızın da hastalık başlangıç yaşından etkilenmiş olabileceğini düşünüyoruz. Tek başına Li alan grup yürütücü işlevler, tepki ketleme, işlem hızı ve dikkat alanlarında SK'den daha kötü performans sergilerken Li+AAP alan grup bu alanlara ek olarak sözel akıcılık, semantik akıcılık, kısa süreli bellek ve işleyen bellek açısından da SK'den kötü idi. Ayrıca Li+AAP alan grup semantik akıcılık ve işlem hızını değerlendiren kategorik akıcılık testi açısından tek başına Li alan grup, VPA+AAP alan hasta gruplarına ve sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans sergiledi. Literatürde lityum kullanımının bellek [143], psikomotor hız [143, 144] ve dikkatte [143] bozulma ve mental yavaşlama [7] ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu bulgular bizimkilerle örtüşmektedir. Ancak farklı çalışmalarda lityumun uzun süreli tedavide bilişsel işlevleri olumsuz etkilemediği bildirilmiştir [147, 148]. Mur ve arkadaşlarının çalışmasında tek başına lityum kullanan ötimik durumdaki bipolar bozukluk hastalarının iki yıllık sürede dikkat, işlem hızı ve yürütücü işlevlerinde bozulma olduğu, ancak bu bozulmanın ilerleme göstermediği saptanmıştır [64]. Bizim çalışmamızdakine benzer biçimde geçmiş birçok araştırmadan farklı olarak bu çalışmada da hastaların sözel bellek işlevinde bozulma gözlenmemiştir [64]. Bulgular ölçülen nörobilişsel işlevlerin klinik özellikler ya da farmakoterapiden etkilenmediği biçiminde yorumlanmıştır.

Diğer önemli bir bulgu ise Li alan grup ile VPA alan grubun yalnızca bir testte aralarında anlamlı düzeyde fark çıkması idi. Li alan grup kısa süreli bellek ve işleyen bellek işlevlerini ölçen İşitsel Üçlü Sessiz Harf testinde daha düşük performans sergiledi. Bu iki ilaç grubunu sözel bellek ve yürütücü işlevler açısından karşılaştıran Şentürk ve arkadaşları her iki ilaç grubunu kullanan hastaların bilişsel performanslarının benzer olduğunu ancak iki grubun da sağlıklılıklardan sözel bellek açısından kötü performans sergilediğini bildirmişlerdir [8]. Bu araştırmada uygulanan testlerin kısıtlı sayıda olması bizim bulduğumuz sonuca ulaşmamalarında etkin olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda VPA alan grupta kişi sayısının oldukça düşük olmasının da sonuçlarımızı etkilemiş olabileceğini göz önünde bulundurmalıyız.

Valproat kullanımının bilişsel işlevlere etkisi ile ilgili kısıtlı sayıda literatür olmakla beraber yürütücü işlevler [146] ve sözel bellek [8] açısından sağlıklılıklardan daha kötü performans sergilediği bildirilmiştir. Biz ise yalnızca görsel bellek işlevini ölçen görsel

kopyalama testinde sağlıklılarından kötü performans sergilediğini bulduk. Veriler alasındaki farklılıklar çalışılan grupların heterojenitesi ve kullanılan testler arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmanın belli kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemli kısıtlılıklarından biri istediğimiz sayıda tek başında DDD kullanan hastaya ulaşılammış olmasıdır. Ayrıca katılımcılara testler öncesi zeka ölçümü yapılmaması ve hastalık öykülerinin geçmişe dönük olarak alınmış olması idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamız ilaç kullanım grupları bakımından geçmişte yapılan benzer çalışmalara göre mümkün olduğunca homojen ve yüksek sayıda kişi sayısı ile yapılmış bir çalışmadır. Bu açıdan sonuçlarımız diğer çalışmalardan daha güvenilir görünmektedir. Çalışmamızın en önemli bulgusu DDD'ye ek olarak atipik antipsikotik kullanımının tek başına DDD kullanımından daha fazla sayıda bilişsel alanda bozulmaya neden olduğunu göstermesidir. DDD'ye ek olarak AAP kullanan grupla tek başına DDD kullanan grupların her ikisinde de bozulmuş olan nörobilişsel alanlardaki bozulmanın şiddeti istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla birlikte kombinasyon grubunun tek başında DDD kullanan gruba göre daha kötü performans sergilediği saptanmıştır.

Her iki ilaç grubunda da ortaya çıkan yürütücü işlevler, bellek ve dikkat ile ilgili bozulmaların hastalığın kendi bozucu etkisinden mi yoksa ilaç kullanıyor olmakla mı ilgili olduğunu söylemek güç görünmektedir. Bu noktada daha fazla kişi sayılarıyla ve atipik antipsikotiklerin tek ilaç olarak kullanıldığı hasta gruplarıyla yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar bize antipsikotik kullanımının etkileri açısından daha fazla bilgi verecektir.

Antipsikotik alan grupları kendi içinde gruplandırılarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığımızda ketiyapin kullanan hastaların yalnızca semantik akıcılık ve işlem hızı alanında; olanzapin kullanan hastaların ise bellek, yürütücü işlevler ve psikomotor hız gibi daha yaygın alanda bozulma sergilediklerini saptadık. Literatürle uyumlu bu verinin daha fazla sayıda ve ileriye dönük desende gerçekleştirilecek çalışmalarla sınanması gerekmektedir.

Ayrıca tek başına lityum kullanımı ve ek olarak atipik antipsikotik ile kullanımının valproatın tek ve birarada kullanımından daha fazla bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu gördük. Literatürde de tartışmalı olan ve bu iki duygudurum dengeleyicinin de tek başına kullanımda nörobilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileriye dönük desenli çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Kozicky JM, Torres JJ, Bond DJ, Lam RW ve ark. Comparison of neuropsychological effects of adjunctive risperidone or quetiapine in euthymic patients with bipolar I disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2012, 27:91–99
- [2] Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-270.
- [3] Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand. Suppl.* 2007; 116 (Suppl.434): 17–26.
- [4] Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U ve ark. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93:105–115.
- [5] Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Amann B ve ark. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry* 52 (2011) 613–622
- [6] Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F, (Ed.) İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu, 1. Baskı, Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010.
- [7] Videira Dias V, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA ve ark. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012: 1–17.
- [8] Şentürk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S ve ark. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disorders* 2007; 9 (Suppl. 1): 136–144.
- [9] Jamrozinski K, Gruber O, Kemmer C, Falkai P ve ark. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 365–374.
- [10] Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M ve ark. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 479–494.
- [11] Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E ve ark. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128: 149–162.

- [12] American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Press 2000.
- [13] Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA ve ark. Development of lifetime comorbidity in the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011 January ; 68(1): 90–100.
- [14] Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler R ve ark. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011 March ; 68(3): 241–251
- [15] Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P ve ark. Cross-National Associations Between Gender and Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(7):785-795
- [16] Craddock N, Sklar P . Genetics of bipolar disorder. Lancet 2013; 381: 1654–62
- [17] Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. J Med Genet 1999; 36: 585–94.
- [18] Arısoy Ö, Oral ET. Bipolar bozuklukla ilgili genetik araştırmalar: Bir gözden geçirme. Turk Psikiyatri Dergisi 2009; 20(3): 282-293
- [19] Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK ve ark. Neuroprogression in bipolar disorder. Bipolar Disorders 2012; 14:356.
- [20] Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 2007; 103, 29–42.
- [21] Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM . The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Molecular Psychiatry 2005; 10, 105–116.
- [22] Langan C, McDonald C . Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. Molecular Psychiatry 2009; 14, 833–846
- [23] Phillips ML, Ladouceur CD & Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Mol Psychiatry, (2008). 13(9), 829, 833-857.
- [24] Wessa M, Kanske P, Linke J. Bipolar disorder: A neural network perspective on a disorder of emotion and motivation. Restorative Neurology and Neuroscience 2014 ; 32, 51-62
- [25] Keener MT & Phillips ML. Neuroimaging in bipolar disorder: A critical review of current findings. Curr Psychiatry Rep (2007); 9(6), 512-520.

- [26] Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL ve ark. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disorders* 2012; 14:313.
- [27] Kurtz MM & Gerraty RT . A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, (2009); 23(5), 551-562.
- [28] Wessa M, Linke J. Emotional processing in bipolar disorder: Behavioural and neuroimaging findings. *Int Rev Psychiatry*, (2009); 21(4), 357-367.
- [29] Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L ve ark. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 58 (9), 713–723.
- [30] Kalmar JH, Wang F, Spencer L, Edmiston E ve ark. Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2009; 15, 476–481.
- [31] Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP ve ark. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011; 13: 396–405.
- [32] D'Esposito M1, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D ve ark. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cognitive Brain Research* 1998; 7, 1–13.
- [33] Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2001; 49, 741–752.
- [34] Gogtay N, Ordonez A, Herman DH, Hayashi KM. Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2007; 48, 852–862.
- [35] Bechara A, Damasio H. Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 2000; 10, 295–307.
- [36] Pantelis C1, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ ve ark. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361, 281–288.
- [37] Chen CH, Suckling J, Ooi C, Jacob R ve ark. Longitudinal fMRI study of the manic and euthymic states of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2010; 12, 344–347
- [38] Devinsky O, Morrell MJ. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118, 279–306.

- [39] Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67:1097-1105.
- [40] Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013; 37, 418–435
- [41] Koo MS, Levitt JJ, Salisbury DF, Nakamura M ve ark. A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65, 746–760.
- [42] Drevets WC, Price JL ve ark. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386, 824–827.
- [43] Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, Wilson T ve ark. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162 (9), 1706–1712.
- [44] Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden C. Bipolar depression: overview and commentary. *Harvard Review of Psychiatry* 2010; 18, 143–157.
- [45] Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Bench C, ve ark. Functional mapping of brain areas implicated in auditory–verbal memory function. *Brain* 1993; 116, 1–20.
- [46] Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J ve ark. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2007; 62(8): 894–900.
- [47] George N, Dolan RJ ve ark. Contrast polarity and face recognition in the human fusiform gyrus. *Nature Neuroscience* 1999; 2(6): 574–580.
- [48] Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB ve ark. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37, 287–295.
- [49] Bitter SM, Mills NP, Adler CM, Strakowski SM ve ark. Progression of amygdala volumetric abnormalities in adolescents after their first manic episode. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011; 50, 1017–1026.
- [50] Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Weber K ve ark. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2011; 26(12), 1309–1318.

- [51] Yücel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K ve ark. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: longitudinal MRI study. *Psychopharmacology* 2007; 195, 357–367.
- [52] Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Nazarian B ve ark. Remission from mania is associated with a decrease in amygdala activation during motor response inhibition. *Bipolar Disorders* 2009; 530–538.
- [53] Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, Ebersson S ve ark. Striatopallidal regulation of affect in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2006; 91, 235–242.
- [54] Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990. pp. 101–136.
- [55] Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. pp. 911–920.
- [56] Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, ve ark. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*. 1994;35:121–7.
- [57] Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000; 48:486–504.
- [58] Garlow S. Musselman D. Nemeroff C. The neurochemistry of mood disorders. In: Charney DS, Nester EJ, Bunney BS, editors. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press; 1999. pp. 348–364.
- [59] Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. 2008 Nov;18(11):787-93
- [60] Yatham LN, Torres JJ, Malhi GS, Frangou S ve ark. The International Society for Bipolar Disorders–Battery for Assessment of Neurocognition ISBD-BANC. *Bipolar Disorders* 2010; 12: 351–363.
- [61] Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Ann Rev Psychol*. 2002;53:401-433.
- [62] Akdede BB, Atbaşoğlu EC. Şizofreni ve bilişsel işlevler. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (Ed), *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*, Ankara 2007, s.236-249.

- [63] Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C ve ark. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* 2004; 6: 224–232.
- [64] Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J ve ark. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr. Scand.* 2008; 118,373–381.
- [65] Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175:246–251.
- [66] El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR ve ark. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3:79–87.
- [67] Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180:313-319.
- [68] Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38: 771-785.
- [69] Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009 Feb;113(1-2):1-20
- [70] Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders* 2011;13:334–342.
- [71] Clark L, Sahakian BJ. Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience* -2008; Vol 10 . No. 2
- [72] Atagün Mİ, Balaban ÖD, Altınbaş K, Yeşilyurt S. İki uçlu bozuklukta bilişsel işlev bozukluklarının klinik belirleyicileri ve bilişsel ara fenotipler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010;23:265-274
- [73] Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J ve ark. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2003;2(3): 136–146.
- [74] Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord.* 2001;62:77–91

- [75] Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Rayment V ve ark. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history and duration of illness on IO and memory in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64, 86–93.
- [76] van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46:525–531.
- [77] Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF ve ark. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56:560-569.
- [78] Savitz, J, Solms, M, & Ramesar, R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord*, (2005). , 216-235.
- [79] Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med* 2001; 31:915–922.
- [80] Singh MK, Chang KD, Mazaika P ve ark. Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 15–24.
- [81] Dickstein DP, Finger EC, Skup M, Pine DS ve ark. Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar Disord* 2010; 12: 707–719.
- [82] Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Nazarian B ve ark. Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 2009; 173: 45–51.
- [83] Costafreda SG, Fu CH, Picchioni M, Touloupoulou T ve ark. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 18.
- [84] Gruber SA, Rogowska J, Holcomb P, Soraci S ve ark. Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study. *Neuroimage*. 2002;16:349-360.
- [85] Alda M, Hajek T, Calkin C & O'Donovan C. Treatment of bipolar disorder: New perspectives. *Annals of Medicine*. 2009; 41: 186_196
- [86] Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 2006 Apr;8(2):103-16.
- [87] Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J ve ark. Neurocognition in bipolar disorders—A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology* 626 (2010) 87–96

- [88] Vieta E. The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:414–415.
- [89] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A ve ark. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders* 2013; 15: 1–44
- [90] Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE ve ark. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:268–275.
- [91] Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988; 8, 207–212
- [92] Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA ve ark. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:699–705.
- [93] Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM ve ark. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:7–16.
- [94] Germaná C, Kempton MJ, Sarnicola A, Christodoulou T ve ark. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010 Dec;122(6):481-7
- [95] Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM ve ark. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disorders* 2012; 14: 375–410
- [96] Galassi R, Morreale A, Lorusso P, Procaccianti G ve ark. Carbamazepine and phenytoin. Comparison of cognitive effects in epileptic patients during monotherapy and withdrawal. *Archives Neurol* 1988;45:892–894
- [97] Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed* 2006;23:8.
- [98] Manji HK, Duman RS. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 5–49.
- [99] Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S ve ark. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol. Psychiatry* 2006; 11, 1116–1125.

- [100] Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 1:S60-5
- [101] Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, Goodwin FK ve ark. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2004;65, 1483–1490
- [102] Kaye NS, Graham J, Roberts J, Thompson T ve ark. Effect of open-label lamotrigine as monotherapy and adjunctive therapy on the self-assessed cognitive function scores of patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 27, 387–391.
- [103] Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Sánchez-Moreno J ve ark. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26, 178–181.
- [104] Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:190–205.
- [105] Taylor MJ, Goodwin GM. Long-term prophylaxis in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2006;20:303–310.
- [106] Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A ve ark. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2008; 109, 149–156
- [107] Harvey PD, Hassman H, Mao L, Gharabawi GM ve ark. Cognitive functioning and acute sedative effects of risperidone and quetiapine in patients with stable bipolar I disorder: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68, 1186–1194
- [108] Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA ve ark. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013 Nov 1;170(11):1249-62.
- [109] Frye MA, Ha K, Kanba S, Kato T ve ark. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011 Oct;72(10):1295-310
- [110] Alda M, Yatham LN. Is monotherapy as good as polypharmacy in long-term treatment of bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 2009;54:719–725.
- [111] Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. SSRIs and cognitive performance in a working sample. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:561–572.
- [112] Siepmann M, Grossmann J, Muck-Weymann M, Kirch W. Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2003;168:293–298.

- [113] First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). American Psychiatric Press 1997. Washington D.C.
- [114] Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12: 233–236.
- [115] Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry, 1978. 133: p. 429-435.
- [116] Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 13: 107-114.
- [117] Williams JB. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry, 1988. 45: p. 742-747
- [118] Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar H ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)' nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P (Psikiyatri, Psikoloji,Psikofarmakoloji) Dergisi 1996; 4: 251–9.
- [119] Rey A (1958) L'examen clinique en psychologie. Paris: Presse Universitaire de France.
- [120] Açıkgoz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi, Ankara. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 1995.
- [121] Wechsler D, Stone CD. Wechsler Memory Scale Manual. New York, 1945.
- [122] Wechsler D. Wechsler Memory Scale Revised Manual. San Antonio,TX: Psychological Corp/ Harcourt Brace Co, 1987.
- [123] Heaton R . The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources (1981), Odesa, FL.
- [124] Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, Ankara, Dizayn Ofset Yayıncılık 2004; s:13-20.
- [125] Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-N Pavlovic D, Mitchell PB ve ark. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. Bipolar Disorders 2007; 9: 114–125.
- [126] Golden CJ. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. Wood Dale Ill: Stoelting Co., 1978.

- [127] Karakaş S, Erdoğan E, Ulusoy İY, Sak L ve ark. Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlilik. Klinik Psikiyatri Dergisi, 1999. 2: p. 75-88.
- [128] Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. New York: Oxford University Press, 1998.
- [129] Benton AL, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City: University of Iowa, 1976.
- [130] Umaç, A., Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi, İstanbul. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 1997.
- [131] Peterson MJ (1959) Shortterm retention of individual verbal items. J Exp Psychology, 58: 193–198.
- [132] Anıl EA, Kıvırcık BB, Batur S, Kabakçı E ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol 2003; 17: 159–169.
- [133] Strejilevich AS, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: A comparison to test models of cognitive evolution. J Affect Disord. 2013 Sep 25;150(3):1188-91
- [134] Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. Schizophr Res 2001;48:17-28.
- [135] Keefe RS, Sweeney JA, Gu H et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. Am J Psychiatry 2007;164:1061-1071.
- [136]. Lee SM, Chou YH, Li MH, Wan FJ, Yen MH. Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naïve schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:1101-1107.
- [137] Bearden CE, Glahn DC, Caetano S, Olvera RL ve ark. Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. Bipolar Disord 2007; 9 (Suppl. 1): 145–159

- [138] Deckersbach T, Mcmurrich S, Ogutha J, Savage CR ve ark. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychological Medicine*, 2004, 34, 823–832.
- [139] Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med*. 2000 Sep;30 (5):1025-36.
- [140] Velligan DI, Newcomer J, Pultz J ve ark. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 2002;53:239-48.
- [141] Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry* 2009, 9:4
- [142] Soeiro-De-Souza MG, Dias VV, Missio G ve ark. Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: From neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders (Review) *Experimental and therapeutic Medicine* 9: 643-652, 2015.
- [143] Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practise. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 167–171.
- [144] Nemeroff CB. An ever-increasing pharmacopoeia for the management of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl.): 19–25.
- [145] Pachet, A.K., Wisniewski, A.M., 2003. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 170, 225–234
- [146] Goswami U, Gulrajani C, Moore PB et al. Neurocognitive decline in bipolar mood disorder: role of mood stabilizers. *J Psychopharmacol* 2002; 16 (Suppl.): A45
- [147] Engelsmann F, Ghadirian AM, Grof P. Lithium treatment and memory assessment: methodology. *Neuropsychobiology* 1992; 26: 113–119.
- [148] Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000; 60: 147–157.

EK-1

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/14-03	Tarih:28.04.2011
	Prof.Dr.Ayşegül ÖZERDEM'in sorumlusu olduğu "İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunda Beyin Osilatuar Aktivitesi, Yapısal Görüntüleme ve Nörobilişsel İşlevler " 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 Etik Kurullar Yönetmeliği , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

BİPOLAR BOZUKLUK KLİNİSYEN BİLGİ FORMU

Olgunun Adı - Soyadı: _____ Olgunun Yaşı: _____ Cinsiyeti: K ☐ E ☐

Olgunun Adresi (Şehir): _____ Ev/İş Tel: _____ Cep Tel: _____

Görüşmenin Yapıldığı Tarih: _____ Görüşmecinin Adı: _____

Çalışmaya Katılan Birinci Derece Akrabasının Adı- Soyadı: _____ Yaşı: _____

(Anne ☐ Baba ☐ Kardeş ☐ Çocuk ☐)

DSM-IV Tanısı: Bipolar I _____ Bipolar II _____

Şimdiki Epizodun Türü: Mani ☐ Hipomani ☐ Depresyon ☐ Karma ☐ Ötimi ☐Psikotik Özellik Var ☐ Yok ☐

Şimdiki Epizodun Süresi (hafta): _____

Ötimik Durumun Süresi (hafta): _____

İlaçsız ise İlaçsız Geçen Süre (hafta): _____

Bir Önceki Epizodun Başlangıç ve Bitiş Tarihi: _____ / _____

Hastalığın Başlama Yaşı: _____ İlk epizod türü: Mani ☐ Hipomani ☐ Karma ☐ Depresyon ☐

İlk Manik Epizod Yaşı: _____ İlk Depresif Epizod Yaşı: _____

Hastalığın Başlangıcından İtibaren Hasta Olunan Toplam Süre (ay): _____

Toplam Manik /Hipomanik Epizod Sayısı: _____ Toplam Depresif Epizod Sayısı: _____

Şimdi kullandığı ilaçlar: _____

İlaçlar (doz, başlama tarihi, kullanılan süre, başlama sebebi, etki)

Geçmişte kullandığı ilaçlar:

İlaçlar (doz, başlama tarihi, kullanılan süre, başlama sebebi, etki)

Öyküde Lityum Kullanımı Var ☐ Yok ☐ (Varsa süresi, tarihi, dozu)

Yeterli ilaç tedavisi sayısı (antidepresanlar, antipsikotikler, duygudurum dengeleyiciler; çalışma öncesi; etkin dozda ve >6 aydan uzun süre)

Geçmişte Psikiyatri Servisine Yatış Sayısı: _____

Madde Bağımlılığı Öyküsü Var ☐ Yok ☐ **Madde kötüye kullanımı öyküsü** Var ☐ Yok ☐

Tıbbi Özgeçmiş (Tanı Almış Olduğu Başka Bir Hastalık):

Organik Nedenlerle Hastaneye Yatış Var ☐ Yok ☐ Varsa kısaca açıklayınız (Yaş, süre, sebep)

Önemli Kafa Travması (5 dakikadan uzun süren bilinç kaybı) Var ☐ Yok ☐

Geçmişteki özkıyım sayısı: Kısaca bilgi veriniz (tarih, oluş şekli vb.):

Ruhsal /Fiziksel Travma Öyküsü:

Ölçek Puanları:

HAM-D: _____

YOUNG MANİ ÖLÇEĞİ: _____

Ailede Ruhsal Bozukluk: Var ☐ Yok ☐

Yakınlık derecesi	Sorun	Tanı almış mı?
-------------------	-------	----------------

Anne		
Baba		
Kardeş		
Çocuk		
2. derece akraba		

Ek not:

ÖZGEÇMİŞ

AYŞE ER

TC Kimlik No / Pasaport No:	24550055310
Doğum Yılı:	1985
Yazışma Adresi :	275/14 sok.No:2/8 Bornova İzmir/Türkiye
Telefon :	02323477846
e-posta :	aysheer@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	SİNİRBİLİM	Yüksek Lisans	2015
Türkiye	Hacettepe Üniversitesi	EDEBİYAT FAKÜLTESİ	PSİKOLOJİ	Lisans	2007

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	Türkiye	Manisa	Rehberlik	Danışman	2012-
Ruhr University	Almanya	Bochum	Biopsychology	Araştırmacı	2014-2015
Özel psikiyatri muayenehanesi	Türkiye	İzmir	Psikolog	Danışman	2009-2011
Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	Türkiye	Manisa	Rehberlik	Danışman	2008-2009

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Psikiyatri, Psikoloji

PROJE DENEYİMİ

Proje Adı	Kurum	Bütçe	Tarih	Görev	Proje Türü
İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞUNDA BEYİN OSİLATUAR AKTİVİTESİ, YAPISAL GÖRÜNTÜLEME VE NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER	Dokuz Eylül Üniversitesi	7200	01.08.2011-01.08.2014	Araştırmacı/Uzman	Ulusal

DiĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
------------	------------------	------

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

--

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

--

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

D. Ceylan Tufan Özalp, C. Hıdıroğlu, A. Aktener, B.B. Akdede, Z. Tunca, G. Can, A. Er, A. Özerdem. A comparative study of neurocognitive functions in manic patients with bipolar disorder and symptomatic patients with schizophrenia, 27th ECNP Congress, 2014

Hıdıroğlu, C., Er A., Işık G., Yalın N., Torres, I.J., Yatham, L.N., & Özerdem A
Response inhibition and interference control in euthymic bipolar I patients and their first degree relatives, Research day, Department of Psychiatry, University of British Columbia (UBC), 2014

Basak Bağcı, H. Ece Arat, Ceren Hıdıroğlu, Ayşe Er, Gizem Işık, Günes Can, Zeliha Tunca, Aysegül Özerdem Course of illness in mood disorders with a history of antidepressant induced mania. 10th International Conference on Bipolar Disorders. , Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2013

Ceren Hıdıroğlu, Ayşe Er, Gizem Işık, Deniz Ceylan, Serhat Taşlıca, Ayşegül Özerdem
Bipolar Bozuklukta Tepki Kitleme Davranışı, 48. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 2012

Diğer yayınlar

Düzenleme Tarihi :11/06/2015