

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ



PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

PSİKOTİK BELİRTİSİ OLAN VE OLMAYAN BİPOLAR BOZUKLUK
HASTALARININ NÖROKOGNİSYON VE NÖROGÖRÜNTÜLEME
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI: ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE
KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ece Özlem ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer AYDEMİR

Manisa, 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
ÖNSÖZ	IV
TABLO DİZİNİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçe.....	5
2.1.3. Sınıflandırma	7
2.1.4. Epidemiyoloji.....	15
2.1.5. Psikotik Özellikli Bipolar Bozukluk	16
2.1.6. Etiyoloji.....	19
2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz	24
2.1.8. Tedavi.....	25
2.2. ŞİZOFRENİ.....	28
2.2.1. Tanım	28
2.2.2. Tarihçe.....	28
2.2.3. Sınıflandırma	30
2.2.4. Epidemiyoloji.....	32
2.2.5. Etiyoloji.....	33
2.2.6. Klinik Seyir ve Prognoz	36
2.2.7. Tedavi.....	37
2.3. NÖROKOGNİSYON	39
2.3.1. Tanımı ve Türleri	39
2.3.2. Bipolar Bozuklukta Nörokognisyon	41
2.3.3. Şizofrenide Nörokognisyon	44
2.3.4. Psikotik Bipolar Bozuklukta Nörokognisyon	46
2.4. NÖROGÖRÜNTÜLEME	48
3. AMAÇ VE HİPOTEZLER	56
3.1. AMAÇ	56
3.2. HİPOTEZLER.....	56
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
4.1. ÇALIŞMA GRUBU	57
4.1.1. Örneklem Grubu	57
4.1.2. Kontrol Grubu	59
4.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	61
4.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	61
4.2.2. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5).....	61
4.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D):	61
4.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ):	62
4.2.5. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS):.....	62
4.2.6. Sayı Sembol Testi (WAIS Digit Symbol=SST)	63
4.2.7. Sayı Dizisi Testi (WAIS Digit Span=SDT).....	63
4.2.8. Stroop Testi-Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu	63

4.2.9.	Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET).....	64
4.2.10.	Sürekli Performans Testi (Continuous Performance Test: CPT)	65
4.2.11.	İz Sürme Testi (Trail Making Test: İST)	65
4.2.12.	Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVLT)	66
4.2.13.	Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi (Facial Emotion Identification Test)	66
4.2.14.	Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi (Facial Emotion Discrimination Test)	67
4.2.15.	Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu.....	67
4.2.16.	MRG.....	68
4.2.17.	Görüntü İşleme	68
4.3.	İŞLEM YOLU	69
4.4.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	69
4.4.1.	Regresyon Analizi	70
4.4.2.	Beyin Görüntüleme Analizleri	70
5.	BULGULAR.....	71
5.1.	ÇALIŞMA GRUPLARININ SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	71
5.2.	ÇALIŞMA GRUPLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	75
5.3.	ÇALIŞMA GRUPLARININ BİLİŞSEL ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	78
5.3.1.	Sayı Sembol Testi	78
5.3.2.	Sayı Dizisi Testi	79
5.3.3.	Stroop Testi.....	80
5.3.4.	Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET).....	81
5.3.5.	Sürekli Performans Testi (CPT)	84
5.3.6.	İz Sürme Testi	88
5.3.7.	Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVLT)	90
5.3.8.	Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi	92
5.3.9.	Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi	92
5.3.10.	(WAİS-R)- Sözcük Dağarcığı Alt Testi.....	93
5.3.11.	Serebrum, Serebellum, Gri Madde ve Beyaz Madde Hacimleri.....	93
5.3.12.	Temporal Yapıların Hacimleri	95
5.3.13.	Oksipital Yapıların Hacimleri	97
5.3.14.	Subkortikal Yapıların Hacimleri.....	98
5.3.15.	Limbik Yapıların Hacimleri	100
5.3.16.	İnsular Yapıların Hacimleri	101
5.3.17.	Vermis ve Serebellar Vermal Lobül Hacimleri.....	104
5.3.18.	REGRESYON ANALİZİ SONRASI ANLAMLILIKLARI AYIRT EDİCİ OLAN PARAMETRELER.....	106
6.	TARTIŞMA.....	108
6.1.	SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRMA	108
6.2.	KLİNİK ÖZELLİKLER YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRMA.....	109
6.3.	NÖROKOGNİTİF TEST SONUÇLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRMA	111
6.4.	NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRMA	116
7.	ARAŞTIRMANIN ÜSTÜNLÜKLERİ VE KISITLILIKLARI	124
8.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	126
9.	ÖZET	128
10.	ABSTRACT	130
11.	KAYNAKLAR.....	132

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatımın ilk gününden bu yana bana rehberlik eden, Erikson'un 'Üretkenlik Evresi' deyince aklıma gelen; tez sürecimde bilgisi, anlayışı, hoşgörüsü, deneyimi ve bilime olan bakış açısıyla yolumu aydınlatan, bilgiyi kendine saklamayıp herkesin öğrenmesi için çaba gösteren ve gelecek nesillere aktaran, hedeflerime ulaşmamda desteğini asla esirgemeyen, bana her zaman öncülük eden ve öğrencisi olmaktan her daim minnet, gurur ve onur duyacağım saygıdeğer tez danışman hocam **Prof. Dr. Ömer AYDEMİR'e;**

Bilgisi, çalışkanlığı ve mesleki disipliniyle her daim örnek aldığım; mesleğini büyük bir özen ve sorumlulukla icra etmenin yanı sıra, hastalarımıza sahip çıkmayı ve onları önceliklendirmeyi öğreten; eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kıymetli hocam **Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI'ya;**

Her sorumu çekinmeden sorabildiğim ve kendisinden çok şey öğrendiğim; sabırlı, motive eden, fazla soru sorduğum zamanlarda bile zihninin çalıştığını söyleyip; soru sormayı, düşünmeyi, çözümlemeyi, okumayı, anlamlandırmayı teşvik eden, sevmeye ve çalışmaya ayrı bir anlam katan, mesleki gelişimim kadar kişisel gelişimime de katkısı olan değerli hocam **Doç.Emin Oryal TAŞKIN'a;**

Her zaman yardım ve desteklerini arkamda hissettiğim, birlikte çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan büyük keyif duyduğum, bir sıkıntım olduğunda paylaşılabileceğim, asistanlarını düşünen, gerek bilimsel donanım gerekse hekimlik nosyonu açısından bana büyük katkı sağlayan hocam **Prof.Dr.Mehmet Murat DEMET'e;**

Yoğunlukta bile işlerini aksatmayan, yorulduğumuz zamanlarda enerjisine bakıp kendimize geldiğimiz, MCBÜ Psikiyatri ailesi olarak huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan, bizlere her zaman güler yüzle yaklaşan anabilim dalı başkanımız ve dekan hocamız **Prof.Dr.Artuner DEVECİ'ye;**

Babacan yaklaşımıyla gerek konsültasyonlarda gerek adli rapor süreçlerinde, saat kaç olursa olsun desteğini esirgemeyen; "Bekle, geliyorum, beraber görelim." diyerek bizlerle her daim tecrübesini paylaşan; sadece psikiyatri değil, hayatın her alanında farklı bakış açıları kazanmamızı sağlayan hocam **Prof. Dr. Erol OZAN'a;**

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı rotasyonum süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, asistanlık sürecimde yanımda olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Hasan KANDEMİR, Doç. Dr. Şermin YALIN SAPMAZ ve Doç. Dr. Öznur BİLAÇ'a;**

Tez sürecimde yol arkadaşım olan **Dr.Tugay ELİK'e;**

Asistanlık sürecimde her anımı değerli kılan; bana büyük bir aile olduğumuzu hissettiren, aynı çatı altında birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve her birini

tanımaktan ayrı ayrı mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,
hemşirelerimize, sağlık personelimize, psikologlarımıza ve sekreterlerimize;

Asistanlık sürecimde desteklerini yanımda hissettiğim başta canım dayım **Haluk** ve
kardeşim **Yiğit** olmak üzere tüm aileme;

Evin bir yer değil de insan olduğunu anlamamı sağlayan, ne zaman yanında olsam
evimde hissettiğim, asistanlık sürecimde canımı sıkıyan bir şey olduğunda anlatınca
rahatladığım, kötü geçen günlerde can simidim, mutluluğumda ilk aklıma gelen,
yorulduğumda desteğim, en yakın arkadaşım, canım eşim **Dr.Volga ÖZTÜRK'e**;

Ve en büyük teşekkür de şu anda fiziksel olarak yanımda olmasalar bile varlıklarını
hep içimde, ruhumda, kalbimde hissettiğim, bana sevmeyi ve sevilmeyi öğreten,
aldığım her nefeste özlediğim;

Bana 'Ece' ismini veren ve ece gibi hissettiren, ilkokuldayken kendisi bastonla zor
yürürken bile beni her gün okula yürüyerek bırakan, ders çalışırken öpen koklayan
mandalina getiren, küçükken uyumadan önce kıvrıkcık saçlarıyla oynamama izin
veren, bebekken göğsüne yatırıldığımda ağlamamı hemen kesen, onun 'nur topu'
olmaktan gurur duyduğum 'tatlım kıymatlım' anneannem **Hava Hikmet AKSOY'a**;

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana dünyadaki en değerli varlıkımı gibi bakan ve
hissettiren, en zor zamanlarında bile gülümseyerek güçlü ve dik duran, insanlığına,
doktorluğuna, anneliğine hayran olduğum ve örnek aldığım; mutsuz olduğumda,
hasta olduğumda bir dokunuşuyla, bir sarılışıyla beni iyileştiren, 'yüzümü güldüren,
başımı döndüren, acımı dindiren, yolumdan çeviren, eğlendiren, sakinleştiren,
ehlileştiren' canımın en içi, 'yavrusu' olmaktan onur, gurur ve mutluluk duyduğum;
düşünceli, merhametli, cesur, sevgi dolu, fedakar ve iyi niyetli biricik güzel annem
Dr.Özgen AKSOY'a;

Sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkürlerimi sunarım.

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri
- Tablo 2. Çalışma Gruplarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 3. Sayı Sembol Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 4. Sayı Dizisi Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 5. Grupların Stroop Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 6. Grupların WKET Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 7. Grupların CPT Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 8. İz Sürme Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 9. Grupların Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi (AVLT) Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 10. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 11. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 12. (WAİS-R)- Sözcük Dağarcığı Alt Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 13. Grupların Total Serebrum, Serebellum, GM ve BM Hacimlerinin Dağılımı
- Tablo 14. Temporal Yapıların Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı
- Tablo 15. Oksipital Yapıların Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı
- Tablo 16. Subkortikal Yapıların Total Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı
- Tablo 17. Limbik Yapıların Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımları
- Tablo 18. İnsular Yapıların Total, Sağ ve Sol Bölge Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı
- Tablo 19. Vermis ve Serebellar Vermal Lobül Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı
- Tablo 20. Gruplar Arasında Regresyon Analizi Sonrasında Ayırt Edici Olan Parametrelerin Gruplar Arasındaki Dağılımı

KISALTMALAR

5-HIAA: 5-Hidroksi Indol Asetik Asit
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
APA: Amerikan Psikiyatri Birliği
ASK: Anterior Singulat Korteks
AVLT: Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi
BB: Bipolar Bozukluk
BM: Beyaz Madde
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BTA-BB: Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk
COMT: Katekolamin O-Metil Transferaz
CPT: Sürekli Performans Testi
DAOA/G72: D-Amino Asit Oksidaz Aktivatör
DISC: Disrupted İn Schizophrenia
DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DRD3: Dopamin 3 Reseptörü
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DTNBP: Disbindin
EKT: Elektrokonvulsif Terapi
ENIGMA: Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis
fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA: Gama-Aminobütirik Asit
GM: Gri Madde
GRM3: Metabotropik Glutamat Reseptörü
GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HTRA-2: Serotonin 2A Reseptörü
HVA: Homovalinik asit

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPL: İnferior Parietal Lobül
ISS: Schneiderian İlk Sıra Semptomlar
İST: İz Sürme Testi
KK: Korpus Kallozum
MHPG: Metoksihidroksifenilglükol
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NRG: Nöroregülin
OFK: Orbitofrontal Korteks
PANNS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PFK: Prefrontal Korteks
RDoc: Research Domain Criteria
ROI: Region of Interest
Sch: Şizofreni
SCID-5: DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SD: Standart Deviasyon
SDT: Sayı Dizisi Testi
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SOHO: Avrupa Şizofreni Sağlık Sonuçları
SST: Sayı Sembolleri Testi
TMS: Transkranyal Manyetik Stimülasyon
VMPFK: Ventromedial Prefrontal Korteks
WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi
YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
ZK: Zihin Kuramı

1. GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) ve şizofreni (Sch), yaşam boyu her 100 kişiden 1'ini etkileyen, yeti yitimine neden olan majör psikiyatrik bozukluklardır. Duygudurum semptomları, BB için daha karakteristik olmasına ve psikotik semptomlar Sch'nin merkezinde olmasına rağmen, her iki tanıda da her iki semptom türü ortaya çıkabilir. Aynı tanıya sahip bireyler arasında da dikkate değer bir semptom heterojenliği vardır. Bu nedenle araştırmacılar on yıllardır bu bozukluklar arasındaki ortaklığı sorgulamaktadır (Whalley vd., 2012).

BB ve Sch arasındaki ortaklık ile ilişkili çalışmalar öncelikle genetik araştırmalarla pekişmiştir. BB ve Sch'nin kalıtılabilirliklerinin yüksek olduğuna işaret eden önceki ikiz ve aile çalışmaları göz önüne alındığında, riski artıran spesifik genetik varyantları aydınlatmanın etkileri büyüktür.

Psikiyatrik Genomik Konsorsiyumunun Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Çalışma Grubu tarafından yürütülen 100.000'den fazla BB ve Sch hastasının en son genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), psikotik özellikleri olan bipolar hastaların, psikotik özellikleri olmayan bipolar hastalardan anlamlı olarak daha yüksek şizofreni poligenik risk puanlarına sahip olduğu gösterilmiştir (van Bergen vd., 2019). Sonuçta iki bozukluk arasında ortak belirti örüntüsü genetik açıdan bir örtüşmeye işaret etmektedir.

Sch ve BB'yi ayırt etmeye yardımcı olabilecek tanıya özgü biyobelirteçlerin tanımlanması ve bunların gerek nörobilişsel işlevler ile gerekse nörogörüntüleme ile desteklenmesi iki bozukluğun ayrıştığı ve örtüştüğü noktaları açıklaması açısından anlamlı olacaktır.

Bir bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmasında, Sch hastalarında, aynı yaştaki kontrollere kıyasla artmış ventriküler hacim saptanmıştır ve ventriküler genişleme ve derin bölgesel gri madde (GM) hacimleri kullanılarak ölçülen voksel tabanlı

morfometri, Sch'deki en tutarlı ve tekrarlanan beyin görüntüleme bulgularını göstermektedir (Madeira vd., 2020).

BB hastalarında, Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Konsorsiyumunda subkortikal hacimsel anormallikler değerlendirilmiş ve bu da genişlemiş lateral ventriküllerin varlığını ve hipokampus ve talamusta hacim kaybını göstermiştir (Madeira vd., 2020).

Sch'nin vokselle bazlı morfometri çalışmaları, anterior singulat korteks (ASK), talamus, bilateral insula/frontal lob ve bilateral hipokampal-amigdala bölgesinde tutarlı GM azalmaları göstermiştir (Ellison-Wright & Bullmore, 2010).

Geleneksel GM ölçümlerini kullanan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sınıflandırma çalışmaları ise, Sch ve BB'si olan bireyleri doğru bir şekilde ayırmada bazı umut verici sonuçlar gösterse de (Madeira vd., 2020), alternatif beyin görüntüleme biyobelirteçlerinin bulunması, bu iki bozukluğun ayırt edilmesinde, hastalığın erken evrelerinde dahi klinik olarak daha yararlı olacaktır.

Ayrıca, BB ve Sch'nin fonksiyonel anatomisinin teorik modelleri, örtüşen nöral sistemlere de işaret etmiştir. BB'nin duygudurum ve psikotik semptomlarının, limbik bir ağ ile etkileşime giren prefrontal-subkortikal ağdaki işlev bozukluğundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Ellison-Wright & Bullmore, 2010).

Sch'de modeller, psikotik ve bilişsel semptomları limbik ve frontal-temporal-subkortikal ağlarda işlev bozukluğu ile ilişkilendirir. Bu ağlardaki fonksiyonel anormallikler, yapısal beyin değişiklikleri ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, BB'ye kıyasla Sch'de yapısal beyin değişikliklerinin haritalandırılmasında daha büyük ilerleme kaydedilmiştir.

İşlevsel açıdan beyin değişikliklerinin incelenmesinde nörobilişsel testlerin önemli yeri vardır. Yapılan bir meta-analitik çalışmada, bilişsel bozulma, BB için potansiyel bir risk belirteci olarak öne sürülmüştür (Bora vd., 2010).

Bilişsel bozukluklar Sch'nin temel özelliğidir ve ayrıca BB ve psikotik duygudurum bozukluklarında da varlığı saptanmıştır (Bora vd., 2010). Ayrıca, son meta-analizler, BB'ye sahip ötimik hastalarda bilişsel bozuklukların devam ettiğini doğrulamıştır (Bora vd., 2010).

Psikotik belirtileri olan ve olmayan BB hastaları arasında bildirilen en sağlam farklar, öğrenme testleri, işleyen bellek ve zihinsel esneklik gibi nispeten zorlayıcı görevlerde olmuştur. Ayrıca (yalnızca Sch'de ciddi şekilde bozulan) genel zekâ gibi bazı alanların aksine hem Sch hem de psikotik özellik gösteren BB hastaları tüm bu görevlerde belirgin kusurlara sahiptir (Bora vd., 2010).

Genel olarak, sonuçlar, frontal lob disfonksiyonu ile ilişkili merkezi yürütme modülündeki bozulmanın büyük olasılıkla psikoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca Sch'de ve BB'de, işlevsel bozulma sadece entelektüel kusurlar ve yürütücü işlev bozukluğu ile değil, aynı zamanda sosyal bilişsel kusurlarla da ilişkilendirilmiştir (Bora & Pantelis, 2016).

Duygu tanıma ve zihin kuramı (ZK) dahil olmak üzere sosyal bilişsel yetiler, işleyişin bazı yönleriyle daha doğrudan ilişkili olabilir ve bazı çalışmalar, bu kusurların Sch'de sosyal işlev bozukluğunu, geleneksel bilişsel testlerden daha iyi öngörebileceğini önerir (Bora & Pantelis, 2016).

Sch ve BB arasındaki bilişsel farklılıklar olduğu göz önüne alındığında, Sch ve BB arasındaki sosyal işlevsellikteki güçlü farklılıkların Sch'ye özgü olabilecek sosyal bilişsel kusurlarla ilişkili olabileceği varsayılabilir.

Duygu tanıma ve ZK'deki kusurlar Sch'de iyi bilinen bulgulardır (Bora & Pantelis, 2016). Daha yakın tarihli çalışmalar, sosyal bilişsel kusurların BB'de de belirgin olduğunu göstermiştir (Bora & Pantelis, 2016). Her iki bozukluk da sosyal bilişsel yetiler için önemli olan beyin bölgelerindeki (ventromedial prefrontal korteks (VMPFK) gibi) yapısal ve işlevsel anormallikler ile ilişkili olduğundan bu şaşırtıcı olmayabilir.

Sch ile BB arasındaki ayrışma ve örtüşmeyi endofenotipler üzerinden yapmak bu iki bozukluk arasındaki ortaklığın yönünü anlamak açısından yardımcı olabilir. Schneider'in ilk sıra semptomları (İSS) kritik öneme sahip olan bir endofenotip adayı olabilir.

Sonuç olarak, Sch ve BB pek çok genetik yapıda ortaklık, nörogörüntüleme ve nörobilişsel bazı örtüşme ve ayrışmalar göstermektedir ancak bu iki bozukluk arasındaki sınırın nerede başladığı ve bu sınırı ayırt edici ölçütün ne olduğu hala anlaşılamamıştır. Research Domain Criteria'nın (RDoC) da verdiği ilhamla, Sch ile BB'nin ayrıştığı ve örtüştüğü düzeyi belirlemek açısından İSS'yi kıstas olarak nörogörüntüleme ve nörobilişsel işlevler açısından karşılaştırmalı bir çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

BB, tekrarlayan depresif, hipomanik ya da manik epizotları olan, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, intihar riski ve yeti yitimi ile giden kronik bir psikiyatrik hastalıktır (Angst & Sellaro, 2000; Sadock Benjamin J., 2017).

2.1.2. Tarihçe

İnsanlık tarihinde yaklaşık 2500 yıl öncesinden bugüne duygudurum bozuklukları en sık görülen hastalıklardan olmuştur (Akdeniz, 1997).

Antik çağlardan beri mani ve depresyon dönemi tanımlamaları mevcuttur. Homeros 'İlyada' isimli destanında, öfke ve gazap manasına gelen 'mani' kelimesini kullanmıştır. Latin ve eski Yunan eserlerinde, depresyon ve taşkınlık dönemleri geçiren kişilerden bahsedilmiştir (Angst & Marneros, 2001).

M.Ö 400'lü yıllarda psikiyatrik hastalıkları ilk sınıflandıran kişi olan Hipokrat; mutsuzluk, elem, uykusuzluk, ümitsizlik, yemek yememe şeklindeki klinik görünümü 'melankoli' ismiyle tanımlamıştır ve melankolinin nedenini de kara safraya bağlamıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2014; Berrios, 1996).

'Mani' kelimesinin kökeni net olarak bilinmemekle birlikte, ruhun ve zihnin rahatlaması manasına gelen 'manos' kelimesinden geldiği düşünülmektedir. BB'nin güncel tanımına en yakın tanımlamayı M.S 150'li yıllarda Kapadokyalı Arateus yapmıştır. Arateus; depresyon ve maniye aynı hastalığın dönemsel görüngüleri olarak nitelendirmiş ve melankolinin şiddetinin artması ile maninin meydana geldiğini savunmuştur (Thomas, 2016).

BB kavramı, 19.yüzyılda akıl hastanelerine yatışların olmasıyla gelişmeye başlamıştır (Akdeniz, 1997). Yıl 1851'de 'döngüsel hastalık' kavramı W. Griesinger tarafından ortaya atılmıştır (Angst & Marneros, 2001). Yıl 1854'te Jules Falret, duygudurum

bozukluklarının bazı türlerinin yinelemelerle gittiğini gözlemlemiş ve bunlara ‘Folie Circularie” ismini vermiştir (Akiskal, 1996).

Bu yüzyılda Alman ve Fransız psikiyatristler, mani ve depresyonun farklı tür ve belirtilerini tanımlamışlarsa da modern psikiyatrinin babası olarak anılan Kraepelin psikozları hastalıkların seyrine göre, “Dementia Preacox” ve “Manik Depresif Psikoz” olarak ikiye ayırmıştır (Kendler & Engstrom, 2018).

‘Kraepelin Dikotomisi’ olarak geçen görüşte ‘Manik Depresif Psikoz’un yinelemelerle giden, arada düzelme dönemleri olan bir hastalık olduğu ve ‘dementia preacox’a göre daha iyi bir prognozunun olduğu bildirilmiştir (Sadock, 2017).

Bleuler ise 1930 yılında depresif ve manik semptomları ‘Afektif bozukluklar’ başlığı altında toplamıştır (Işık, 2003). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-III sınıflandırma sisteminin 1980 senesinde kullanıma girmesi ile ‘Affektif Bozukluklar’ tanımı kullanılmıştır. 1987 senesinde yayınlanan DSM III-R’de ise ‘Duygudurum bozuklukları’ terimi kullanılmaya başlanmıştır. Sene 1994’te yayınlanan DSM-IV’te; Bipolar bozukluk, Bipolar-I, Bipolar-II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk (BTA-BB) şeklinde sınıflandırılmıştır (APA, 2000).

BB; DSM-IV-TR’de ‘Duygudurum Bozuklukları’ bölümünde yer almıştır (Akiskal, 1996). DSM-5’te ise duygudurum bozuklukları başlığı yerine” Bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar” ile ‘Depresif Bozukluklar’ iki ayrı başlık şeklinde düzenlenmiştir (APA, 2013).

Günümüzde ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Hastalıkların ve bunlarla ilişkili sağlık sorunlarının uluslararası istatistiksel sınıflandırılması) Avrupa’da daha sık kullanılmakta iken DSM daha çok ABD’de kullanılmaktadır.

Biz sınıflandırmada DSM’nin Amerikan Psikiyatri Birliği’nden telif hakları alınarak sayın Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu tarafından Türkçeye çevrilen 5. baskısını (DSM-5) temel aldık.

2.1.3. Sınıflandırma

BB tanısı günümüzde DSM-5 ya da ICD sistemine göre konulmaktadır. BB, ICD-11’de “Duygudurum Bozuklukları” başlığı altında sınıflandırılmaktadır (Harrison vd., 2021).

DSM-5’te ise “İkiuçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında şu şekilde sınıflandırılmıştır (APA, 2014):

1. İkiuçlu (Bipolar) I Bozukluğu

- Mani Dönemi
- Hipomani Dönemi
- Major Depresyon Dönemi

2. İkiuçlu (Bipolar) II Bozukluğu

- Hipomani Dönemi
- Major Depresyon Dönemi

3. Siklotimi Bozukluğu

4. Maddenin/İlacın Yol Açtığı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

5. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

6. Tanımlanmış Diğer Bir İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

7. Tanımlanmamış İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

DSM-5 Tanı Kriterleri

Mani Dönemi

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı

bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

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

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

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

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

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom

düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

Hipomani Dönemi

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

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

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

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

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

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

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemi oluşturur. İkiüçlü I bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür, ancak ikiüçlü I bozukluğu tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

Yeğîn (Majör) Depresyon Dönemi

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

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. Bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

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

Not: A-C tanı ölçütleri bir yeğin depresyon dönemini oluşturur. İkiüçlü I bozukluğunda yeğin depresyon dönemleri sık görülür ancak ikiüçlü I bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. Yas, batkınlık [parasal çöküntü], doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yeti yitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi

belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir yeğin depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

Bipolar I Bozukluğu

Bipolar I bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da yeğin (majör) depresyon dönemleri bulunabilir.

Bipolar I Bozukluğu İçin Tanı Kriterleri:

- A.** En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda “Mani Dönemi” başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri).
- B.** Mani ve yeğin depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer ikiüçlü ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Bipolar II Bozukluğu

Bipolar II bozukluğu tanısı koyabilmek için, o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan yeğin (majör) depresyon dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir.

Bipolar II Bozukluğu İçin Tanı Kriterleri:

- A.** En az bir hipomani dönemi için (yukarıda “Hipomani Dönemi” başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir yeğin (majör) depresyon dönemi için (yukarıda “Yeğin Depresyon Dönemi” başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.
- B.** Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve yeğin depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer ikiüçlü ve ilişkili bozuklukta daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

Mani ya da hipomani dönemi, karma özellikler gösteren

A. Mani dönemi ya da hipomani dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki ya da en son mani ya da hipomani döneminin çoğu gününde aşağıdaki belirtilerden en az üçü vardır:

1. Belirgin disfori ya da çökkün duygudurum, bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür ya da kendini boşlukta hisseder) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk almama (özel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir).
3. Neredeyse her gün, psikodevinsel yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, özel, yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
4. Bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
5. Değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
6. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Karma belirtiler başkalarınca da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C. Belirtileri hem mani, hem de depresyon için, dönem tanı ölçütlerini eşzamanlı olarak tam karşılayan kişilerde tanı, maniyeye bağlı işlevsellikte bozulma ve klinik ağırlığı nedeniyle, mani dönemi, karma özellikler gösteren olmalıdır.

D. Karma belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Depresyon dönemi, karma özellikler gösteren

A. Yeğın (majör) depresyon dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki ya da en son depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki mani/hipomani belirtilerinden en az üçü vardır:

1. Kabarmış, taşkın duygudurum.
2. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. İçsel güçte ya da amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda).
6. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
7. Uyku gereksiniminde azalma (örn. Her zamankinden daha az bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar; uykusuzluk çekmenin tersine).

B. Karma belirtiler başkalarınca da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C. Belirtileri hem mani, hem de depresyon için, dönem tanı ölçütlerini eşzamanlı olarak tam karşılayan kişilerde tanı, mani dönemi, karma özellikler gösteren olmalıdır.

D. Karma belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Yeğın depresyon dönemine eşlik eden karma özelliklerin, ikiüçlü I ya da ikiüçlü II bozukluğunun gelişme olasılığının yüksek olduğunu gösteren bir etken olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, tedaviyi tasarlarırken ve tedaviye yanıtı izlerken, bu belirleyicinin varlığını belirtmek klinik açıdan yarar sağlar.

Siklotimik Bozukluk

En az iki yıl süreyle bir yeğin (majör) depresyon dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan, depresyon belirtilerinin olduğu birçok dönem ve hipomani dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan, hipomani belirtilerinin olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir.

Maddenin/İlacın Yol Açtığı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

Duygudurum bozukluğu madde yoksunluğu ya da intoksikasyonu sırasında veya sonrasında ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.

Başka Bir Sağlık Duruma Bağlı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında, duygudurum bozukluğunun, başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyolojisi ile ilgili bir sonucu olduğuna ilişkin kanıtlar vardır.

Tanımlanmış Diğer İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

Kısa süren hipomani ve yeğin (majör) depresyon dönemleri, yeterli belirtili göstermeyen hipomani dönemleri ve yeğin (majör) depresyon dönemleri, yeğin (majör) depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

Tanımlanmamış İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk

İki uçlu ve ilişkili bozukluklardan herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce belirlenmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilgi olmadığı durumlarda kullanılır (APA, 2014).

2.1.4. Epidemiyoloji

BB, sık görülen psikiyatrik hastalıklar arasındadır. BB-tip I yaşam boyu %1-1,5 oranında görülmektedir (Merikangas vd., 2007). BB-tip II içinse bu oran %0,5-3 arasında bildirilmiştir (Dell’Aglia vd., 2013). Ancak eşik altı belirtiler ve BB

spektrumundaki diğer rahatsızlıklar da dahil edildiğinde oran %6,4'e çıkmaktadır (Cederlöf vd., 2016).

Binbay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise BB-tip I ve psikotik depresyon için prevalans %0,92 olarak saptanmıştır (Binbay vd., 2012).

BB'nin başlangıcı genellikle 15-19 yaş arasında olmaktadır. Rowland ve Marwaha'nın 2018 yılında yapmış oldukları bipolar bozukluk epidemiyoloji çalışmasında, ortalama başlangıç yaşı 15-24 ve 45-54 olarak saptanmıştır (Rowland & Marwaha, 2018). BB tanısı, belirtilerin ortaya çıkışından sonraki 7-10 sene içinde konulabilmektedir (Strakowski vd., 2014).

BB tip-I'in görülme sıklığı cinsiyetler arasında farklılık göstermemesine rağmen, kadınlarda depresif, erkeklerde ise manik epizotlar daha sıktır (Kessler, 1994). BB-tip II ise kadınlarda daha sık gözlenmektedir (Sadock, 2017).

BB sıklığı ırk ve etnisite açısından belirgin farklılık göstermemektedir.

Kadınlarda erkeklere oranla intihar girişimi, hızlı döngülülük, karma özellikler, antidepresanın tetiklediği manik kayma, psikiyatrik ve tıbbi ek tanılar daha sık görülmektedir (Nivoli vd., 2011). BB düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde, işsizlerde, bekarlarda daha sık gözlenmektedir (Baldassano vd., 2005).

Mevsimsellik açısından ise manik dönemler genellikle ilkbahar-yaz aylarında, depresif dönemler ise sonbahar-kış aylarında gözlenmektedir (Köroğlu & Güleç, 2007).

2.1.5. Psikotik Özellikli Bipolar Bozukluk

BB'si olan hastalarda psikotik belirtiler, duygudurum ataklarında sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Goodwin ve Jamison, BB'de psikotik özellikler üzerine yapılan 26 çalışmayı gözden geçirmiş ve hastalıkları boyunca hastaların yaklaşık %58'inin en az bir psikotik semptom yaşadıklarını bildirmişlerdir (Goodwin & Jamison, 1990).

Benzer şekilde BB hastalarında psikotik semptom sıklıkları, %56 ila %70 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir (Bora, vd., 2010; Goodwin & Jamison, 1990; Keck vd., 2003; Upthegrove vd., 2015).

Diğer çalışmalarda ise ilk atak manide psikotik belirti prevalansının daha yüksek olduğu, %63 ile %88 arasında değiştiği bildirilmektedir (McElroy, 1997; Strakowski vd., 2000; Strakowski vd., 2000; Tohen vd., 1990).

Tohen ve ark. (1992), ilk manik atak sırasında duygudurumla uyumsuz psikotik belirtilere sahip hastaların sonraki dört yıllık izleminde, remisyonunda daha kısa bir süre geçirdiğini bulmuştur. Buna karşılık, Keck ve ark. (1998), duygudurumla uyumsuz psikotik belirtiler ile değerlendirilen herhangi bir sonuç değişkeni arasında bir korelasyon bulamamıştır.

Bleuler ve özellikle Kurt Schneider, belirli psikotik semptomların Sch'ye özgü olduğunu ve diğerlerinin ise maniye özgü olduğunu düşünmüştür. Ancak o zamandan beri her türlü psikotik semptomun manik bir atak sırasında meydana gelebileceği gösterilmiştir (FK Goodwin & Jamison, 1990; Gonzalez-Pinto vd., 1998; McElroy vd., 1996).

19. yüzyılın başlarından beri, çeşitli Sch modelleri önerilmiştir. En önemli modellerden biri; Schiçin patognomonik olduğu düşünülen İSS; Kurt Schneider tarafından tanımlanmıştır (Carpenter, 2007).

Kurt Schneider İSS olarak sanrıları; düşünce çekilmesi, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, düşüncenin, hareketin ve eylemin dışarıdan kontrol edilmesi gibi yaşantılar, varsanıları ise; kişinin kendisi hakkında konuşan ve davranışları ile ilgili yorum yapan sesler şeklinde tanımlamıştır. Ancak yapılan klinik araştırmalar İSS'nin tanısıal özgüllüğü ve prognostik geçerliliği hakkında farklı sonuçlar bildirmektedir (Kendell, 1979).

Çalışmalar İSS'nin Sch'de daha sık görüldüğü, ancak Sch'ye özgü olmadığını ve duygudurum bozuklukları olan hastalarda da bulunduğunu göstermiştir (Carpenter, 1973; Peralta & Cuesta, 1999).

İlk atak manik epizot hastalarının alındığı 12 aylık bir izlem çalışmasında hastaneye

başvurma yaşı, psikotik belirtilerin başlama yaşı, eğitim, ailede psikotik bozukluk veya duygudurum bozukluğu varlığı, alkol madde eş tanısı sorgulanmış; pozitif ve negatif belirti şiddeti, manik epizot süresi, psikotik belirtilerin yatışma süresi ve psikososyal işlevsellik ölçülmüştür. Psikotik özelliklere sahip ilk manik epizot sırasında İSS varlığının, hastalığın daha şiddetli prezantasyonunu ve daha kötü psikososyal işlevselliği öngördüğü saptanmıştır (Conus vd., 2004)

İSS; hem DSM-III-R hem de DSM-IV'de geçerli tanısal ölçütlerle birlikte Sch'nin temel özellikleri olarak kabul edilmiştir. DSM-III-R/IV'ün Kriter A'sına göre, diğer psikotik semptomların aksine, İSS'den birinin varlığı Sch tanısı için gereklidir (Akiskal, 1996).

Yıllar boyunca, araştırmacılar İSS'nin tanısal özgüllüğü ve prognostik geçerliliği konusunda tartışmışlardır. Bir literatür incelemesi, İSS'nin Sch'ye özgü olduğunu göstermiştir (Tandon & Greden, 1987).

İSS'nin prognostik geçerliliği ile ilgili olarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenen Uluslararası Şizofreni Pilot Çalışması ve diğer çalışmalar, İSS'nin olumsuz sonuçları öngörmediğini öne sürmüştür (Hawk, 1975; Noble, 1975; M. L. Silverstein, 1981; Stephens vd., 1982). Ancak, bazı çalışmalar, İSS'nin Sch dışındaki psikotik hastalıklarda olumsuz sonuçları öngördüğünü öne sürmektedir (Conus vd., 2004).

Bir dizi çalışma, Sch ve duygudurum bozukluklarının ayrı olmadığını, ancak tanısal sınırları geçen psikotik semptomların bir süreklilik oluşturduğunu bildirmişlerdir (Crow, 1990; Maj, 1998; Pierre, 2008). Sonuç olarak, İSS'ler Sch'ye özgü değildir ancak Sch'de BB'ye kıyasla daha sık ve şiddetli görülmektedir.

Semptomların ve diğer fenotipik özelliklerin boyutsal veya kategorik olarak daha iyi anlaşılmasına yönelik daha fazla araştırmanın yararlı olabileceği önerilmektedir.

Böyle bir araştırma, psikozun homojen boyutlarının biyolojik temellerini daha iyi anlamamıza yol açabilir.

Kategorik tanıya alternatif olarak, belirli özelliklerin normalden patolojik duruma kadar olan bir süreç içinde yer aldığı "spektrum" veya "boyutsal" bir hastalık olasılığı ortaya çıkabilir. Bu modelde, psikoz veya İSS gibi belirli bir psikoz tipine duyarlılık, tanıdan daha önemli bir boyut olabilir. Antipsikotiklerin hastaların tanısından bağımsız olarak psikozu tedavi etmek için kullanılabileceğine dair veriler, boyutsal yaklaşımla uyumludur.

DSM-III-R/IV Sch tanısında belirli İSS'lerin kullanılması göz önüne alındığında, hastalıkların başlangıcından itibaren ve seyri boyunca psikotik bozuklukların etiyolojik benzerliklerinin anlaşılması önemlidir.

2.1.6. Etiyoloji

BB'nin etiyolojisi günümüzde hala kesin olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın ortaya çıkmasında öne sürülen bazı genetik, biyokimyasal, psikososyal, çevresel etmenler bulunmaktadır.

Genetik

BB tanılı hastalar ve ailelerinde yapılan çalışmalar, hastalığın temelinde genetik etmenlerin olduğunu düşündürmektedir. Yapılan ilişkilendirme, bağlantı ve moleküler genetik çalışmalarında, BB ortaya çıkmasında genetik etmenlerin %60-80 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (Patel vd., 2006).

Yapılan çalışmalarda, BB tanısına sahip bireylerin, birinci derece yakınlarında, hastalığa yakalanma riski 8-10 kat kadar artmıştır ve hastalığın görülme olasılığı %3-15 olarak saptanmıştır (Sadock, 2017; Shih vd., 2004).

Her iki ebeveynin de BB tanılı olması durumunda, çocuklarda BB görülme olasılığının %50-75 düzeylerine kadar arttığı görülmüştür (Stringaris & Youngstrom, 2014).

Bağlantı çalışmaları, bazı belirli bölgelerin araştırılan hastalıkla ilişkili olup olmadığını ölçmek amacıyla, kromozomlardaki DNA bölgelerindeki farklılıkları ölçmektedir. Nurnberger ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada 6,8,13 ve

22.kromozomların kısa kollarının ve 16.kromozomun uzun kolunun, BB ile ilişkili bölgeler olduğunu saptamışlardır. 5.,11.,18., kromozomların ve X kromozomunun da BB için önem taşıdığını belirten çalışmalar mevcuttur (Blackwood vd., 2001; MacKinnon vd., 1998).

GWAS; tek nükleotid polimorfizminin (SNP) büyük örneklerde değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemler kullanılarak yapılan araştırmalarda DAOA, BDNF, DISC1, 5HTT, COMT, MAOA, TPH1&2, ANK3 ve CACNA1C gibi aday genler tanımlanmıştır (Nurnberger, 2012).

Yapılan çalışmalarda BB'nin non-Mendelyan genetik yasalarıyla geçiş gösteren, multifaktöriyel ve polimorfik bir rahatsızlık olduğu ortaya konmaktadır.

Nörobiyoloji- Biyokimyasal Faktörler

BB'nin patogeneğinde önceleri tek nörotransmitter sistemindeki anormalliklere odaklanılırken, günümüzde daha karmaşık nöromodülasyon sistemleri üzerinde durulmaktadır (Sadock, 2017).

Antihipertansif grubundan bir ilaç olan rezerpin; sinaptik veziküllerden noradrenalin, dopamin ve serotonin salınımını engelleyerek etki etmektedir. Rezerpin alan hastalarda depresif semptomların görülmesi, bu nörotransmitterlerin azlığının depresyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (Schildkraut, 1965).

BB depresif epizot oluşumunda serotonin, noradrenalin ve dopamin aktivitesinde azalma üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, depresif hastaların idrarlarında noradrenalinin metaboliti olan metoksihidroksifenilglükolün (MHPG) sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Maas, 1972; Schatzberg, 1989).

Serotonin öncüsü olan L-triptofan serum düzeylerinin majör depresif bozukluk, BB depresif epizot ve postpartum depresif bozukluk hastalarında azalmış olduğu tespit edilmiştir (Mahmood & Silverstone, 2001).Yine yapılan başka bir çalışmada diyet ile alınan triptofan miktarlarının azalmasıyla kişilerde depresif belirtilerin görülme sıklığında artış saptanmıştır (Delgado vd., 1989).

Dopamin metaboliti olan homovalinik asit'in (HVA) beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyelerinin depresif hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir (Wolfe vd., 1990).

BB manik epizot meydana gelişinde ise noradrenerjik ve dopaminerjik aktivasyondan, 'kolinerjik- noradrenerjik' sistemler arasındaki dengesizlikten ve serotonin sistemlerindeki aktivite azalmasından bahsedilmektedir (Cousins vd., 2009; Sobczak vd., 2000).

Manik epizottaki hastaların BOS'larında dopamin metaboliti olan HVA, noradrenalin metaboliti olan MHPG ve serotonin metaboliti olan 5-Hidroksi Indol Asetik Asit (5-HIAA) düzeyleri yüksek saptanmıştır (Willner vd., 2005).

2018 senesinde fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, locus cereleus'taki noradrenalin nöronlarındaki erbB4 delesyonunun, noradrenalinin nöronlardaki spontan ateşlenme artışına neden olduğu ve bu durumun da farelerde mani benzeri semptomlara sebep olduğu gösterilmiştir (Cao vd., 2018). Yine yapılan başka bir çalışmada, L-triptofan aşırı dozda verildiğinde, mani benzeri semptomlar ortaya çıkmaktadır (Sobczak vd., 2000).

Dopamin prekürsörü olan L-dopa, dopamin geri alım inhibisyonu yapan kokain, amfetamin gibi stimülanların mani benzeri semptomlara yol açabildiği bilinmektedir.

BB etiyojisinde monoaminler dışında asetilkolin, Gama-Aminobutirik Asit (GABA), glutamat, vazopressin, endojen opioidler vb. maddeler üzerinde de durulmaktadır (Sadock, 2017).

BB hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, glutamat düzeyleri BB hastalarında daha yüksek saptanmıştır (Gigante vd., 2012). Yine yapılan bir başka araştırmada, BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre, özellikle beyin limbik ve paralimbik bölgelerinde GABA'eriik nöronlarda azalma saptanmıştır (Newberg vd., 2008).

Sinaptik aralıkta asetilkolin artışının depresyona, azalmasının ise mani benzeri belirtilere neden olduğu düşünülmektedir (van Enkhuizen vd., 2015). Ayrıca BB

hastalarında, asetilkolininin M2 reseptörüne bağlanmasının azaldığı saptanmıştır (Cannon vd., 2006).

İyon Sistemleri

Sodyum seviyesinin manide hücre içinde arttığı, remisyon döneminde ise normale döndüğü saptanmıştır. Antiepileptik ilaçların sodyum kanallarını inhibe ederek duygudurum dengeleyici etki gösterdiği düşünülmektedir (Işık, 2003). Ayrıca BB tanısına sahip olan hastalarda hücrelerde özellikle de eritrositlerde Na-K-ATPaz aktivitesinde anormallikler saptanmıştır (Vawter vd., 2000).

Kalsiyum iyonunun da nöronal iletide büyük bir rolü vardır, kalsiyum kanal blokerlerinin antimanik etkinliğe sahip olması da BB etiyolojisinde kalsiyumun rolünü destekler niteliktedir (Işık, 2003).

Nöroendokrin Regülasyon

Nöroendokrin düzenlemenin merkezinde hipotalamus bulunmaktadır. Duygudurum bozukluklarında üzerine durulan yolaklar; tiroid, adrenal ve büyüme hormonu yolaklarıdır (Sadock, 2017).

Depresyonda growth hormon yanıtı, LH salgılanması azalır, kalsitonin ve vazopressin salınımında dengesizlikler meydana gelir. Hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı artar ve buna sekonder olarak kortizol düzeyleri yükselir. Kortizolün, duygudurum ve bilişsel süreçler üzerine regüle edici etkisi mevcuttur. Kortizol yüksekliği ile giden Cushing hastalığında depresif ya da manik belirtiler, bilişsel alanlarda bozulmalar gözlenebilmektedir (Belvederi Murri vd., 2016).

Yine yapılan çalışmalarda, depresif hastalarda kortizol düzey yüksekliğine rağmen, deksametazon supresyon testinde baskılanma gözlenmemektedir ve BOS CRH düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir (Nemeroff vd., 1984).

Tiroid fonksiyon bozukluklarında da nöropsikiyatrik semptomlarla sıklıkla karşılaşılmaktadır. Hipertiroidi genellikle duygulanımda oynaklık, anksiyete,

insomnia ile ilinti iken, hipotiroidi depresyon ve bilişsel defisitlerle ilintidir. Ayrıca depresif dönemlerde TRH'a TSH yanıtı azalmaktadır (Chakrabarti, 2011). Yapılan çalışmalarda, tedaviye dirençli, karma özellikli, hızlı döngülü BB hastalarının tedavilerine levotiroksin eklenmesiyle olumlu sonuçlar alındığı gözlenmiştir (Bauer, 1990).

İmmünolojik Faktörler

Sitokinler, immün sistemdeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter görevi de üstlenmektedir(Işık E, 2003). Munkholm ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alfa, sIL-2R, sIL-6R, IL-4 ve IL-1RA seviyelerinin manik dönemde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Munkholm vd., 2013). IL-1 düzeylerinin artışı ile 'hastalık davranışı sendromu' gözlenmektedir, bu sendromun belirtileri depresyonun bazı belirtileri ile örtüşmektedir. Depresyonda da bu sendromda da, hücrel immünitede baskılanma gözlenir. BB'de ise hem depresif hem de manik dönemlerde hücrel immünitede artış gözlenmektedir (Işık E, 2003).

Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin artışı ve antioksidanların yetersizliği sonucu dengenin bozulması ile meydana gelir (Özcan vd., 2015).

BB'de sağlıklı kontrollere kıyasla oksidatif stres belirteçleri anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (Brown vd., 2014).

Hastalık Öncesi Yaşam Deneyimleri

Psikososyal faktörlerin BB'nin meydana gelmesinde, ortaya çıkışında ve klinik seyrinde etkili olduğu bilinmektedir.

Perinatal dönemde geçirilen influenza enfeksiyonunun, çocuklarda BB görülme riskini 4 kata kadar arttırdığı saptanmıştır (Parboosing vd., 2013). Ayrıca preterm doğum,

sezaryen ile doğum, kafa travması ve perinatal dönemde sigara kullanımının da riski arttırdığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (Chudal vd., 2014; Talati vd., 2013).

Özellikle ergenlik döneminde esrar, alkol ve madde kullanımının BB'nin prognozunu kötüleştirdiği belirtilmektedir (Pacchiarotti vd., 2013). Çocukluk çağı geçirilmiş travma öyküsünün, BB prognozunu kötüleştirebileceği ve daha fazla sayıda ek tanı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Aldinger & Schulze, 2017).

Sosyal desteğin BB prognozunda önemli bir yeri olduğu, sosyal desteği olan BB hastalarının prognozunun daha iyi olduğu ve daha az epizot geçirdikleri saptanmıştır (L. Johnson vd., 2003).

2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz

BB yineleyici doğada, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulmalar ile gidebilen kronik bir ruhsal hastalıktır (Goldberg, 2004).

BB tanılı hastaların %90'ında yinleme görülmektedir (Tondo vd., 2017). Uzun dönem izlem çalışma verilerine göre, tam remisyon gösteren hasta oranı %24'tür (Angst vd., 2005).

Van Meter ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde genellikle hastaların ilk manik epizotlarından önce depresif semptomlarının ya da epizotlarının olduğu saptanmıştır (Van Meter vd., 2016). Bu nedenle depresif semptomatoloji ile başvuran hastalar da bipolarite açısından dikkatle izlenmelidir. Depresyon tanısı ile psikiyatri polikliniklerine başvuran ve klinik izlemleri süren hastaların %10'unun 6-10 sene içinde mani geçirdikleri saptanmıştır (Solomon vd., 2010).

Depresif belirtiler genelde daha sinsi başlarken, mani dönemleri daha ani ve gürültülü başlamaktadır (van der Voort vd., 2015).

BB'de ilk duygudurum dönemleri çevresel faktörler, stres vs. gibi tetikleyicilerle başlarken, daha sonraları duygudurum dönemleri tetikleyicilerden bağımsız da ortaya çıkabilmektedir (Suominen vd., 2007).

BB genelde depresyon ve mani dönemleriyle gitmekle birlikte, bir grup hasta (%10-20) depresyon yaşamaksızın mani dönemleri yaşamaktadır ve bu dönemler haftalar ile aylar sürebilmektedir. BB tanılı manik epizottaki 246 hastanın incelendiği Solomon ve ark. (2003) yaptığı bir çalışmada epizotların %25'inin ilk ay içerisinde, geri kalanının ise 7-15 hafta arasında remisyona girdiği saptanmıştır.

Depresif dönemler ise 3-5 ay içerisinde remisyona girmektedirler ve hastalık seyrinde genellikle depresif dönemler, manik dönemlere göre daha fazla yer tutmaktadır (Mandelli vd., 2016).

Herhangi bir duygudurum epizodunun sonrasındaki bir sene içinde yeni epizot geçirme olasılığının %50, sonraki dört sene içinde %70, beş sene içerisinde ise %90 olduğu saptanmıştır (Suominen vd., 2007).

Hastaların yaklaşık %28'i mevsimsel özellikler göstermektedir (Turvey vd., 1999).

BB yüksek intihar oranlarına sahiptir. Yaşam boyu intihar olasılığı %20 olarak saptanmıştır (Kessler vd., 2006; Tondo vd., 2017). Nordentoft ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada hastaneye ilk başvurusunda BB tanısı alan kişilerde intihar riskini kadınlarda %5 ve erkeklerde %8 olarak bildirilmiştir.

Erkek cinsiyet, hastalık öncesi işlevselliğin düşük olması, erken veya geç başlangıç yaşı, hızlı döngülülük, karma özelliklerin varlığı, daha fazla sayıda epizot öyküsü, daha fazla sayıda hastaneye yatış, epizotların şiddetinin fazla olması, kalıntı belirtilerin varlığı, kişilik bozukluğu ek tanısı, psikotik özelliklerin mevcut oluşu, komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı, özellikle alkol ve madde kullanım bozukluğunun eşlik etmesi kötü prognoz göstergelerindendir (Keck vd., 1998).

Psikososyal desteğin fazla olması, tedavi uyumunun iyi olması, mesleki ve sosyal işlevselliğin iyi olması, ailede duygu dışavurumunun az olması, mani dönemlerinin baskın olması iyi prognoz göstergelerindendir (Crump vd., 2013).

2.1.8. Tedavi

BB kronik bir rahatsızlık olup, hastalık ve düzelme dönemleriyle gitmektedir ve doğası gereği uzun süreli izlemi gerekmektedir. Uygulanan tedaviler BB’de mortalite ve morbiditeyi azaltabilirler.

BB tip 1 tanılı kişilerin yaklaşık %40 kadarının medikal takipte olmadıkları, takipte olanların önemli bir kısmının ise tedaviye uyumlarının iyi olmadığı saptanmıştır (Sadock, 2017).

BB tanılı hastaların tedavisi; akut hastalık döneminin düzeltilmesi, riskli durumların saptanması, düzelme dönemi izlemi, eşik altı belirtilerin takibi, nüksleri önlenmesi, işlevselliğin sürdürülmesi ve psikoeğitim olarak tabakalandırılabilir (Fountoulakis & Vieta, 2008; Kora vd., 2022).

Tedaviye başlamadan önce hastanın tedavi seçimi, önceki hastalık dönemlerinde tedaviye verdiği yanıt, yanıt verme süresi, yan etkiler, bireyin yaşına ve genel beden sağlığına ilişkili durumlar, hasta-hekim ilişkisindeki güven, bireysel riskli durumların saptanması, alkol ve madde kullanımının sorgulanması, hastanın iç görüşü, sosyal destek varlığı dikkate alınmalıdır (Aydemir vd., 2010).

Günümüzde kullanılan başlıca duyudurum dengeleyici ilaçlar lityum, valproik asit, lamotrijin ve karbamazepindir (APA, 2002).

Akut mani/hipomani tedavisinde ilk sıra ilaçlar tekli sağaltımda lityum, valproat, ketiapin, aripiprazol, risperidon, paliperidon, olanzapin, asenapin ve kariprazin; ekleme sağaltımındaysa Lityum/Valproat+Ketiapin/aripiprazol/risperidon/olanzapin/asenapin şeklinde olmalıdır.

İkinci basamakta yapılması gereken, diğer ilk sıra tedavi seçeneklerine geçiş veya diğer ilk sıra seçeneklere eklemedir (Kora vd., 2022).

Anksiyete ve ajitasyonu azaltmak, sedasyonu sağlamak amacıyla benzodiazepinler mevcut tedaviye ek olarak kullanılabilir (Grunze vd., 2010).

Dirençli olgularda elektrokonvulsif terapi (EKT) uygulanmasının ya da tedaviye klorapin eklenmesinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (X.-B. Li vd., 2015; Medda vd., 2014).

Oral tedaviyi kabul etmeyen ya da ajite-eksite hastalarda intramüsküler antipsikotik tedaviler tercih edilebilir (Yatham vd., 2018).

BB'de depresyon dönemi, mani dönemlerinden daha siktir ve daha uzun sürmektedir. Özkıyım riski, depresyon döneminin sağaltımında akılda tutulmalıdır (Kora vd., 2022).

BB depresif dönem tedavisinde öncelikle lityum tercih edilmektedir, bunun nedenlerinden biri de lityumun intiharı önlemedeki olumlu etkisidir (Cipriani vd., 2013).

Depresyon dönemi sağaltımında ilk sıra tedavide; hasta lityum kullanmıyorsa lityum başlanabilir ya da eklenebilir, DDD+ LTG, DDD+Ketiapin/Lurasidon/Kariprazin, DDD+ AD (SNGİ, TSA gibi çoklu nörotransmitter etkili antidepresanlar hariç SSRI'lar veya bupropion) şeklinde kombinasyon tedavileri uygulanabilir.

İkinci basamakta yapılması gereken, diğer ilk sıra tedavi seçeneklerine geçiş veya diğer ilk sıra seçeneklere ekleme şeklinde olmalıdır (Aydemir vd., 2010).

Psikotik özellikli, tedaviye dirençli, yüksek intihar riski olan, yeme içme reddi olan, katatonik özellikli veya gebe hastalarda EKT düşünülebilir (Yatham vd., 2018).

Akut dönem tedavisinin ardından koruyucu sağaltıma geçilir. Koruyucu tedavi planlanırken kişinin yaşam çizelgesi ve klinik özellikleri değerlendirilerek karar verilmedir (Aydemir vd., 2010).

Koruyucu tedavide işlevselliğin korunması, yinelenmelerin engellenmesi, yaşam kalitesinin artırılması, kalıntı belirtilerin önüne geçilmesi, hastalık dönemlerinin belirtilerinin tanınması ve yönetimi, içgörünün artırılması, çevresel stresörlerle başa

çıkma ve problem çözme becerilerinin artırılması, uyku-uyanıklık ritminin düzenlenmesi hedeflenmelidir (Aydemir vd., 2010).

Koruyucu tedavide; tek ilaçla sağaltımda lityum, valproat, olanzapin, ketiapin, aripiprazol ve risperidonun uzun etkili formu mani epizotlarına; lityum, lamotrijin, ketiapin, olanzapin ve lurasidon depresif epizotlara; lityum, valproat, karbamazepin ve olanzapin ise karma özellikli epizotlara karşı koruyuculuk göstermektedir (Fountoulakis vd., 2016; Nestsiarovich vd., 2022).

2.2.ŞİZOFRENİ

2.2.1. Tanım

Sch, genellikle gençlik yıllarında başlayan, algı, düşünce, duygulanım ve davranış alanlarında bozulmalarla giden, dikkat, çalışma belleği ve diğer yürütücü işlevlerde progresif bozulma ile karakterize psikiyatrik bir rahatsızlıktır (Kahn vd., 2015).

Sch terimi, sözcük olarak ‘Aklın/Zihnin Yarılması’ anlamına gelir ve duygulanım ile düşünce arasındaki bağlantıların ayrıklığını ifade eder (Pinkham vd., 2003).

Sch; DSÖ verilerine göre tüm dünyada yeti yitimine yol açan ilk on hastalık arasındadır (Murray vd., 1994).

Hastalık kişinin çevresi ile uyumunu zorlaştırır, kişiler arası ilişkiler, öz bakım gibi işlevsellik alanlarında bozukluklar meydana getirebilir, bu zamanla topluma yansiyabilir ve bu bakımdan bir halk sağlığı sorunu haline gelir (Soygür vd., 2007).

2.2.2. Tarihçe

Günümüzde Sch hastalarında yaygın olarak gözlenen semptomlar ile ilgili yazılmış tanımlamalara tarihi süreç içerisinde sıkça rastlanmaktadır.

İlk Yunan doktorlar büyüklük sanrılarını, paranoyayı, bilişsel fonksiyonlarda ve kişilikte bozulmayı tanımlamışlardır.

Psikiyatri ve nöroloji alanlarında bu bozukluğu araştırmış iki önemli kişi Emil Kraepelin ve Eugen Bleuler'dir.

Daha önceleri, Fransız bir psikiyatrist olan Benedict Morel ergenlik döneminde başlayan bilişsel yıkıma uğramış bu kişiler için ‘démence précoce’ terimini kullanmıştır; Kraepelin ise Morel'in ‘démence précoce’ terimini ‘dementia precoc’ (erken bunama) olarak değiştirmiştir; bu terimle bozukluğun bilişsel süreci (demans) ile erken başlaması (prekoks) vurgulanmıştır (Aschauer vd., 1994).

"Dementia precoc’ hastaları uzun dönemde bilişsel yıkımlarla giderler, varsanılar ve sanrılar ana semptomlarıdır. Kraepelin normal işlevsellik dönemi ve epizotlarla giden hastalığı ‘manik-depresif psikoz’ olarak sınıflamıştır. Bu hastalarda "dementia precoc’daki bilişsel kötüye gidişin olmadığını düşünmektedir (Aschauer vd., 1994).

Bleuler ise literatürde dementia precoc’un yerini alan ‘şizofreni’ terimini kullanmıştır. Bu terimi, hastanın düşünce, duygu ve davranışları arasındaki bölünmeyi vurgulamak için seçmiştir (Çataloluk & Buran, 2023).

Bleuler, Kraepelin'in erken bunama kavramından farklı olarak, Sch’nin bilişsel yıkımla gitmesi gereken bir hastalık olmayabileceğini savunur. Bleuler hastalardaki bu zihinsel bölünmeyi geliştirmek amacıyla primer ve sekonder belirtiler tanımlamıştır.

‘Dört A’ olarak özetlenen bu belirtiler çağrışımlarda (associations) bozukluk, duygulanım (affect) bozuklukları, otizm (autism) ve ambivalansı içermektedir. Ayrıca, Blueuler, erken bunama için temel belirteçler olarak kabul edilen varsanılar ve sanrıları, sekonder belirtiler olarak tanımlamıştır. Sonraki dönemlerde psikiyatr Kurt Scheneider, “Schneider İlk Sıra Belirtiler” olarak bilinen İSS’yi belirlemiştir ve bunların tanı koymada önemli olduğunu açıklamıştır. Öyle ki bu belirtiler DSM–IV tanı kriterleri arasında da yer almaktadır (Çataloluk & Buran, 2023).

Sch’nin DSM yolculuğu içerisinde şizofreni DSM-I’de bozukluk olarak değil, bir reaksiyon olarak tanımlanmıştır. DSM-II ile DSM-I içinde kullanılan reaksiyon kavramı terk edilmiştir. 1980’de yayınlanan DSM-III ile Sch’nin tanı kriterleri ve

süreci tanımlanmıştır. DSM-IV'te hastalığın farklı biçimlerini açıklayabilmek adına alttürler belirlenmiştir. Bu türler; paranoid, dezorganize, katatonik ve ayrışmamış olarak ayrılmıştır. 2013 yılında yayınlanan DSM-5-TR' de Sch tanımı genel hatlarıyla aynı kalmıştır. Ancak DSM-IV'te esas alınan; A kriterlerinden en az iki, İSS'den ise bir tanesinin bulunma gerekliliği kaldırılmıştır. Bireyin tanı almasında sanrı, varsanı ya da dezorganize konuşma kriterlerinden sadece bir tanesinin bulunması yeterli kabul edilmiştir. Ayrıca DSM-5-TR içerisinde geçerlilik ve güvenilirliklerinin az olması nedeniyle alttürlerle de yer verilmemiştir (Jablensky, 2010; Sadock Benjamin J., 2017).

2.2.3. Sınıflandırma

Şizofreni için DSM-5 tanı kriterleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (Ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dağınık konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılabilir konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda, ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk; ön ya da artakalan evreleri

sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin en az bir kesiminde bulunmuştur.

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

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur (APA, 2013).

Şizofreni ICD-11 Tanı Kriterleri

Temel (Gerekli) Özellikler:

Aşağıdaki semptomlardan en az ikisi (bireyin kendisi tarafından bildirilen veya klinisyen ya da bir başkası tarafından gözlemlenen) 1 ay ya da daha fazla süredir mevcut olmalıdır. Nitelenen semptomlardan en az birisi a-d maddeleri arasından olmalıdır.

a. Persistan sanrılar (örneğin büyüklük sanrıları, referans sanrıları, kötülük görme sanrıları)

b. Persistan varsanılar (en sık işitsel olmakla birlikte herhangi bir duyuşsal modalite ile ilişkili olabilir)

c. Dezorganize düşünceler (yapısal düşünce bozukluğu; örneğin teğetsellik ve çağrışımların kaybolması, uygunsuz konuşma, neolojizm) Ağır durumlarda, kişinin

konusması anlaşılamayacak kadar dağınıktır “ Sözcük salatası”.

d. Etkilenme, kontrol edilme veya edilgenlik yaşantıları (Kişinin hisleri, düşünceleri, dürtüleri ve eylemleri kendisi tarafından oluşturulmaz, kendi zihnine başkaları tarafından yerleştirilmiştir veya kişinin zihninden başkaları tarafından çekilmiştir; ya da düşünceleri başkaları tarafından yayınlanmaktadır.)

e. Negatif semptomlar; affektif düzleşme, aloji, konuşmada duraksama, avolüsyon, asosyallik ve anhedoni gibi.

f. Ağır dezorganize davranışlar; amaca yönelik aktiviteyi engelleyecek nitelikte (örneğin tuhaf veya amaçsız görünen davranışlar, organize hareket edebilmeyi engelleyen öngörülemeyen veya uygunsuz duygusal yanıtlar.)⁷

g. Psikomotor rahatsızlıklar; katatonik huzursuzluk veya ajitasyon, postür alma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ya da stupor gibi. Not: Eğer şizofreni bağlamında tam bir katatoni sendromu meydana geldiyse, aynı zamanda “Başka Bir Ruhsal Bozukluk ile İlişkili Katatoni“ tanısı seçilmelidir.

• Bu semptomlar başka bir tıbbi durumun (örneğin beyin tümörü, madde veya ilacın (örneğin kortikosteroidler) santral sinir sistemine etkisine veya yoksunluk bulgularına (örneğin alkol) bağlı değildir.

Şizofreni için Gidiş Belirleyicileri:

Şizofreni seyrini tanımlamak için, hali hazırda şizofreni tanı kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığını belirten ya da şu anda hastalığın kısmi veya tam remisyonda olup olmadığına işaret eden hastalık gidiş belirleyicilerine başvurulabilir. Gidiş belirleyicileri aynı zamanda mevcut atağın ilk atak olup olmadığını, bunun gibi çoklu ataklar olup olmadığını veya semptomların belli bir zaman diliminden bu yana kesintisiz biçimde var olup olmadığını ifade etmek için de kullanılabilir(Harrison vd., 2021).

2.2.4. Epidemiyoloji

Sch'nin yıllık sıklığı 15,2/100.000 saptanmış olup, psikiyatri kaynaklarında Sch yaygınlığı ‘tüm toplumlarda %1’ olarak yer alsa da, son senelerde yapılan araştırmalar

yaygınlığın her toplumda aynı olmadığını göstermiştir (Esen-Danacı vd., 2021; McGrath vd., 2008).

Saha ve ark. (2005) yaptığı gözden geçirme çalışmasında, Sch yaygınlığının gelişmekte olan ülkelerde daha az olduğu bildirilmiştir.

Türkiye’de Binbay ve ark. (2011) yaptığı bir epidemiyoloji çalışmasında Sch yaygınlığının %0,89 olduğu bulunmuştur.

Hastalık sıklıkla 15-30 yaş arasında başlar ancak erkekler kadınlara kıyasla beş sene daha erken tanı alırlar. Kadınlar 40-45 yaş arasında Sch başlangıcı ikinci bir pik yapmaktadır, bunu perimenapozal dönemde östrojenin koruyucu etkisinin çekilmesine bağlayan yazarlar mevcuttur (Hafner, 1998).

Uluslararası Geç Başlangıçlı Şizofreni Grubu, 40 yaşından sonra başlayan Sch için “Geç Başlangıçlı Şizofreni” (GBŞ), 60 yaşından sonra başlayan Sch için “Çok Geç Başlangıçlı Şizofreni” (ÇGBŞ) kavramını tanımlamıştır (K. Kim vd., 2022).

Geç yaşlarda başlayan psikotik bulgulu rahatsızlıkların yaklaşık yarısının sekonder nedenli olduğu saptanmıştır (Reinhardt & Cohen, 2015).

13 yaşından önce başlayan Sch ‘Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (ÇEBŞ)’, 18 yaşından önce başlayan şizofreni ise Erken Başlangıçlı Şizofreni (EBŞ) olarak tanımlanmaktadır (Harris & Jeste, 1988).

2.2.5. Etiyoloji

Şizofreniyi “dementia praecox” olarak tanımlayan Kraepelin’ e göre Sch nörodejeneratif bir süreçte ilerleyici bir bilişsel yıkım göstermekteydi. Sonrasında yapılan çalışmalarda, nörodejeneratif hastalıklarda görülmesi beklenen gliosis ve skar dokusu Sch hastalarının histopatolojik incelemelerinde gösterilememiştir (Rund, 2018). Takip eden yıllarda ise Sch’nin nörogelişimsel bir hastalık olduğu görüşü daha çok kabul görür hale gelmiştir.

Sch'nin gelişimiyle ilgili bu görüş neredeyse otuz yıl önce Weinberger, Murray ve Lewis tarafından yazılan nörogelişimsel teori üzerine inşa edilmiştir. İlk nörogelişimsel teori, prenatal bir olayın beynin normal olgunlaşma sürecini bozabileceğini ve hayatın ilerleyen dönemlerinde Sch klinik sendromuna yol açabileceğini öne sürmüştür, buna Sch için "tek vuruş" teorisi denilmektedir (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987).

Daha fazla nörogelişimsel model araştırması yapıldıkça, böyle statik bir modelin Sch'de görülebilen beyin hacmindeki longitudinal değişiklikleri açıklamakta yetersiz olduğu ortaya çıkmıştır (McGrath vd., 2003; Takahashi vd., 2009).

Araştırmalar daha sonra, nörogelişimsel modeldeki bu boşluğu açıklamak için gereken ardışık 'ikinci vuruşları' belirlemeye odaklanmıştır. Ancak, ikinci vuruşların doğası hakkında daha fazla çalışma yapıldıkça, Sch'de mevcut olan nöroanatomik heterojenliği açıklamak için iki vuruş modelinin de yetersiz olduğu anlaşılmıştır (Gogtay vd., 2011; Pantelis, 2005). Çoklu vuruş (multiple-hit) hipotezi ise genetik duyarlılık zemininde, çevresel etkenlere bağlı olarak Sch geliştiğini öne sürmektedir (Davis vd., 2016).

Günümüzde Sch etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, modern epidemiyoloji ve nörobiyoloji temelinde, genetik, nöropatoloji, nörogörüntüleme, nörokimya alanındaki çalışmalardan elde edilen bulgularla Sch'nin gelişimine dair önemli bilgiler elde edilmiştir.

Uzun zamandır Sch'yi oluşturan temel patofizyolojik mekanizmanın dopaminerjik sistemdeki kusurlardan kaynaklandığı varsayımı egemendir.

Dopamin Hipotezine göre Sch aşırı dopaminerjik aktivitenin sonucu olarak meydana gelmektedir. Ancak bu aktivitenin, dopaminin fazla salınmasına mı, dopamin reseptörlerinin artması ya da hipersensitivitesine mi yoksa hepsine mi bağlı olduğu hala belirsizliğini korumaktadır.

Beyindeki striatal bölgede artmış presinaptik dopamin salınımı da pozitif belirtilerle ilişkilendirilmiştir (Howes & Murray, 2014).

Son zamanlarda Sch patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin yanında noradrenerjik, GABA’erjik, serotonerjik sistemin işlevleri de ön plana çıkmaktadır (Tiihonen vd., 2021)

Güncel literatür, artmış serotonerjik aktivitenin hem pozitif hem de negatif belirtilerin artışına neden olabileceğini bildirmektedir. Klozapinin güçlü serotonin antagonistik etkisi ile pozitif ve negatif belirtilerde iyileşmenin görülmesi, bu olasılığın geçerliliğine katkı sağlamaktadır.

Anhedoni Sch’ temel belirtilerinden olup, noradrenalin ödül devrelerindeki selektif nöronal dejenerasyonun, anhedoniden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

GABA’nın dopamin aktivitesi üzerine regülatör etkisi vardır ve GABA’erjik nöron dejenerasyonu dopamin aktivitesinin artışına neden olabilmektedir.

Yine Sch etiyolojisinde Substans P, Nörotensin gibi nöropeptidlerin mekanizmalarındaki değişiklikler, glutamat hiperaktivitesi, muskarinik ve nikotinik reseptörlerde azalma gibi faktörler de araştırılmaktadır (Sadock, 2017).

Sch’de genetik duyarlılığa ilişkin ilk bilgilerimiz aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmalar sonucu Sch’nin poligenik ve çok etkenli bir genetik gelişim sonucu olduğu gösterilmiştir (Stilo & Murray, 2019).

Sch en fazla kalıtsallık gösteren psikiyatrik hastalıklardan biri olup tahmini kalıtımı %80’dir (Hilker vd., 2018; Sullivan vd., 2003).

En önemli risk faktörü, birinci derece yakınlarda psikotik bozukluk varlığıdır. Schhastalarının birinci derece yakınlarında, Sch olma olasılığı %8-10 olarak bulunmuştur (Bramon & Murray, 2001; Keshavan vd., 2005).

Paylaşılan gen sayısı ve ailede etkilenmiş birey sayısı arttıkça risk artış göstermektedir (Sullivan vd., 2012). Sch tanısı olsun ya da olmasın, ailede mevcut olan psikiyatrik hastalıkların hepsi Sch riskini arttırmaktadır (Agerbo vd., 2015).

Aday gen ilişkilendirme çalışmalarında hasta grup, kontrol grubuyla karşılaştırılır ve aday genin, hasta grubunda daha fazla olup olmadığı araştırılır (Anıl Yağcıoğlu vd., 2023).

Sch ile NRG (nöroregulin-1), disbindin (DTNBP1), prolin dehidrojenaz, katekolamin O-metil transferaz (COMT), DISC1 ve DISC2 (disrupted in schizophrenia), metabotropik glutamat reseptörü (GRM3), D-amino asit oksidaz aktivatör (DAOA/G72), serotonin 2A reseptörü (HTRA-2), dopamin 3 reseptörü (DRD3) gen bölgeleri arasında ilişki bulunduğu ve 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (Anıl Yağcıoğlu vd., 2023).

Velo-kardiyo-fasyal sendromda gözlenen 22q11.2 delesyonunun sıklıkla psikoza eşlik ettiği saptanmıştır (Chow vd., 1994). Marshall ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları bir çalışmada, bu delesyona sahip olmanın Sch riskini 68 kat arttırdığı bulunmuştur.

Acil sezaryen, konjenital malformasyonlar, gebelik esnasındaki enfeksiyonlar, preeklampsi, asfiksi gibi obstetrik komplikasyonlar da Sch etiyolojisinde yer almaktadır (Cannon vd., 2002).

Yine kanabis kullanımının psikoza ve Sch ile ilişkisi, çok sayıda çalışmada tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (Gage vd., 2016).

2.2.6. Klinik Seyir ve Prognoz

Sch'nin klinik gidişi ve prognozu, tanının erken konulmasına, farmakolojik tedaviye, psikososyal müdahalelere, bireyin sağlık hizmetlerinden yararlanmasına ve diğer birçok faktöre bağlı olarak büyük değişkenlik göstermektedir (Volavka & Vevera, 2018).

Karakteristik olarak semptomlar ergenlik döneminde başlamaktadır ve bunu prodromal belirtilerin oluşumu izlemektedir. Çevresel ve sosyal değişimler hastalığın ortaya çıkışını tetikleyebilmekte veya hızlandırabilmektedir.

Sch'nin klinik gidişı genellikle alevlenmeler ve düzelmeler şeklindedir. Tanı konuluşundan sonraki ilk 5 yıl içindeki gidişat, genellikle uzun dönem prognozu yansıtmaktadır.

Saha ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada Sch hastalarının herhangi bir sebeple ölüm oranı 2,5 kat, intihar ile ölüm riski ise 12 kat artmış olarak saptanmıştır.

Antipsikotik tedavinin tetikleyebildiği kilo artışı, metabolik sendrom, sağlıksız yaşam biçimleri, kişilerin sağlık hizmetlerine ulaşımının zorluğu, Sch'ye yatkınlık yaratan genlerin aynı zamanda kardiyovasküler ve immün sistem sorunlarına da yatkınlık yaratması, hastalığın kendisinin de yaşlanmayı hızlandırması Sch'de ölüm nedenleri arasında düşünülen sebeplerden birkaçıdır (Seeman, 2019).

Hastalığın akut başlaması, tetikleyen faktörlerin bulunması, tedavisiz geçen psikoz süresinin kısa olması, iyi premorbid işlevsellik öyküsü, duygudurum semptomlarının eşlik etmesi, evli olmak, destek sistemlerinin iyi olması ve pozitif belirtiler daha iyi klinik gidiş ile ilişkilendirilmekteyken, sinsi başlangıç, kötü premorbid işlevsellik, negatif ve bilişsel belirtilerin fazla olması, çok sayıda epizot öyküsü prognozun kötü olmasıyla ilişkilendirilmektedir (Sadock, 2017; Volavka & Vevera, 2018).

2.2.7. Tedavi

Sch tedavisi multidisipliner bir yaklaşım ve kişiye özel düzenlemeler gerektirir. Hasta ile hekim arasındaki güven ilişkisi ve terapötik ilişki büyük önem taşımaktadır. Hekim hastanın sınırlarına saygılı, güven verici ve açık davranmalıdır. Tedavide amaç yalnızca semptomların azaltılması değil, kişilerin sosyal toplumsal hayata da kazandırılmasıdır.

Antipsikotik ilaçlar halen Sch'de başta gelen tedavi aracı olmakla birlikte psikososyal girişimler ilaç tedavisiyle dikkatlice bütünleştirilmeli ve desteklenmelidir (Öztürk & Uluşahin, 2023).

1952 yılında klorpromazinin antipsikotik etkilerinin keşfedilmesiyle birlikte Sch tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Klorpromazinin bulunması ile birinci kuşak antipsikotikler, 1990'da klozapinin keşfi ile de ikinci kuşak antipsikotikler Sch tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Öztürk & Uluşahin, 2023)

Antipsikotikler dopamin reseptör antagonizması ile etki göstermektedirler. Antipsikotik etkinliğin ortaya çıkması için mezolimbik yolakta D2 reseptörlerinin önemli bir kısmının bloke edilmesi gerekmektedir. Ancak bu esnada nigrositriatal yolak, hipotalamo-hipofizer yolaklarda D2 reseptör blokajının %80'i geçmesi durumunda ekstrapiramidal hareket bozuklukları ve hiperprolaktinemi gibi yan etkiler meydana gelebilmektedir. İlaven mezokortikal yolakta D2 reseptörlerinin blokajı halihazırda azalmış olan dopaminerjik aktiviteyi daha da azaltarak negatif ve bilişsel belirtilere neden olabilir veya artırabilir (Stahl, 2017).

Klozapinin keşfinden sonra kullanılmaya başlayan ikinci kuşak antipsikotikler, 5HT2A antagonizması, 5HT1A agonizması ve dopamin parsiyel agonizması gibi etki mekanizmalarına da sahiptirler (Stahl, 2017).

Hastaların uzun vadede tedavi uyumsuzluğu, tedavinin sürdürülebilirliği açısından sorun yaratmakta olup, Sch hastaları arasında tedaviye uyumsuzluk oranı %25 ile %75 arasında değişmektedir (Lieberman vd., 2002).

Avrupa Şizofreni Sağlık Sonuçları (SOHO) çalışması, hastanın kendini iyi hissetmesiyle tedavi uyumu arasında güçlü bir ilişki saptamıştır (Lambert vd., 2005).

Alkol madde kullanım bozukluğu, ekstrapiramidal sistem yan etkileri, tedaviye ve hastalığa karşı negativistik tutum, tedavi uyumunu bozabilen etmenlerdir (Hafner vd., 2003). Yapılan bir çalışmada, ikinci kuşak antipsikotik tedavisi birinci kuşağa oranla daha az yan etki gösterdiği için, bu tip ilaçlara uyum daha fazla bulunmuştur (Awad & Voruganti, 2004).

Farmakolojik tedavilere ek olarak hasta ve yakınlarına psikososyal destek sağlamaya yönelik yaklaşımlar da tedavide etkinliği arttırmaktadır (Barrowclough vd., 1996).

Bireysel psikoterapi, aile terapileri ve grup psikoterapilerinin hastaların sosyal, mesleki ve kişiler arası işlevsellik, ailevi sorumluluklar ve topluma ait olma hissi gibi, öznel işlevsellik düzeylerini artırmada etkin olduğu bilinmektedir. Psikososyal tedaviler farmakolojik tedavi ile kullanıldığında, hastaların işlevselliğini ve yaşam kalitesini arttırmakta ve yineleme oranlarını düşürmektedir (Lieberman vd., 2002; Patterson & Leeuwenkamp, 2008).

2.3.NÖROKOGNİSYON

2.3.1. Tanımı ve Türleri

Biliş sözcük anlamı olarak ‘canlının, bir nesne veya olayın varlığına ilişkin bilgili ve bilinçli duruma gelmesi’dir.

APA’ya göre ise biliş (kognisyon), bilme ve farkında olma gibi tüm algılama, kavrama, bellek, akıl yürütme, değerlendirme, hayal etme ve problem çözme yetilerini barındıran zihin komponentlerinden biridir (VandenBos, 2015).

Duyu organlarına gelen uyarıların, bilgilerin algılanması, kavranması, işlenmesi ve anlaşılmasına yönelik işlevlerin tümüne ‘bilişsel işlevler’ adı verilir.

Bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, bellek, işlem hızı, görsel-uzamsal işlevler, motor işlevler, dil, çalışma belleği ve sosyal biliş gibi alanlardan oluşur (Sadock, 2017).

ICD-11’de, bilişsel işlevler ilk defa bir sınıflandırma sisteminde hastalıkların klinik belirteçlerden birisi olarak yer almıştır (Kelly vd., 2019). Bu boyut içerisinde işlem hızı, çalışma belleği, görsel ve sözel bellek, dikkat, oryantasyon ve yargılama bulunmaktadır (Keeley & Gaebel, 2018).

Yürütücü işlevler; birbiriyle bağlantılı bir grup bilişsel işleve verilen isimdir. Bu işlevler arasında çalışma belleği (işleyen bellek), sözel akıcılık, plan yapma, irade, akıl yürütme, problem çözme, strateji oluşturma, karar verme, bilişsel esneklik, tepki inhibisyonu, soyutlama, dikkat kaydırma gibi beceriler bulunmaktadır (Lezak vd., 2004).

Yürütücü işlevleri değerlendirmek amacıyla bazı ölçekler ve nöropsikolojik bataryalar bulunmaktadır. Stroop testi, Wisconsin kart eşleme testi, İz sürme testi A-B ve sayı dizisi, sayı sembolü testleri yürütücü işlevleri değerlendiren, en çok kullanılan nöropsikolojik testlerdendir.

Çalışma belleği, bilgileri akılda tutma ve onlarla işlem yapabilme becerisidir. Bu beceri; konuşulanları anlama, plan yapabilme, dikkati kaydırma, matematik işlemlerini gerçekleştirme vb. için temel bir beceridir (Baddeley & Hitch, 1994).

İnhibitör kontrol, otomatik davranışları ketleyip, yerine hedef olarak belirlenen davranışı yapabilme becerisidir.

Bilişsel esneklik ise; çalışma belleği ve inhibitör kontrol üzerine inşa edilmiş daha ileri bir işlevdir. Yeni öğrenilen davranış, kural ve bakış açılarını hızlıca değiştirebilme becerisidir (Diamond, 2013).

Dikkat gelişiminin 7-12 aylık bebeklerde başladığı, 10-12 yaş çocuklarda inhibitör kontrolün geliştiği, bilişsel esnekliğin ise 13-15 yaşlarında gözlemlenmeye başladığı bilinmektedir (Brocki vd., 2008; Brocki & Bohlin, 2004).

İşlem hızı, kısmen basit ve iyi bilinen görevleri hızlı ve etkin bir biçimde yapma becerisidir. Sözel akıcılık, dikkatin toplanması ve sürdürülmesi gibi bilişsel işlevler için ön gerekliliktir.

İşlem hızı açısından, frontal lob, parietal lob, striatum ve diğer beyin bölgeleri arasındaki bağlantıyı sağlayan beyaz madde (BM) yolları büyük önem taşımaktadırlar. Çalışma belleği ve sözel akıcılık prefrontal korteks (PFK) ve nucleus caudatus ile olan bağlantıları tarafından yönetilir (Lezak M. vd., 2004).

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK); plan yapma ve organizasyon, bilgileri sınıflandırma gibi görevleri üstlenir. Orbitofrontal korteks (OFK) başlıca inhibitör kontrolden sorumludur. Medial frontal korteks ise; emosyon regülasyonu ve zihinsel işlemlerin başlatılmasında görev almaktadır (Lezak M. vd., 2004).

Hipokampus ve parahipokampal gyrus; bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılmasında önemli rol oynamaktadır (Moscovitch vd., 2016).

Nöron yapısı, fonksiyonu ve nöronlar arasındaki bağlantıları etkileyen her durum bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkiler. Bilişsel işlevlerdeki bozulmalar; bireylerin tedavi uyumu ve yanıtı, nüks riski ve işlevselliği üzerinde olumsuz bir etki göstermektedir (Huang vd., 2022).

Sosyal biliş, kişinin kendisini ve çevresini sosyal dünya içinde nasıl düşündüğü ve gördüğü ile ilgilenen sosyal psikolojinin alt dalıdır. Sosyal durumlar ve diğer kişiler hakkındaki algıların işlenmesi, çözümlenmesi ve bunlara dayanarak davranışların düzenlenmesi, kendisi ve diğerleri ile ilgili atıfları, sosyal yargılama gibi süreçleri içerir. Bilişsel işlevlerin tümünün sosyal bilişe katkısı bulunmaktadır (Bandura, 1989).

Yüz ifadeleri insanlarda iletişimin öncü araçları olup; temel duyguların, kişilerin yüzünden, sesinden ve davranışlarından tanınması evrenseldir. Başkalarının duygularının anlaşılmasına olanak sağlayan nöronal aynalama sistemi, kişilerin ifadelerinin mental temsillerini oluşturarak tanınmasını sağlar (Gallese, 2003).

ZK, başka insanların da bizim gibi kendine özgü düşüncelerinin, emosyonlarının, isteklerinin olduğunun anlaşılması ve davranışların bunlar önderliğinde yorumlanması yetisidir.

Başlıca çözümleyici ve akıl yürütme olmak üzere 2 ZK tipi vardır.

Çözümleyici ZK; algısal bilgilerin sosyal bağlamda analiz edilerek, karşıdaki kişinin zihinsel durumunun anlamlandırılmasıdır. Klinik pratikte en çok ‘Gözlerden Zihin Okuma’ testi ile değerlendirilir.

Akıl yürütme alt tipi ise, başkasının mental durumlarını, o kişinin zihninden bakarak analiz etme becerisidir (Sabbagh vd., 2004).

2.3.2. Bipolar Bozuklukta Nörokognisyon

BB'nin fenotipik ifadesi yalnızca duygu düzenlenmesindeki temel anomalileri değil aynı zamanda bilişsel bozuklukları, uyku/uyanıklık anomalilerini ve yüksek oranda tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeleri de içerir.

Hem mani hem de depresyonun akut dönemleri sırasında, hastalar tipik olarak çoğu bilişsel alanda önemli işlev bozuklukları gösterirler (Basso vd., 2002; Frangou vd., 2005; Malhi vd., 2007; Murphy & Sahakian, 2001).

Emil Kraepelin, epizotlar arasında iyileşmenin tamamlandığını vurgulamıştır ve bu etkileyici miras, nöropsikolojik bozuklukların klinik iyileşmeyle geri döndüğü yönündeki yaygın varsayımları büyük ölçüde desteklemiştir. Ancak son yıllarda, giderek artan sayıda kanıt, birçok nörobilişsel bozukluğun klinik iyileşme veya ötimi dönemlerinde de devam ettiğini göstermiştir (Clark vd., 2002; Martínez-Arán vd., 2004).

Yapılan incelemelere göre yetişkin ötimik BB hastalarındaki en dikkat çekici bozukluklar; dikkat, işlem hızı, motor koordinasyon, sözel öğrenme, bellek, bilişsel esneklik, inhibitör kontrol, çalışma belleği, zihin teorisi, sosyal biliş, sözel akıcılık ve yürütücü işlevler alanlarını kapsamaktadır (Arts vd., 2008a; Bora vd., 2005, 2009a; Bourne vd., 2013a; Mann-Wrobel vd., 2011a; Robinson vd., 2006a; Robinson & Nicol Ferrier, 2006; Torres vd., 2007).

Yapılan bir boylamsal çalışma, BB'deki bilişsel bozuklukların, sözel hafızadaki kötüleşme dışında beş yıl boyunca sabit kaldığını bulmuştur (Santos ve ark., 2014); Buna paralel olarak meta-analizlerin incelenmesi, bilişsel eksikliklerin genel olarak istikrarlı sebat ettiği sonucuna varmıştır (Santos vd., 2014; Szmulewicz vd., 2015).

BB'nin erken dönemlerinde de bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bilişsel işlev bozukluğu saptanan BB hastalarının oranı %30 ile %62 arasında değişmektedir (Iverson vd., 2011).

BB tanılı çocuk ve ergenlerde de aynı alanlarda bozukluk görülmektedir, genellikle en büyük etkilenme sözel bellekte, en düşük etkilenme ise motor hız ve zekâ alanlarındadır (Joseph vd., 2008).

Geriatrik BB hastalarında da benzer yaygın bilişsel işlev bozuklukları görülmektedir (Young vd., 2006).

BB hastalarının etkilenmemiş birinci derece akrabaları da özellikle sözel hafıza ve yürütücü işlevlerde, daha hafif de olsa, benzer eksiklikler göstermektedir (Arts vd., 2008a; Bora vd., 2009a; Tabarés-Seisdedos vd., 2008).

Dolayısıyla, bu bilişsel işlev bozukluklarının yalnızca hastalık özelliğinin belirteçleri değil aynı zamanda BB'nin varsayılan endofenotipleri de olabileceğini düşündürmüştür ve BB spektrumunun homojen olup olmadığı sorularını da akla getirmiştir.

Bazı çalışmalar, belli bir bilişsel eksiklik alt grubu ile hastalık geçmişi arasında bir korelasyon bildirmişlerdir, bu da duygudurum epizotlarının bu alanlarla ilgili nöronal işlevlerde bozulmalara neden olabileceğini öne sürer (Robinson & Nicol Ferrier, 2006).

Yaşam boyu epizot sayısının, özellikle de manik polaritenin, hastaneye başvuru sayısının ve hastalık süresinin BB'de bilişle olumsuz ilişki gösterdiği saptanmıştır (Robinson & Nicol Ferrier, 2006).

Tedavilerin bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkisini inceleyen çalışmalarda, antipsikotik kullanımı ile kognisyon arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (Altshuler vd., 2004a). Bu negatif ilişkinin, olasılıkla bilişsel, özellikle yürütücü işlevlerin dopamin ile olan ilişkisi ile alakalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak antipsikotik tedavinin BB hastalarında kognisyonla alakalı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Bora vd., 2011; Goswami vd., 2006).

BB'si olan kişilerde kalıcı nörobilişsel bozuklukların varlığının klinik, prognostik ve terapötik düzeylerde çeşitli etkileri olabilir. BB hastalarını tedavi eden klinisyenler, objektif bilişsel bozuklukları zamanında tespit etmek için hastaların bilişsel şikayetlerini dikkate almalı ve izlemelidir (Martínez-Arán vd., 2005).

Nöropsikolojik işlevlerin taranması klinik muayenenin önemli bir parçasıdır ve gerekli görüldüğünde daha ayrıntılı değerlendirmeler yapılmalıdır.

Uzun vadede koruma için ilaç seçerken, klinik faydalar ile her seçeneğe ilişkin yan etkiler arasında bir denge göz önünde bulundurulur. Bu dengeye ilaca bağlı olumsuz bilişsel etkiler de dahil edilmelidir. Bilişsel bozulmayı azaltmak veya en azından kötüleştirmemek için klinisyenlere olumlu veya nötr bilişsel profile sahip ilaçları kullanmaları önerilmelidir.

Kalıcı bilişsel defisitler, yetişkin BB hastalarında eş zamanlı olarak daha düşük işlevsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Bonnín vd., 2010; Martinez-Aran vd., 2007; Wingo vd., 2009). Yapılan üç uzunlamasına çalışmada, kalıcı bilişsel bozuklukların uzun vadede daha zayıf bir psikososyal uyumu öngörebileceği gösterilmiştir (Jaeger vd., 2007; Tabarés-Seisdedos vd., 2008). Spesifik olarak, sözel akıcılık, dikkat, psikomotor hız, sözel hafıza ve yürütücü işlevlerdeki temel defisitler, bir yıl sonraki işlevsel iyileşmenin bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır (Jaeger vd., 2007; Martino vd., 2009).

2.3.3. Şizofrenide Nörokognisyon

Sch hastaları, genellikle sosyal olarak izole olma eğilimindedirler, işlevsellikleri düşüktür ve yaşam süreleri beklenen ortalama yaşam süresinden kısadır. Bilişsel fonksiyonlar bütün bu sonuçlarla ilişkilendirilebilir (Helldin vd., 2015).

Bilişsel bozukluklar Sch'nin temel belirtilerinden olup, tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Sch tedavisinin amaçlarından biri de hastaların tekrar toplum içinde sağlıklı ilişkiler kurabilmesi, mesleki ve iş alanlarında işlevselliklerinin artırılmasıdır. Tedavi sonuçları değerlendirilirken pozitif ve negatif belirtilerle birlikte, bilişsel eksiklikler de değerlendirilmelidir.

Sch'de yapılan çalışmalar hem ilk atak Sch hastalarında hem de kronik Sch hastalarında bilişsel fonksiyonların sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü olduğunu göstermiştir (Lepage vd., 2014). Bu da bu hastalarda görülen bilişsel bozuklukların, hastalığın kronik etkilerinden ve kullanılan psikotroplardan bağımsız olduğunu düşündürür.

Longitudinal izlem çalışmalarından elde edilen bulgular, Sch hastalarına tanı konulduktan sonra zaman içinde bilişsel defisitlerde artış olmadığını, süreç içerisinde genellikle sabit bir seyir izlediğini göstermektedir (Albus vd., 2020; Snchez-Torres vd., 2018).

Hastaların çoğu sağlıklı gönüllülere kıyasla işlem hızı, problem çözme, sosyal biliş, sözel akıcılık, algısal/motor işleme, çalışma belleği gibi alanlardan en az birinde bozulma göstermekle birlikte en belirgin bozulma sözel bellek, öğrenme, dikkat ve yürütücü işlev alanlarındadır (Aleman vd., 1999; Carpenter, 2011; Saykin, 1991; WILK, 2004).

Heinrichs ve ark. yaptığı bir çalışmada, Sch'de tüm kognitif alanlarda defisitler olduğu saptanmıştır (Heinrichs & Zakzanis, 1998a). Bu sonuçlar Sch'de beyin fonksiyonlarında yaygın bir etkilene olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca Sch'de bilişsel alanlar arasındaki koordinasyon da bozulmaktadır, bu durum 'kognitif dismetri' olarak tanımlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, Sch spektrumundaki bireylerin, BB tanılı hasta grubuna benzer şekilde, bilişsel heterojenlik açısından üç temel gruba ayrılabilereği bildirilmiştir. Bunların %25'i görece bilişsel açıdan korunmuş grup, %44' bilişsel açıdan ciddi defisiter grup ve %31'i ise bu iki grup arasında bulunan orta düzey bilişsel bozukluklara sahip gruptur (Carruthers vd., 2019).

Sch hastalarının sağlıklı akrabalarında da genel zekâ düzeyinde, yürütücü işlevlerde ve işlem hızında azalma da dahil olmak üzere çeşitli bilişsel işlev bozuklukları saptanmıştır (Vorckov vd., 2021). Bu bozukluklar, sağlıklı akrabalarda, hasta kişilere göre daha hafif düzeydedir (Cannon & Marco, 1994).

Sch'de sadece nörokognitif fonksiyonlar değil, sosyal biliş de etkilenmektedir.

Sch hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla yüzde dışa vuran duyguları tanıma ve ayırt etmede güçlük yaşamaktadırlar ve bu güçlük remisyon döneminde de devam etmektedir (Combs & Gouvier, 2004; Couture, 2006; Horan, 2003).

Yapılan çalışmalarda, Sch hastalarında zihin kuramı becerilerinde belirgin defisitler saptanmıştır ve bu defisitler diğer nörobilişsel bozukluklardan bağımsızdır (Lysaker vd., 2010).

Güncel literatürde, Sch hastalarının sağlıklı kardeşlerinin de sosyal biliş testlerinde düşük performans gösterdiği bildirilmiştir (Cella vd., 2015).

Bilişsel bozukluklar, Sch'de bağımsız yaşama, sosyal ve mesleki işlevsellik ile yakın ilişki göstermektedir ve pozitif ve negatif belirtilerden bağımsız olarak günlük işlevselliğin bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır (Galderisi vd., 2014; Jabben vd., 2010; Mucci vd., 2021). Dolayısıyla, daha büyük nörobilişsel eksikliklere sahip olan bireylerin yaşama daha kötü uyum gösterebileceği düşünülmektedir. Özellikle, işlem hızında düşüklük gibi nörobilişsel defisitler, mesleki işlevselliği etkileyebilir, bu nedenle işlem hızı, nörobilişsel biotipe bağlı olarak orta vadede farklılık gösterebilir (Gold & Harvey, 1993).

Klinik olarak önemli olan antipsikotik tedaviye uyum da bilişsel performans ile ilişkilidir, bu da düşük bilişsel performansla sahip hastaların daha sık nüks yaşayabileceğini ve yatış sayısının fazla olabileceğini yordayabilir (García vd., 2016).

2.3.4. Psikotik Bipolar Bozuklukta Nörokognisyon

BB ve Sch arasındaki klinik ve bilişsel parametrelerde örtüşme (Mann-Wrobel vd., 2011a; Schaefer vd., 2013) ve genetik, nörofizyolojik, nöroanatomik ortak bulguların olması (Altshuler vd., 2000; O'Donnell vd., 2004; Sánchez-Morla vd., 2008; Smith vd., 2009) psikozun bir spektrum olduğunu düşündürmektedir (Craddock & Owen, 2005).

Yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme bulguları, iki bozuklukta da hacim azalmalarının dağılımında benzerlikler olduğunu, Sch ve BB’de başta limbik, paralimbik ve interhemisferik ağ anormalliklerinin olduğunu öne sürmektedir (d’Albis & Houenou, 2015; Ivleva, Bidesi, vd., 2012) .

Birkaç çalışma, yapısal anormalliklerin Sch ve BB’de bilişsel eksikliklerle birlikte olduğunu göstermiştir (Gutiérrez-Galve vd., 2012; Hartberg vd., 2010; Oertel-Knöchel vd., 2012).

Güncel literatürdeki kanıtlar, bilişsel bozukluğun, Sch’de daha şiddetli olmasına rağmen, her iki bozukluğun da ortak bir özelliği olduğunu göstermektedir. (Bora vd., 2010b)

Psikotik belirtileri olan kişilerin tanıdan bağımsız olarak benzer kognitif özelliklere sahip olduğu saptanmıştır (Bora vd., 2010a).

Ek olarak nörobilişsel fonksiyonlarda defisitler, BB’de ve Sch’de benzer psikososyal kayıplarla ilişkilendirilmiştir (Bowie vd., 2010a).

Sch ve BB, hafıza, işlem hızı, dikkati sürdürme ve yürütücü işlevler gibi birçok alanda bilişsel bozukluklarla ilişkilidir (Bora vd., 2009a; Gold & Harvey, 1993; Heinrichs & Zakzanis, 1998a).

Son yıllarda, Sch ve BB probandlarının birinci derece akrabalarındaki bilişsel işlevlerin doğrudan karşılaştırıldığı çalışmaların giderek sayısı artmaktadır (Diwadkar vd., 2011; Ivleva, Morris, vd., 2012; Maziade vd., 2009). Bu çalışmaların bulguları, belirli bilişsel eksikliklerin Sch ve BB’ye özgü olup olmadığı konusunda genellikle tutarsızdır.

Şu anda, bilişsel eksikliklerin hangi yönlerinin Sch’ye ve BB’ye duyarlılığı belirlemek için özgü olduğu ve psikozlar arasında paylaşılan hangi diğer bilişsel eksikliklerin olduğu bilinmemektedir.

Sch ve BB için paylaşılan ve tanıya özgü bilişsel faktörlerin belirlenmesi önemlidir, çünkü bilişsel eksiklikler, genetik ve klinik yüksek riskli bireylerde psikozların öngörücüleri olabilir.

2.4. NÖROGÖRÜNTÜLEME

Psikiyatrik hastalıkların kategorize edilmesi hala tartışmalıdır, mevcut teşhisler belirsiz sınırlara, zayıf tanı geçerliliğine ve sınırlı biyolojik öneme sahiptir (Thaker, 2007).

Mevcut teşhis kategorileri çoğunlukla kategorik kriterlere dayanmakta ve biyolojik tanımlarla desteklenmemektedir.

Kraepelin tarafından önerilen Sch ve BB arasındaki klasik ayrım, batı psikiyatrisinde bir asırdan fazla bir süredir egemen olmuştur ve ancak son zamanlarda kategorikten ziyade daha boyutsal bir ayrımın ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (Craddock vd., 2009).

Birçok çalışma, Sch ve BB arasında yüksek genetik örtüşme olduğunu belgelemiştir (Hammerschlag vd., 2020).

Klinik olarak, Sch'nin ve BB'nin erken evrelerinin, özellikle BB'de psikotik semptomlar belirgin olduğunda, ortak klinik prezantasyonlar nedeniyle ayırt edilmesi zor olabilir.

AESOP-10 çalışmasında, ilk atak psikozu olan hastaların yaklaşık %30'unun 10 yıllık takip süresinde bir duygudurum psikozu (BB veya unipolar depresyon) tanısı aldığı saptanmıştır (Morgan vd., 2014).

Patofizyolojik olarak ilgili hastalık biyobelirteçlerinin tanımlanması ve bu biyobelirteçlerin tedavi için yeni hedefler olarak test edilmesi gerekmektedir (Tamminga vd., 2013).

Sch ve BB'nin klinik, nörofizyolojik ve moleküler özelliklerinde önemli örtüşme olması dikkate alındığında altta yatan hastalık biyobelirteçlerini araştırmak için potansiyel olarak yararlı bir boyut olarak hizmet edebilecek iyi tanımlanmış bir klinik fenotip olan psikozun boyutsal bir düzenlemesini test etmek kıymetlidir.

Ara geçiş fenotipini boyutsal olarak test etmek, hedeflenen klinik belirtinin tüm probandları (örneğin, psikoz) tanıları ne olursa olsun gruplandırmayı, biyolojik akrabalarını fenotip ifadesine göre etkilenmiş ve etkilenmemiş olarak düzenlemeyi ve tüm grupları sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı içerir.

Yapısal beyin değişiklikleri, her iki durumdaki biyobelirteçlerin keşfi için iyi adaylardır (Lewis & Levitt, 2002; Rapoport vd., 2012). Nörogörüntüleme yöntemlerinin son yıllarda hızla gelişmesinin etkisiyle Sch ve BB ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır.

Yapısal görüntüleme teknikleri içerisinde en sık tercih edilen yöntemlerden biri MRG'dir. MRG; BM ve GM'nin ayrımı da dahil olmak üzere anatomik yüksek çözünürlük sağlaması nedeniyle psikiyatrik hastalıklardaki yapısal anormallikleri tanımlamak için idealdir.

Psikiyatride süregelen bir sorun, psikotik BB ve Sch arasındaki MRG nöroanatomik fenotiplerinin farklılaşıp farklılaşmadığı ve eğer farklılaşıyorsa ne ölçüde farklılaştığıdır.

İlk atak psikoz hastaları ile yapılan çalışmalarda ölçülebilir GM değişiklikleri gözlenmiştir, bu değişiklikler psikozun ilk yıllarında ilerler ve sonunda kronik psikoz örneklerinde bulunan karakteristik GM değişikliklerine neden olur (Meisenzahl vd., 2008).

Psikoz spektrum bozukluklarına sahip akrabalarından gelen veriler, daha hafif ancak benzer GM hacmi azalmalarını göstermektedir, bu da psikoz ile beyin yapısal fenotipleri arasında kalıtsal bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir (Dickey vd., 1999; Hazlett vd., 2008; Kawasaki vd., 2004).

Şizofrenide, meta-analizler talamus, hipokampüs, ASK ve korpus kallozum (KK) hacimlerinde azalmalar saptamıştır (Arnone vd., 2008a; Baiano vd., 2007a; Konick & Friedman, 2001a; Nelson vd., 1998a; Woodruff vd., 1995a).

Wright ve arkadaşları bu bulgulara ek olarak serebral hacim azalması ve özellikle lateral ventriküllerde genişlemeyi göstermişlerdir (Wright vd., 2000a).

BT ve MRG çalışmalarının büyük bir kısmı, Sch'de en çok tekrarlanan bulguların, ventriküler genişleme, GM hacminin yaygın olarak azalması ve frontal ve temporal lob hacimlerinde azalma olduğunu göstermektedir (Elkis, 1995a; Wright vd., 2000a).

BB'de afektif ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinden sorumlu merkezler olan ASK, hipokampüs, amigdala ve KK'de yapısal anormallikler görülmüştür. Ventriküllerde hafif genişleme ve BM hiperintensitelerinin varlığı da tutarlı rapor edilen anormallikler arasındadır (Kempton vd., 2008a; McDonald vd., 2004).

Ayrıca BB'de yapılan diğer çalışmalarda da PFK, ASK, insula ve globus pallidus hacimlerinde azalma, lateral ventriküllerde genişleme, sol temporal lob ve sağ putamende volüm artışı saptanmıştır (Arnone vd., 2009a; Ellison-Wright & Bullmore, 2010; Mawdsley & Ferguson, 1963).

Yapılan çalışmalarda ilk atak BB hastalarında KK ve amigdala hacimlerinde azalma, striatum hacimlerinde ise artış saptanmıştır (Mawdsley & Ferguson, 1963; Nakamura vd., 2007; Rosso vd., 2007).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında hipofrontalite ve limbik hiperaktivite bulunmuştur (Kupferschmidt & Zakzanis, 2011).

Yapılan diğer çalışmalarda ise subgenual PFK volümünde azalma, prefrontal GM ve toplam kortikal GM hacminde azalma (López-Larson vd., 2002; Sassi vd., 2002), amigdala hacminde artış ve serebellar hacimde azalma (Altshuler vd., 2000; Lyoo vd., 2002) tespit edilmiştir.

BB hastalarının difüzyon tensör görüntülemelerinde parahipokampal gyrusa yakın sağ BMve sağ ASK ile subgenua singular kortekste fraksiyonel anizotropide azalma saptanmıştır (Vederine vd., 2011).

Bu bölgelerde, ana iletişim yolları olan, duyguları tanımlamada da görev alan superior longitudinal fasikül, inferior fronto-okspital fasikül, inferior longitudinal fasikül ve posterior talamik fasikül bulunur (Wessa & Linke, 2009).

Duyguları tanıma ve işleme sürecini düzenleyen bu bölgelerdeki etkilenmenin bipolar hastalarda gözlenen bazı belirtilere neden olduğu düşünülmektedir (Vederine vd., 2011).

Bu değişiklikler hastalıkların başlangıcında da gösterilmiş olmasına rağmen, patofizyolojideki rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve daha da önemlisi, bunların Sch'ye mi, BB'ye mi özgü yoksa tüm "fonksiyonel" psikozlarda mı ortak olduğu belirsizdir.

2.5. Bipolar Bozukluk ve Şizofrenide Psikotik Belirtiler

BB tanılı 1342 hastadan oluşan örnekleme yapılmış bir kesitsel çalışmada da BB hastalarında; sanrılar (%68,9), halüsinasyonlar (%42,7), duygudurum uyumsuz semptomlar (%30,1), İSS (%21,2) ve formal düşünce bozukluğu (%59,7) dahil olmak üzere yüksek bir yaşam boyu psikotik semptom sıklığı (%73,8) gözlemlenmiştir (van Bergen vd., 2019).

Bu çalışma sonucunda bipolar spektrum içindeki psikotik semptomların öyküsü; semptom şiddetinde artış, daha kötü psikososyal sonuçlar, lityuma daha düşük yanıt, daha fazla komorbidite, daha erken hastalık başlangıç yaşı, daha yüksek duygudurum atakları sıklığı, daha fazla sayıda hastaneye yatış ve daha şiddetli bilişsel bozukluğu içeren çeşitli demografik ve klinik özelliklerle ilişkilendirilmiştir.

Bu özelliklerden bazıları Sch'nin özelliklerini andırır ve bu nedenle BB'nin psikoz sürekliliğinin bir parçası olup olmadığı ve özellikle İSS'nin bulunduğu psikotik

özellikli BB hastalarının incelenerek Sch ile nasıl bir etiyolojik ve dolayısıyla fenomenolojik ortaklık paylaştığı sorusunu düşündürür.

İSS'yi açıklayabilmek için görüntüleme çalışmaları ve çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunlardan en çok söz edilen Christopher Frith tarafından önerilen nörobilişsel modeldir. Frith vd., İSS'den biri olan kontrol edilme sanrısının bilişsel ve nöroanatomik temelini açıklamışlardır (Danivas vd., 2009).

Frith modelinin merkezi ilkesi, İSS oluşumunda alt parietal lobülün (IPL) önemini vurgulamaktadır. Yapılan bir çalışmada İSS'si olan Sch hastalarının sağ IPL hacminde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla eksiklik olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, İSS'si olmayan Sch hastalarının IPL hacimleri sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde farklı bulunmamıştır (Danivas vd., 2009).

Yapılan bir diğer araştırmada ise, Sch spektrumundaki hastalar, İSS'nin varlığına göre iki gruba ayrılmış ve her iki grupta kortikal ve subkortikal yapıların hacimleri ölçülmüştür. İSS gösteren hastaların, nucleus accumbens ve frontal lob pars opercularis hacimlerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (Heering vd., 2015).

Suzuki ve ark. (2005) Sch tanılı hastalardaki yaptığı bir araştırmada ise, limbik ve paralimbik bölgelerde morfolojik anormallikler değerlendirilmiş ve İSS'ye sahip gruptaki bireylerde, sağ posterior singulat korteks GM ve sol anterior parahipokampal gyrus hacimlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir.

Rao ve ark. (2011) ise, İSS'si olan, olmayan ve sağlıklı kontrol şeklinde üç grubun nucleus accumbens ölçümlerini karşılaştırmıştır. Sch tanılı hastalarda ölçülen, midsagittal düzlemde nucleus accumbens'in splenium parçasının yüzey alanı, İSS gösterenlerde, göstermeyenlere göre anlamlı düzeyde artmış olarak saptanmıştır.

Son çalışmalar, psikotik özellikli BB (P-BB), psikotik özellik göstermeyen BB (NP-BB) ve Sch ile karşılaştırıldığında ; genetik, immünolojik, endokrin, nörofizyolojik, beyin görüntüleme ve nöropsikolojik değişiklikler açısından belirli biyolojik

anormalliklere sahip bir alt grup olarak tanımlamada tutarlı olmuştur (Buoli vd., 2016; Palaniyappan vd., 2019). Nörogörüntüleme ile ilgili olarak, bu faktörün dikkate alınmaması, BB çalışmalarındaki heterojen bulgulara katkıda bulunabilir (Ellison-Wright & Bullmore, 2010).

Bazı MRG çalışmaları, Sch ve BB'de nöroanatomik bölgelerin anormalliklerinin her bir bozukluk için nispeten özgül olabileceğini öne sürmüştür, ancak bu sonuçlar tartışmalıdır ve daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır (Baumann & Bogerts, 1999; Ellison-Wright & Bullmore, 2010; Ivleva vd., 2013).

Voksel tabanlı morfometri çalışmalarının karşılaştırmalı bir meta-analizi, Sch'de frontotemporal, singulat ve insüler kortekslerde geniş GM kaybını, BB'de ise ASK ve insula'da GM azalmasını göstermiştir (Ellison-Wright & Bullmore, 2010).

Son zamanlarda Sch ile BB'yi kıyaslayan kapsamlı bir çalışma, Sch'yi daha kapsamlı prefrontal, talamus ve hipokampal eksikliklerle ayırabileceğini öne sürmüştür ancak yazarlar özellikle BB hastalarındaki klinik heterojenite, özellikle de komorbid psikotik semptomlar konusundaki etkileri dışlamamışlardır (Nenadic vd., 2015).

GM hacimlerinde cinsiyet farklılıkları, Sch ve BB arasındaki karşılaştırmalarda heterojenitenin bilinen bir kaynağıdır; cinsiyet kontrol edildiğinde, GM anormallikleri çoğunlukla BB'de fronto-insüler korteks ve Sch'de DLPFK ile sınırlıdır, ASK'de GM azalması her iki popülasyonda da görülür (Bora vd., 2012).

Edmiston ve ark. (2011), P-BB tanılı ergenlerde ve yetişkinlerde lateral ventrikül hacminde bir artış bildirmiştir ancak NP-BB grubu ile herhangi bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Jorgensen ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada da P-BB ve NP-BB hastaları arasında GM/BM farklılıkları saptamamıştır.

Ancak, bir başka araştırma, P-BB hastalarının, hem NP-BB hastalarına hem de sağlıklı kontrollere göre frontal bölgede GM hacminde daha fazla azalma sergilediğini, NP-BB hastalarının ise bazal ganglion alt bölgelerinde GM hacimlerinde azalma gösterdiğini bildirmiştir (Maggioni vd., 2017).

Bu bulgular, P-BB ve NP-BB hastalarının beyin GM yapısındaki farklı bozukluk örüntülerini sergilediğini, BB'nin nörogörüntüleme çalışmalarında psikotik boyutun ayırt edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Ayrıca, P-BB hastalarında 15-65 yaş aralığında sağlıklı kontrollere göre daha küçük bir hipokampal hacmin varlığı gösterilmiştir (Mathew vd., 2014). Dahası, Keramatian ve ark. (2018) duygudurumla uyumsuz P-BB hastalarında, hem duygudurumla uyumlu P-BB hem de NP-BB hastaları ile karşılaştırıldığında, bir dizi kortikal bölgede ve serebellumda GM hacminde azalma bulmuştur.

Kesitsel olarak, ilk atak psikoz ve P-BB hastalarının ele alındığı çalışmalarda, ilk atak psikoz ile karşılaştırıldığında P-BB hastalarında superior ve medial temporal gyruslarda ve PFK'de daha küçük GM hacimleri olduğu gösterilmiştir (Hirayasu, 2001; Hirayasu vd., 1998; Kuroki, 2006).

Bununla birlikte, posterior inferior temporal gyrus'ta hacim azalması hem ilk atak psikozda hem de P-BB'de saptanmıştır (Kuroki, 2006).

Longitudinal bir çalışma yaklaşımı özellikle önemlidir çünkü zaman içindeki hacimsel değişimlerin seyri, ilk atak psikoz ve P-BB arasındaki fenotipik benzerlik veya farkın önemli bir unsuru olabilir.

Kasai ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında ilk atak psikoz ve P-BB arasındaki ilerlemenin olası farklılıkları araştırılmış ve ilk atak psikozda başlangıç sonrası superior temporal gyrus'ta ilerleyici GM kaybı olurken, P-BB hastalarında bu kayıp gözlenmemiştir (Kasai vd., 2003).

İnsula ve temporal kutup, Mesulam tarafından paralimbik korteks olarak adlandırılan yapının ana bileşenleridir (Mesulam & Mufson, 1982).

Paralimbik korteks, karmaşık işlemlerle ilgili neokortikal bölgelerle ve afektif kontrolle ilişkili bölgelerle fonksiyonel bağlantılara sahiptir (Jimura vd., 2009; Völlm vd., 2006).

İnsula, beden duyumlarının ve hareketin interosepsiyonu, öz farkındalık, duygusal farkındalık, dikkat ve önem algılama gibi işlevlerde temel bir role sahiptir (Craig, 2009)

Temporal kutup ve insula güçlü bir şekilde birbirine bağlıdır; bu nedenle, her ikisi de Sch ve BB'nin psikopatolojileriyle ilişkilendirilebilir (McCrea, 2008; Mesulam & Mufson, 1982).

Kesitsel nöroanatomik görüntüleme çalışmaları, Sch'de insulada daha küçük GM hacimleri rapor etmiştir ve daha az ölçüde olmak üzere bu bulgu P-BB'de de gözlenmiştir (Ellison-Wright vd., 2008; Kasai vd., 2003; Morgan vd., 2007; Takahashi vd., 2009).

3. AMAÇ VE HİPOTEZLER

3.1.AMAÇ

Bu araştırmanın amacı bir süreklilik (continuum) olarak kabul edilen Sch ve BB'nin nörogelişimsel kökenleri açısından beyindeki nörofizyopatolojilerini anlamak ve İSS'yi dikkate alarak beyindeki gelişimsel farklılıklarını ortaya koymaktır.

Bu çalışmayla daha önceden genetik birliktelikleri araştırılan iki bozukluğun nörogörüntüleme ve nörobilişsel işlevleri dikkate alınarak oluşturulan etiyolojik modeller açısından karşılaştırmalı gelişimsel farklılıkları belirlenecektir.

3.2.HİPOTEZLER

1-BB'li hastalar İSS gösterse bile, BB'si olan psikotik özellik göstermeyen bireylerle benzer, Sch'den ayrık nörobilişsel işlevler göstereceklerdir.

2-BB'li hastalar İSS gösterse bile, BB'si olan psikotik özellik göstermeyen bireylerle benzer, Sch'den ayrık nörogörüntüleme özellikleri göstereceklerdir.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma kesitsel olarak 20.02.2023- 26.04.2024 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yürütülmüş olup, kliniğimiz 1994 yılında kurulmuş olan tanı, tedavi ve araştırma odaklı bir klinik. Klinik; yatan hasta ve ayaktan hasta tedavi birimlerinden oluşmaktadır. Yatan hasta birimi 32 yatak kapasiteli olup, yıllık 350-400 hastaya hizmet vermektedir. Birim hemşire, intern doktor ve personel gözetiminde yarı açık bir servis özelliği taşımaktadır. Yatan hasta biriminde hastaların ortalama yatış süresi 3 ile 5 hafta arasında olmaktadır. Bu birimde ayrıca elektrokonvülsif terapi (EKT) uygulama odası bulunmakta olup EKT işlemi anestezi altında yapılmaktadır. Ayaktan tedavi birimi; iki genel poliklinik hizmeti ve iki özel dal polikliniği hizmeti vermektedir. 1999 yılından beri Sch dal polikliniği, 2000 yılından beri duygudurum bozuklukları dal polikliniği yürütülmektedir. Her birine yaklaşık 1000'er kayıtlı hasta bulunmaktadır. Her iki dal polikliniği de aynı zamanda bir araştırma programı olarak işlemekte olup bilimsel açıdan pek çok araştırmaya ve makaleye kaynak olmuş ve eğitim olarak uzmanlık eğitiminde de bir rotasyon olarak belirlenmiştir.

4.1.ÇALIŞMA GRUBU

Araştırma için öncelikle Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (23.02.2022 tarih ve 20.478.486/1186 karar numaralı).

4.1.1. Örneklem Grubu

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları birimine bağlı olarak poliklinikte izlenen hastaların dosyaları taranmıştır. DSM-5 tanı ölçütlerine göre ISS; sanrısız algılama, düşünce yayınlaması, düşünce çekilmesi, düşünce okunması, somatik edilgenlik, kişinin davranışları hakkında yorum yapan sesler ve kendi aralarında konuşan sesler şeklinde tanımlanmıştır (Malinowski vd., 2020). Buna göre en az bir epizodu açık ve net şekilde Schneider'in ilk sıra psikotik belirtilerini gösteren hastalar araştırma grubunu oluşturmak üzere kabul edilmiştir. ISS gösteren BB-tip I almış 57 kişi seçilmiş ve 44 hastaya telefon aracılığıyla, 13 hastaya ise yüz yüze ulaşılmıştır.

Hastalara çalışmanın detayları anlatılmıştır. 16 kişi çalışmaya katılmayı kabul

etmemiş, 2 kişinin ikamet yer değiştiği için katılamamış, 4 kişi telefonla ulaşıldığı tarihte remisyon döneminde olmadıklarından çalışmaya dahil edilmemiş ve 5 kişi de verilen randevuya gelmemiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, tanıları netleştirmek ve varsa eş tanıılarını saptamak amacıyla, DSM-5'e göre klinik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların klinik belirtilerinin remisyonda olup olmadığını saptamak adına Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulanmış ve remisyon kriterlerini karşılayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Sonuç olarak araştırmanın örneklem grubunu; DSM-5 tanı ölçütlerine uyan ve çalışmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütlerini karşılayan 30 psikotik özellikli (ISS gösteren) epizot geçirmiş BB (P-BB) hastası oluşturmuştur.

Gönüllülerden onam yazısı alınmış, sonrasında yöntemde adı geçen envanter ve bilişsel testler uygulanmıştır. Sonrasında MRG çekilmiştir.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) DSM-5'e göre en az bir epizodu net şekilde psikotik bulgulu (İSS gösteren) olup halihazırda remisyonda BB tanısı almak. Remisyon ölçütleri son iki ay içinde DSM-5'e göre herhangi bir duygudurum epizodu geçirmemiş olmak ve HAM-D'de 7'nin ve YMDÖ'de 8'in altında puan almak olarak belirlenmiştir.
- 2) Bu çalışmaya katılmayı kendi rızasıyla kabul etmiş olmak
- 3) 18 yaşından büyük olmak, 65 yaşından küçük olmak
- 4) Okur yazar olmak

Dışlama Kriterleri

- 1) Bilişsel işlevlerin ya da entelektüel düzeyinin araştırma yönergesini anlamada ve yerine getirmede yetersiz kalması (mental retardasyon, otizm, öğrenme güçlüğü gibi)
- 2) DSM-5'e göre Sch ve BB dışında herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısını almış olmak
- 3) Kronik alkol veya madde kullanım öyküsü olması
- 4) Son üç ay içinde EKT veya transkraniyal manyetik uyartım (TMS) uygulanmış olması

- 5)Nörodejeneratif hastalık (örneğin, demans, multipl skleroz) tanısı bulunması
- 6)Nörobilişsel kısıtlılık oluşturabilecek duyuşal kusurun bulunması (işitme/görme engelliliğı gibi)
- 7)Metabolik, travmatik, nörodejeneratif, enfektif, vasküler herhangi bir nörolojik hastalık tanısı olması
- 8)Çalışmaya katılmaya gönüllü olmama

4.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu olarak, 30 psikotik özellikli olmayan BB (NP-BB) hastası ve 30 remisyonda Sch hastası araştırmaya alınmıştır.

NP-BB kontrol grubu için; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları birimine bağılı olarak poliklinikte izlenen DSM-5 tanı ölçütlerine göre hiç bir epizodu psikotik özellikli olmayan Bipolar 1 bozukluk tanısı almış 43 kişi seçilmiş ve 33 hastaya telefon aracılığıyla, 10 hastaya ise yüz yüze ulaşılmıştır. Hastalara çalışmanın detayları anlatılmıştır. 8 kişi çalışmaya katılmayı kabul etmemiş, 3 kişi telefonla ulaşıldığı zamanda remisyon döneminde olmadıklarından çalışmaya dahil edilmemiş ve 2 kişi de verilen randevuya gelmemiştir. Katılmayı kabul eden hastalar, tanılarını netleştirmek ve varsa eş tanılarını saptamak amacıyla, DSM-5'e göre klinik olarak değerlendirilmiştir. Hastalara klinik belirtilerinin remisyonda olup olmadığını saptamak adına HAM-D, YMDÖ uygulanmış ve remisyon kriterlerini karşılayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak çalışmaya 30 NP-BB hastası dahil edilmiştir. Alma ve dışlama kriterlerini karşılayan kontrol gruplarına yöntemde adı geçen envanter ve bilişsel testler uygulanmıştır. Sonrasında MRG çekilmiştir.

Sch tanılı kontrol grubu için; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Sch Dal Polikliniğine bağılı olarak poliklinikte izlenen DSM-5 tanı ölçütlerine göre en az bir epizodu net şekilde psikotik bulgulu (İSS gösteren) olup halihazırda remisyonda Sch tanısı almış,46 kişi seçilmiş ve 31 hastaya telefon aracılığıyla, 15 hastaya ise yüz yüze ulaşılmıştır. Hastalara çalışmanın detayları anlatılmıştır. 8 kişi çalışmaya katılmayı kabul etmemiş, 8 kişi de verilen randevuya gelmemiştir. Katılmayı kabul eden hastalar, tanılarını netleştirmek ve varsa eş tanılarını saptamak amacıyla, DSM-5'e göre klinik olarak

değerlendirilmiştir. Hastalara klinik belirtilerinin remisyonda olup olmadığını saptamak adına Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS) uygulanmış ve remisyon kriterlerini karşılayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak çalışmaya 30 Sch hastası dahil edilmiştir. Alma ve dışlama kriterlerini karşılayan kontrol gruplarına yöntemde adı geçen envanter ve bilişsel testler uygulanmıştır. Sonrasında MRG çekilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

- 1)DSM-5'e göre Sch tanılı remisyondaki hastalar (Sch hastasının çalışmaya alınabilmesi için Andreasen kriterlerine (Andreasen vd., 2005) göre remisyonda olması)
- 2)DSM-5'e göre BB tanısı almış psikotik bulgusu olmayan remisyonda hastalar. Remisyon ölçütleri son iki ay içinde DSM-5'e göre herhangi bir duygudurum epizodu geçirmemiş olmak ve HAM-D'de 7'nin ve YMDÖ'de 8'in altında puan almak olarak belirlenmiştir.
- 3)Bu çalışmaya katılmayı kendi rızasıyla kabul etmiş olmak
- 4)18 yaşından büyük olmak, 65 yaşından küçük olmak.
- 5)Okur yazar olmak

Dışlama Kriterleri

- 1)Bilişsel işlevlerin ya da entelektüel düzeyinin araştırma yönergesini anlamada ve yerine getirmede yetersiz kalması (mental retardasyon, otizm, öğrenme güçlüğü gibi)
- 2)Kronik alkol veya madde kullanım öyküsü olması
- 3)Son üç ay içinde EKT veya TMS uygulanmış olması
- 4)Nörodejeneratif hastalık (örneğin, demans, multipl skleroz) tanısı olması
- 5)Nörobilişsel kısıtlılık oluşturabilecek duyuşsal kusuru bulunması (işitme/görme engelliliği gibi)
- 6)Metabolik, travmatik, nörodejeneratif, enfektif, vasküler herhangi bir nörolojik hastalık tanısı olması
- 7)Çalışmaya katılmaya gönüllü olmama

4.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

4.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların sosyodemografik verilerini ve hastalık bilgilerini almaya yönelik hazırlanmış formdur. Bu form araştırmacı tarafından hazırlanmıştır ve içeriğinde; yas, cinsiyet, medeni hal, eğitim durumu, meslek, yaşadığı ve büyüdüğü yer, birlikte yaşadığı kişiler, maddi durum, alışkanlıklar, psikiyatrik hastalık tanısı, ataklarda psikotik özellik varlığı, hastalığın başlama yaşı ve süresi, tedavisiz geçen süre, mevcut psikiyatrik tedavi, düzenli psikofarmakolojik tedavi süresi, hastaneye yatış öyküsü, varsa sayısı, hastaneye son yatış tarihi, ne zamandır remisyonda olduğu, EKT uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa kaç seans uygulandığı, birinci veya ikinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık tanısı öyküsü, psikiyatrik ilaçlar harici sürekli kullanmak zorunda olunan ilaç varlığı, beden kitle indeksi, intihar girişimi sayısı, bipolar bozukluk tanılı hasta grubundan da ayrıca manik, depresif ve psikotik özellikli atak sayısı yer almaktadır.

4.2.2. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5)

DSM-5 ile yapılandırılmış klinik görüşme geliştirilmiştir. DSM-5 için yapılandırılmış klinik görüşmede (SCID-5) 32 tanısal kategori için ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırmacı sorular yer almaktadır. Modüller psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar ile travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırmacı sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir. İkinci modülde psikotik belirtiler taranmakta olup, İSS de buna göre yapılandırılmış görüşme ile doğrulanmıştır. Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması Elbir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Elbir vd., 2019).

4.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D):

Hastalarda depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmıştır. 0 ve 4 arasında puanlarla değerlendirilen 17 sorudan oluşmaktadır.

Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir (Hamilton, 1960). Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (Akdemir vd., 2001). Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğunun Türkçe versiyonunun geçerlik güvenirliği ise Aydemir (Aydemir Ö. & Deveci, 2006) ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılmıştır.

4.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ):

Young ve arkadaşları tarafından 1978 yılında geliştirilen, manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış bir ölçektir (Young vd., 1978).

Manik durumun değerlendirilmesi için toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipindedir. Bu dört madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için ağırlığı arttırılarak hazırlanmıştır. Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Karadağ vd., t.y.).

4.2.5. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS):

Kay, Opler ve Fiszbein tarafından 1987 yılında geliştirilen ölçek 30 maddeden oluşmaktadır (Kay vd., 1987). Bu ölçeğin SAPS ve SANS'a göre üstünlükleri, yarı yapılandırılmış standart bir görüşmenin tanımlanmış olması, pozitif ve negatif belirtilerin ayrımını sağlayan itemlerin eşit sayıda olması ve aralarındaki nispi üstünlüğü ölçmesi, genel psikopatolojiyi ve bunun pozitif ve negatif sendromların ağırlığı üzerindeki etkisini değerlendirmesi, şizofreni hastalarında anjeri, düşünce bozukluğu, aktivasyon, paranoid kavgacılık ve depresyon belirtilerinin ciddiyetini; pozitif, negatif ve genel psikopatoloji ölçeği itemlerindeki skorların toplamını ölçmesi şeklinde özetlenebilir. PANSS'ın Türkçe uygulamasının geçerlik ve güvenirliği Kostakoğlu ve ark. tarafından 1999 yılında yapılmıştır (Kostakoğlu & Batur, 1999).

Andreasen ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında PANNS maddeleri kullanılarak remisyon kriterleri belirlenmiştir. PANNS maddelerinden P1 (Sanrılar), P2 (Düşünce dağınıklığı), P3 (Varsanılar), G5 (Manyerizm ve vücut duruşu), G9 (Olağandışı düşünce içeriği), N1 (Duygulara

küntleşme N4 (Pasif, kayıtsız bir biçimde kendisini toplumdan çekme), N6 (Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı) maddelerinin puanlanmasında hastanın maddelerin her biri için 3 puan altı almasının remisyon olarak kabul edilmesi önerilmiştir (Andreasen vd., 2005). Bizim çalışmamızda Andreasen'in remisyon kriterleri hasta seçiminde kullanılmıştır.

4.2.6. Sayı Sembol Testi (WAIS Digit Symbol=SST)

Wechsler Adult Intelligence Scale'in bir alt ölçeği olan Sayı Sembol Testi üzerinde 1 ile 9 arası rastgele rakamlar bulunan boş karelerden oluşur. Üst sırada her rakamın eşleştirildiği bir anahtar sembol bulunmaktadır. Teste katılan kişilerden boş kutuları üzerindeki rakama karşılık gelen sembollerle olabildiğince doğru olarak doldurması istenir. 90 saniye içinde doğru olarak işaretlenen sembol sayısı değerlendirilir. Dikkat fonksiyonlarını, özellikle de kısa süreli belleği değerlendirmeye yarar (Karakaş, 2004).

4.2.7. Sayı Dizisi Testi (WAIS Digit Span=SDT)

Wechsler Adult Intelligence Scale'in bir alt ölçeği olan Sayı Dizisi Testi ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır. Bellek fonksiyonlarını, özellikle de işleyen belleği değerlendirmeye yarar. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması Karakaş ve ark. tarafından yapılmıştır (Karakaş, 2004).

4.2.8. Stroop Testi-Temel Bilimler Araştırma Grubu Formu

İlk olarak Stroop tarafından 1935'te geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik testi Karakaş ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır. Uygulama beş bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar uygulama sıralarına göre şöyledir: Renk isimlerine ilişkin siyah olarak basılmış kelimeleri okuma (1. kart/1. bölüm); renk isimlerine ilişkin renkli olarak basılmış kelimeleri okuma (2. kart/2. bölüm); şekillerin rengini söyleme (3. kart/3. bölüm); renkli olarak basılmış renk ismi olmayan kelimelerin rengini söyleme (4.kart/4.bölüm); renkli olarak basılmış renk isimlerine ilişkin kelimelerin rengini söyleme (2.Kart/5.bölüm). Her bölümde deneğe

test ile ilgili yönerge verilip, deneğin anladığından emin olduktan sonra, “başla” komutu verilip kronometre çalıştırılır. Denek son maddeyi okumayı tamamlayınca kronometre durdurulur. Beş bölümden her birinin tamamlanmasında saniye cinsinden kullanılan süre (a), deneğin bu sırada verdiği tepkilerdeki hatalar (B) ve kendiliğinden yaptığı düzeltmeler (c), kurallarına göre kayıt formuna kaydedilir. Bütün bunlara göre, ST-TBAG da beş bölümün her biri için hesaplanan üç tür puan bulunmaktadır: 1a, 1b, 1c; 2a,2b,2c; 3a,3b,3c; 4a,4b,4c; 5a,5b,5c Stroop testi bozucu etki altında algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme becerisi, amaca yönelik davranışı sürdürebilme, bilgi işleme hızı, konsantrasyon, dikkati ölçer (Karakaş, 2004).

4.2.9. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Bu test, problem çözme, mantık yürütme, düzenleme, ardışık sıralama, soyut düşünme, cevap engelleme, tepki düzeneğini değiştirme ve dikkati sürdürebilme gibi işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Testte, üzerinde değişik renkte ve miktarda renkli şekillerin bulunduğu 4 anahtar kart ve bu kartlarla renk, şekil ve miktar açısından benzerlik gösteren 64’er tane karttan oluşan 2 deste, toplam 128 tepki kartı bulunmaktadır. Kartlar deneğe verilir, önce 1., sonra 2. destedeki kartları tek tek açarak bakması ve önündeki 4 anahtar karttan birisi ile kendince bir benzerlik ilişkisi kurarak eşleme yapması ve anahtar kartın altına yerleştirmesi istenir. Denekten kartları sırasıyla renk, şekil ve miktar kategorilerine göre eşleştirmesi beklenmektedir. Denek kartı eşledikten sonra uygulayıcı ‘doğru’ ya da ‘yanlış’ diyerek uyarıda bulunur. Denek belli bir kategoride art arda 10 kez doğru eşleştirme yaptığında uygulayıcı uyarıda bulunmaksızın eşleme kategorisini değiştirir. Deneğin bu durumda tepki düzeneğini kaydırması gerektiğini fark etmesi beklenir. WKET’nin değerlendirilmesi bilgisayar tarafından gerçekleştirilmektedir ve elde edilen parametreler şu şekildedir: 1) Toplam Doğru Sayısı: Doğru eşleşmenin yapılmış olduğu kartların sayısını verir, 2)Toplam Yanlış Sayısı: Yanlış eşleşmenin yapılmış olduğu kartların sayısını verir, 3) Perseveratif Cevap Sayısı: Ardışık 10 doğru cevaptan sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleşme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre yinelenen cevapların toplamını verir, 4)Perseveratif Olmayan Hata Sayısı: Toplam yanlış sayısı ile perseveratif hata sayısının farkıdır, 5) Perseveratif Hata Sayısı: Perseveratif cevaplardan yanlış olanlarını verir, 6)Tamamlanan Kategori Sayısı: Art arda 10 kere

doğru cevabın verilmiş olduğu kategorilerin toplamını verir, 7)Perseveratif Hata Yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının toplam cevap sayısına bölünüp 100 ile çarpılması ile elde edilir, 8)İlk Kategoriyi tamamlamada Kullanılan cevap Sayısı: İlk kategoriye ilişkin cevapların toplamı, 9)Kavramsal Düzey Cevap Yüzdesi: En az 3 tanesi birbirini izleyen doğru cevapların toplamının toplam cevap sayısına bölünerek 100 ile çarpılmasıyla elde edilir, 10)Öğrenmeyi Öğrenme Puanı: En az 3 kategoriyi tamamlayan katılımcılarda her bir kategorideki hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak hesaplanan fark puanlarının ortalamasını verir. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Bizim çalışmamızda WKET'nin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır (Karakaş, 2004).

4.2.10. Sürekli Performans Testi (Continuous Performance Test:CPT)

Sürekli performans testi, işleme hızının yanı sıra odaklanmış (focused), sürdürülen (sustained), bölünmüş (divided) ve değişen (alternating) dikkat karakteristiklerini ölçen nöropsikolojik bir testtir. Bu testte sırayla verilen bir uyaran serisinde belli bir uyarana karşı cevap verilmesi istenirken diğerlerine bir cevap verilmemesi istenir. İşitsel, görsel ve sözel versiyonları olduğu gibi performansın değerlendirilmesi için de farklı ölçütler kullanılabilir. Bunlar; doğru yanıt toplamı (hit rate), basılmaması gereken yerde basma (commission), gereken yerde basmama (omission) ve cevap zamanıdır. “Commission” impulsivite ile ilgili, “omission” ise dikkatsizlik ile ilgili bir parametre olduğu yapılan çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Araştırmamızda kullanılan SPT görsel modalitede olup bilgisayar monitöründe oluşup kaybolan harflerle gerçekleştirilmiştir. SPT' nin değerlendirilmesi bilgisayar tarafından gerçekleştirilmektedir ve elde edilen parametreler şu şekildedir: 1) Doğru yanıt toplamı (hit rate): Saptanan hedef uyaran sayısını verir. 2) Doğru yanıt latansı (reaction time): Saptanan hedef uyarılara ortalama cevap verme süresini verir, 3) Gereken yerde basmama toplamı (omission): Saptanamayan hedef uyaran sayısını verir, 4) Basılmayacak yerde basma toplamı (commission): Hatalı olarak basılan uyaran sayısını verir.

4.2.11. İz Sürme Testi (Trail Making Test: İST)

İz sürme testleri, dikkat hızını, motor hızı, görsel taramayı, mental esnekliği, sebat göstermeyi, cevap inhibisyonu ve enterferansa yatkınlığını değerlendirmektedir. Testin A bölümünde, numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri üzerindeki sayıların sırasına göre çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirilmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde daireler içerisinde hem harfler hem sayılar karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde değişerek, bir seferinde sayıyı diğer seferinde harfi dikkate alarak ve sırasıyla birbiriyle birleştirmesi istenir (1-a-2-b gibi). Yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları ya da yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir. Süre ve hata puanları değerlendirmeye alınır. Testler performans IQ ve yaştan etkilenmektedir. Ortalama olarak lise eğitilmiş 60 yaş grubu hastalar A kısmını yaklaşık 36, B kısmını ise yaklaşık 81 saniyede tamamlar (Reitan, 1958; Reitan & Wolfson, 1995).

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

AVLT sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak ölçen bir testtir. Kişiy e A listesinden 15 kelime 5 kez okunur, her okuma sonrası hatırlananlar sorulur. Ardından B listesi okunur ve A'dan akılda kalanlar sorulur. En sonda elimizdeki listedekiler A'da var mıydı diye sorulur. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, anlık bellek uzamı (immediate memory span), geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama (free recall), ve tanıma (recognition) belleği bulunmaktadır. Yaşla azalan, zekayla artan ve kadınlarda daha yüksek bulunan AVL T performansındaki düşüklük, sol hemisfer hasarları için güvenilir bir bulgu niteliğindedir (Karakaş, 2004).

4.2.13. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi (Facial Emotion Identification Test)

Kerr ve Neale tarafından, 1993 yılında geliştirilmiştir. Fotoğraflar değişik duygu dışavurumları gösteren 19 tane siyah-beyaz yüz fotoğrafı içeren bir slayt sunumu biçimindedir. Fotoğraflar altı ana duyguyu (neşe, hüzn, öfke, korku, şaşkınlık, utanç) içermektedir. Test, fotoğraflar sırayla on beşer saniye süreyle görünecek ve fotoğraflar arasında onar saniye zaman aralığı olacak biçimde ayarlanmıştır. Deneğin eline her sorunun karşısında seçenek olarak altı ana duygunun yazılı olduğu, 19 maddelik bir yanıt anahtarı verilir. Denekten karşısına sıra ile gelen fotoğrafları izlerken her fotoğraftaki duygunun elindeki anahtarda yazılı olan altı ana duygudan hangisine en çok uyduğunu işaretlemesi istenir. Doğru yanıtlar için 1, yanlış yanıtlar için ise 0 puan alınır. Testten alınabilecek en yüksek puan 19'dur (Kerr & Neale, 1993). Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması Erol ve ark. tarafından yapılmıştır (Erol vd., 2009).

4.2.14. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi (Facial Emotion Discrimination Test)

Kerr ve Neale tarafından, 1993 yılında geliştirilmiştir. Altı ana duyguyu (neşe, hüzn, öfke, korku, şaşkınlık, utanç) içeren 30 tane siyah-beyaz fotoğraf çiftinden oluşur. Fotoğraf çiftleri aynı ya da farklı duygulanımları gösterirler. Bu test de slayt sunumu biçiminde düzenlenmiştir. Her fotoğraf çifti, on beşer saniye süre ile ve arada onar saniye zaman aralığı olacak biçimde izleyicinin karşısından geçer. Denekten her fotoğraf çifti için, iki yüzdeki dışa vuran duygunun aynı mı yoksa farklı mı olduğunu ayırt etmesi istenir. Yanıt anahtarında her soru karşısında “farklı” ve “aynı” seçenekleri yazılıdır. Denek her fotoğraf çifti için elindeki forma aynı ya da farklı seçeneklerinden birini işaretler. Yanıt doğru ise 1, yanlış ise 0 puan alınır. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur (Kerr & Neale, 1993). Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması Erol ve ark. tarafından yapılmıştır (Erol vd., 2009).

4.2.15. Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R)- Sözcük Dağarcığı Alt Testi

WAIS'in (1955) 1981 yılında yenilenerek standardize edilmiş hali olan

Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) 16-74 yaş grubunu kapsamakta olup, her bir alt ölçekte sorular kolaydan zora doğru sıralanmıştır. Premorbid IQ'nun değerlendirilmesinde WAIS-R Genel Bilgi Alt Testi ve Sözcük Dağarcığı Alt Testi en sık kullanılan testlerdendir. Kelime bilgisi alt testi premorbid IQ'nun ve premorbid bilişsel düzeyi gösteren en iyi ölçümlerden biri olarak kabul edilmektedir (Torrent vd., 2007).

Bu çalışmada kullanılan Sözcük Dağarcığı Alt Testi'nde zorluk sırasına göre dizilmiş 35 sözcüğün anlamı sorulur. Sözcük dağarcığı, kişilerin kelimelere aşinalığının yanı sıra, kelime kullanımı ile kendini ifade edebilme yeteneğini de ölçer. Düşüncelerini anlamlı bir şekilde ifade etme ve yaşantılarını kavramsallaştırma yeteneği, kişinin çevresine yaklaşımının, dolayısıyla da zekâ düzeyinin önemli bir göstergesidir. Bu alt test, yeni bilgiye duyarlılık, bunları uzun süreli bellekte depolama ve gerektirdiğinde de yeniden gruplama yeteneğini gösterir (I. Zimmerman & Woo-Sam, 1973).

4.2.16. MRG

Çalışma örneklemine dahil olan kişilerin öncesinde belirlenmiş bir çekim protokolüne göre T1 ağırlıklı volümetrik manyetik rezonans görüntüleri alınmıştır. Görüntüler 1.5 Tesla GE Signa HD xt cihazda MCBÜ Radyoloji departmanında çekilmiştir.

4.2.17. Görüntü İşleme

Çalışma örneklemine dahil olan kişilerin T1 ağırlıklı volümetrik manyetik rezonans görüntüleri 1.5 Tesla GE Signa HD xt cihazda MCBÜ Radyoloji departmanında çekilmiştir. MRG çekimleri sonucu elde edilen veriler DICOM formatından NIFTI formatına çevrilip, NIFTI formatındaki veriler otomatik beyin MRG segmentasyon programı olan "volBrain"e yüklenmiştir. Yapısal görüntüleme analizleri Manjón vd. (2022) tarafından geliştirilen vol2Brain yazılımıyla yapılmıştır. Çalışmamızda T1 ağırlıklı görüntülerden vol2Brain version 1.0 pipeline kullanılarak serebrum, serebellum, toplam GM ve BM, vermis, subkortikal yapılar, frontal lob, temporal lob, parietal lob, oksipital lob, limbik ve paralimbik korteks yapılarının hacimleri ölçülmüştür.

4.3. İŞLEM YOLU

Çalışmanın amacı, yöntemi, olası riskler ve gönüllünün haklarıyla ilgili sözlü ve yazılı bilgi verildikten sonra katılmayı kabul eden katılımcılar ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu’nu imzalamışlardır. Araştırmaya alınan kişilere remisyonda olup olmadıklarını belirlemek ve herhangi bir tanı değişikliği olasılığını da değerlendirmek amacıyla yapılandırılmış SCID-5 görüşmesi uygulanmıştır. Bu görüşmeler sonucu P-BB, NP-BB ve Sch tanısı alan hastalara sosyodemografik veri formu, BB tanılı hastalara HAM-D, YMDÖ, Sch tanılı hastalara PANNS maddelerinden P1 (Sanrılar), P2 (Düşünce dağınıklığı), P3 (Varsanılar), G5 (Manyerizm ve vücut duruşu), G9 (Olağandışı düşünce içeriği), N1 (Duygulara küntleşme N4 (Pasif, kayıtsız bir biçimde kendisini toplumdan çekme), N6 (Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı) ve tüm hastalara SST, SDT, Stroop Testi, , WKET, CPT, İST, AVL T, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi uygulanmıştır. Görüşmeler 90-120 dakika arasında sürmüştür. Sonrasında hastalara MRG çekilmiştir.

4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde 3 araştırma grubunun analizleri birlikte yapılmıştır. Kategorik ve nominal değişkenlerin analizinde Ki-Kare Testi uygulanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar için ikili grup karşılaştırmaları ile istatistiksel olarak anlamlı farklılığın kökeni analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki sürekli değişkenler açısından oluşan farkları değerlendirmek için ilk aşamada ANOVA analizi yapılmıştır. Yaş ve öngörülen zekâ düzeyleri devamlı kovaryans olarak, tanı grubu ve cinsiyet kategorik öngörücü olarak değerlendirilmiş ve araştırmaya dahil edilen tüm değişkenler sıra ile bağımlı değişken olarak analize dahil edilmiştir. Bağımlı değişkenler arasında istatistiksel anlamlı değişkenler arasında Tukey post hoc analizleri uygulanmış, anlamlılığın istatistiksel yönü belirlenmiştir. İstatistiksel önemlilik açısından %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.4.1. Regresyon Analizi

Önceki analizler sonucunda gruplar arasında anlamlı ilişki gözlenen klinik ve nörobilişsel verilerin öngörücü devamlı değişken olarak kabul edildiği, tanı gruplarının kategorik değişken olarak kabul edildiği ve beyin görüntüleme analizi sonuçlarının bağımlı değişken olarak kabul edildiği multinominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Son aşamada tanı gruplarının her biri ayrı ayrı regresyon analizi ile incelenerek hem beyin yapılarının hacimlerini hem de nörobilişsel performansın öngörücüleri modellenerek, nörokognisyon ve nörogörüntüleme yoluyla beyindeki etkilenen bölgesel farklılıkları analiz edilmiştir.

4.4.2. Beyin Görüntüleme Analizleri

Vol2Brain ile hacmi belirlenen tüm alanlar R istatistik program paketi Jamovi yazılımına transfer edilmiştir. Gruplar arasındaki sürekli değişkenler açısından oluşan farkları değerlendirmek için ilk aşamada ANOVA analizi yapılmıştır. Sonrasında her beyin yapısının hacmi bağımlı değişken olarak analize dahil edilmiştir. Bağımlı değişkenler arasında istatistiksel anlamlı değişkenler arasında Tukey post hoc analizleri uygulanmış, anlamlılığın istatistiksel yönü belirlenmiştir. İstatistiksel önemlilik açısından %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya DSM-5 tanı ölçütlerine uyan ve çalışmaya dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan remisyonda bipolar bozukluk tanılı 60 hasta ve kontrol grubu olarak da dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan remisyonda 30 şizofreni hastası dahil edilmiştir.

Bipolar bozukluk tanılı hastalar epizotlarda psikotik belirti gösterip göstermemelerine göre, psikotik (n=30) (P-BB) ve non-psikotik (n=30) (NP-BB) olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır.

5.1.Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Gruplar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; erkek cinsiyet P-BB grubunda %56,7 (n=17), NP-BB grubunda %43,3 (n=13) ve Sch grubunda %60 (n=18) oranında olup aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,392), (bkz. Tablo 1).

Çalışma gruplarının yaş ortalamaları değerlendirildiğinde; P-BB grubunda yaş ortalaması $42,1 \pm 10,4$, NP-BB grubunda $44,9 \pm 10,9$ ve Sch grubunda $36,8 \pm 9,6$ olup, Sch grubunun yaş ortalaması P-BB ve NP-BB'ye göre anlamlı düzeyde daha düşüktür (p= 0,011), (bkz. Tablo 1).

Gruplar medeni hal açısından değerlendirildiğinde; bekar olanların oranı Sch grubunda %63,4 (n=19), evli olanların oranı P-BB grubunda %53,3 (n=16), NP-BB grubunda %66,7 (n=20) şeklinde olup gruplar arasında anlamlılık mevcuttur (p=0,039), (bkz. Tablo 1).

Gruplar eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde; lise mezunu olanların oranı Sch grubunda %40 (n=12) ve üniversite mezunu olanların oranı ise P-BB grubunda %43,3 (n=13), NP-BB grubunda %53,3 (n=16) olup aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,680), (bkz. Tablo 1).

Gruplar toplam eğitim süreleri açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda eğitim yılı ortalamaları 12 (9,5-16) yıl, NP-BB grubunda 13,5 (11-15,8) yıl ve Sch grubunda 12 (8,75-14) yıl saptanmış olup aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,596$), (bkz. Tablo 1).

Gruplar meslek açısından karşılaştırıldığında çalışıyor olanların oranı P-BB grubunda %50 ($n=15$), NP-BB grubunda %50 ($n=15$) ($n=10$), çalışmayanların oranı Sch grubunda %43,4 ($n=13$) olarak saptanmış olup gruplar aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,097$), (bkz. Tablo 1).

Gruplar hastaların büyüdükları yerler açısından karşılaştırıldığında; ilçede büyümüş olanların oranı P-BB grubunda %60 ($n=18$), NP-BB grubunda %36,7 ($n=11$) ve Sch grubunda %53,4 ($n=16$) saptanmış olup grupların arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,228$), (bkz. Tablo 1).

Gruplar yaşadıkları yerler açısından karşılaştırıldığında; kentte yaşayanların oranı NP-BB grubunda %50 ($n=15$), ilçede yaşayanların oranı P-BB grubunda %73,3 ($n=22$), NP-BB grubunda %50 ($n=15$) ve Sch grubunda %56,7 ($n=17$) saptanmış olup gruplar arasında anlamlılık mevcuttur ($p=0,026$), (bkz. Tablo 1).

Gruplar birlikte yaşadıkları kişiler açısından karşılaştırıldıklarında; çekirdek ailede yaşama P-BB grubunda %50 ($n=15$), NP-BB grubunda %63,3 ($n=19$) ve Sch grubunda %43,3 ($n=13$) oranında olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlılık mevcut değildir ($p=0,305$), (bkz. Tablo 1).

Gruplar maddi durum açısından karşılaştırıldığında; orta olarak belirtenlerin oranı P-BB grubunda %70 ($n=21$), NP-BB grubunda %60 ($n=18$) ve Sch grubunda %76,7 ($n=23$) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p=0,024$), (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

	TANILAR												p
	P-BB				NP-BB				Sch				
	n	%	Ort. ±SD	IQR ;25- 75	n	%	Ort. ±SD	IQR ;25- 75	n	%	Ort. ±SD	IQR ;25- 75	
Cinsiyet													0,392*
Erkek	17	56,7			13	43,3			18	60			
Kadın	13	43,3			17	56,7			12	40			
Yaş			42.1 ± 10,4				44,9 ± 10,9				36,8 ± 9,6		0,011**
Medeni hal													0,039**
Bekar	11	36,7			7	23,3			19	63,4			
Evli	16	53,3			20	66,7			10	33,3			
Ayrılmış	2	6,7			2	6,7			1	3,3			
Dul	1	3,3			1	3,3			0	0			
Eğitim Durumu													0,680*
İlkokul	6	20			5	16,7			4	13,3			
Ortaokul	2	6,7			2	6,7			4	13,3			
Lise	9	30			7	23,3			12	40			
Üniversite	13	43,3			16	53,3			10	33,4			
Eğitim Yılı			12	9,5- 16			13,5	11- 15,8			12	8,75 -14	0,596*
Meslek													0,097*
Öğrenci	0	0			0	0			3	10			
Çalışıyor	15	50			15	50			10	33,3			

Çalışmıyor	9	30			6	20			13	43,4			
Emekli	6	20			9	30			4	13,3			
Büyüdüğü Yer													0,228*
Kent	5	16,7			10	33,3			10	33,3			
İlçe	18	60			11	36,7			16	53,4			
Köy	7	23,3			9	30			4	13,3			
Yaşadığı Yer													0,026**
Kent	5	16,7			15	50			12	40			
İlçe	22	73,3			15	50			17	56,7			
Köy	3	10			0	0			1	3,3			
Birlikte Yaşadığı Kişiler													0,305*
Arkadaş ile	1	3,3			0	0			0	0			
Geniş aile	6	20			6	20			9	30			
Çekirdek aile	15	50			19	63,3			13	43,3			
Aileden biri ile	5	16,7			3	10			8	26,7			
Tek başına	3	10			2	6,7			0	0			
Maddi Durum													0,024**
Kötü	3	10			0				4	13,3			
Orta	21	70			18	60			23	76,7			
İyi	6	20			12	40			3	10			

* $p>0,05$, ** $p<0,05$, Ort: Ortalama, P-BB: psikotik özellikli bipolar bozukluk hastaları, NP-BB: psikotik özellikli olmayan bipolar bozukluk hastaları, Sch: şizofreni hastaları, SD: standart deviasyon

5.2. Çalışma Gruplarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Gruplar hastalık başlangıç yaşı açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda başlangıç yaşı medyanı 22 (18-25,8), NP-BB grubunda 24,5 (19,3-28) ve Sch grubunda 20,5 (17-25) olup istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,334$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda medyan hastalık süresi 18 (10-27) yıl, NP-BB grubunda 19,5 (15-26,5) yıl ve Sch grubunda 15 (10,3-18) yıl saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,055$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar tedavisiz geçen süre açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda medyan süre 1 (0-2) yıl, NP-BB grubunda 0 (0-3,75) yıl ve Sch grubunda 0 (0-2) yıl olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,577$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar düzenli tedavi süresi açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda medyan süre 13,5 (7-21,5) yıl, NP-BB grubunda 15,5 (8-20) yıl ve Sch grubunda 11,5 (8,25-15,8) yıl saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,309$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar hastaneye yatış açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda yatışı olanların oranı %96,7 ($n=29$), NP-BB grubunda %76,7 ($n=23$) ve Sch grubunda %96,7 ($n=29$) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p=0,017$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar yatış sayısına göre karşılaştırıldığında; P-BB grubunda medyan yatış sayısı 3 (2-6), NP-BB grubunda 1 (1-2) ve Sch grubunda 2 (1-3) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p=0,003$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar remisyon süresi açısından ay olarak karşılaştırıldığında; P-BB grubu 18 (6-24) ay, NP-BB grubu 36 (9-60) ay ve sch grubu 15,5 (5,25-57) aydır remisyonda olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcut değildir ($p=0,081$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar EKT alıp almaya göre kıyaslandığında, P-BB grubunda EKT alanların oranı %40 (n=12), NP-BB grubunda %10 (n=3) ve sch grubunda %13,3 (n=4) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p=0,016$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar soy geçmişlerinde psikiyatrik hastalık varlığına göre oransal olarak karşılaştırıldığında; P-BB grubunda %50 (n=15), NP-BB grubunda %40 (n=12) ve Sch grubunda %36,7 (n=11) oranında psikiyatrik hastalık mevcut olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,553$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar psikotrop dışı ek ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda %23,3 (n=7), NP-BB grubunda %43,3 (n=13) ve sch grubunda %33,3 (n=10) oranında ek ilaç kullanımı olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,259$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar intihar girişiminde bulunma açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda intihar girişiminde bulunma oranı %43,3 (n=13), NP-BB grubunda %23,3 (n=7) ve Sch grubunda %13,3 (n=4) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p=0,028$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar sigara içme açısından karşılaştırıldığında sigara içenlerin oranı; P-BB grubunda %53,3 (n=16), NP-BB grubunda %63,3 (n=19) ve Sch grubunda %53,3 (n=16) olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,665$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında; alkol kullananların oranı P-BB grubunda %20 (n=6), NP-BB grubunda %16,7 (n=5) ve Sch grubunda %10 (n=3) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,667$), (bkz. Tablo 2).

Gruplar VKİ açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubundaki kişilerin VKİ'si 29,3 (26,3-33,1), NP-BB grubundakilerin 27,6 (25,6-31,5) ve Sch grubundakilerin 27,5 (25,4-32,8) saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,502$), (bkz. Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	TANILAR												p
	P-BB				NP-BB				Sch				
	n	%	Me dya n	IQR ;25- 75	n	%	Med yan	IQR ;25- 75	n	%	Me dya n	IQR ;25- 75	
Hastalık Başlangıç Yaşı			22	18- 25,8			24,5	19,3 -28			20,5	17- 25	0,334*
Hastalık Süresi, Yıl			18	10- 27			19,5	15- 26,5			15	10,3 -18	0,055*
Tedavisiz Geçen Süre, Yıl			1	0-2			0	0- 3,75			0	0-2	0,577*
Düzenli Tedavi Süresi, Yıl			13,5	7- 21,5			15,5	8- 20			11,5	8,25 - 15,8	0,309*
Yatış Durumu, Var	29	96,7			23	76,7			29	96,7			0,017**
Yatış Sayısı			3	2-6			1	1-2			2	1-3	0,003**
Remisyon Süresi, Ay			18	6-24			36	9- 60			15,5	5,25 -57	0,081*
EKT Alan Hasta Sayısı	12	40			3	10			4	13,3			0,016**
Soygeçmişte Psikiyatrik Hastalık Varlığı	15	50			12	40			11	36,7			0,553*

Psikotrop Dışı Ek İlaç Kullanımı Olması	7	23,3			13	43,3			10	33,3			0,259*
İntihar Girişiminde Bulunma	13	43,3			7	23,3			4	13,3			0,028**
Sigara İçme	16	53,3			19	63,3			16	53,3			0,665*
Alkol Kullanma	6	20			5	16,7			3	10			0,667*
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)			29,3	26,3			27,6	25,6			27,5	25,4	0,502*
				-				-				-	
				33,1				31,5				32,8	

* $p>0,05$, ** $p<0,05$, Ort: Ortalama, P-BB: psikotik özellikli bipolar bozukluk hastaları, NP-BB: psikotik özellikli olmayan bipolar bozukluk hastaları, Sch: şizofreni hastaları

5.3.Çalışma Gruplarının Bilişsel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

5.3.1. Sayı Sembol Testi

SST puanları medyanları P-BB grubunda 38,5 (28,5-47,5), NP-BB grubunda 39,5 (27-50,5) ve Sch grubunda 36,5 (24,3-46,5) olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,605$), (bkz. Tablo 3).

Tablo 3. Sayı Sembol Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları

SST	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Sayı Sembol Testi	P-BB	38,5	28,5-47,5	0,605*	
	NP-BB	39,5	27-50,5		
	Sch	36,5	24,3-46,5		

*p>0,05, **p<0,05

5.3.2. Sayı Dizisi Testi

‘SDT İleri’ test puanları medyanları P-BB grubunda 7 (5,25-8), NP-BB grubunda 7 (5,25-8,75) ve Sch grubunda 6 (5-7,75) saptanmış olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcut değildir (p=0,427), (bkz. Tablo 4).

‘SDT Geri’ test puanları medyanları P-BB grubunda 5 (4-7), NP-BB grubunda 5 (4-6) ve Sch grubunda 4 (3-6) olup gruplar arasında istatistiksel fark mevcut değildir (p=0,341), (bkz. Tablo 4)

Tablo 4. Sayı Dizisi Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları

SDT	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
İleri	P-BB	7	5,25-8	0,427*	
	NP-BB	7	5,25-8,75		
	Sch	6	5-7,75		
	P-BB	5	4-7		

Geri	NP-BB	5	4-6	0,341*	
	Sch	4	3-6		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.3. Stroop Testi

‘Stroop A-Süre-Saniye’ puanları medyanları P-BB grubunda 49 (42,3-57,8), NP-BB grubunda 45,5 (40-50) ve Sch grubunda 50 (41-58) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,352$), (bkz. Tablo 5).

‘Stroop B-Süre-Saniye’ puanları medyanları P-BB grubunda 36,5 (31,3-40), NP-BB grubunda 32,5 (27-39,8) ve Sch grubunda 35 (31-43) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,252$), (bkz. Tablo 5).

‘Stroop C-Süre-Saniye’ puanları medyanları P-BB grubunda 90 (74-121), NP-BB grubunda 87 (68,3-126) ve sch grubunda 97 (83-110) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,642$), (bkz. Tablo 5).

‘Stroop C-B, Süre-Saniye’ puanları medyanları P-BB grubunda 49,5 (42-84,3), NP-BB grubunda 57,5 (35,8-88,5) ve Sch grubunda 62 (43-73) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,805$), (bkz. Tablo 5).

Tablo 5. Grupların Stroop Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları

Stroop Testi	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Stroop A Süre- Saniye	P-BB	49	42,3-57,8	0,352*	
	NP-BB	45,5	40-50		
	Sch	50	41-58		

Stroop B Süre- Saniye	P-BB	36,5	31,3-40	0,252*	
	NP-BB	32,5	27-39,8		
	Sch	35	31-43		
Stroop C Süre- Saniye	P-BB	90	74-121	0,642*	
	NP-BB	87	68,3-126		
	Sch	97	83-110		
Stroop C-B Süre- Saniye	P-BB	49,5	42-84,3	0,805*	
	NP-BB	57,5	35,8-88,5		
	Sch	62	43-73		

* $p > 0,05$, ** $p < 0,05$

5.3.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

WKET puanlarının grup içi dağılımlarına bakıldığında, ‘toplam doğru sayısı’ medyan puan düzeyleri P-BB grubunda 87,5 (74,5-94,5), NP-BB grubunda 82 (74,3-96,8) ve Sch grubunda 77 (58-90) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,166$), (bkz. Tablo 6).

‘Toplam Yanlış Sayısı’ medyan puan düzeyleri P-BB grubunda 40,5 (33,5-53,5), NP-BB grubunda 46 (31,3-53,8) ve Sch grubunda 51 (38-70) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,166$), (bkz. Tablo 6).

‘Perseveratif Cevap Sayısı’ medyan puan düzeyleri P-BB grubunda 25,5 (17,5-34), NP-BB grubunda 23,5 (18-34) ve Sch grubunda 27 (18-42) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,519$), (bkz. Tablo 6).

‘Perseveratif Olmayan Hata Sayısı’ medyan puan düzeyleri P-BB grubunda 18 (16,3-23,5), NP-BB grubunda 18,5 (15-27,3) ve Sch grubunda 19 (15-30) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,851$), (bkz. Tablo 6).

‘Perseveratif Hata Sayısı’ medyan puan düzeyleri P-BB grubunda 22,5 (17-27,8), NP-BB grubunda 20,5 (16,3-27,8) ve Sch grubunda 24 (17-37) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,462$), (bkz. Tablo 6).

‘Tamamlanan Kategori Sayısı’ medyan puan düzeyleri P-BB grubunda 4 (2-6,75), NP-BB grubunda 4 (2-6) ve Sch grubunda 2 (1-4) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,091$), (bkz. Tablo 6).

‘Perseveratif Hata Yüzdesi’ medyan puanları P-BB grubunda 17,6 (13,3-21,7), NP-BB grubunda 16 (12,7-21,7) ve Sch grubunda 18,8 (13,3-28,9) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,462$), (bkz. Tablo 6).

‘İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Cevap Sayısı’ medyan puanları P-BB grubunda 13 (11,3-20,8), NP-BB grubunda 16,5 (12-21,7) ve Sch grubunda 21 (12,3-39,5) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,551$), (bkz. Tablo 6).

‘Kavramsal Düzey Cevap Yüzdesi’ medyan puanları P-BB grubunda 58,6 (46,1-66,2), NP-BB grubunda 54,7 (41,4-70,1) ve Sch grubunda 46,1 (26,6-58,6) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,140$), (bkz. Tablo 6).

‘Öğrenmeyi Öğrenme Puanı’ medyanları P-BB grubunda (-2,83) ((-5,75) – 0,25), NP-BB grubunda (-1,75) ((-9,45)-0,32) ve Sch grubunda (-5,44) ((-11,5)-1,14) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,717$), (bkz. Tablo 6).

Tablo 6. Grupların WKET Puanları Gruplar Arası Dağılımları

WKET	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Toplam Doğru Sayısı	P-BB	87,5	74,5-94,5	0,166*	
	NP-BB	82	74,3-96,8		
	Sch	77	58-90		
Toplam Yanlış Sayısı	P-BB	40,5	33,5-53,5	0,166*	
	NP-BB	46	31,3-53,8		
	Sch	51	38-70		
Perseveratif Cevap Sayısı	P-BB	25,5	17,5-34	0,519*	
	NP-BB	23,5	18-34		
	Sch	27	18-42		
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	P-BB	18	16,3-23,5	0,851*	
	NP-BB	18,5	15-27,3		
	Sch	19	15-30		
Perseveratif Hata Sayısı	P-BB	22.5	17-27.8	0.462*	
	NP-BB	20.5	16.3-27.8		
	Sch	24	17-37		
Tamamlanan Kategori Sayısı	P-BB	4	2-6.75	0.091*	
	NP-BB	4	2-6		

	Sch	2	1-4		
Perseveratif Hata Yüzdesi	P-BB	17.6	13.3-21.7	0.462*	
	NP-BB	16	12.7-21.7		
	Sch	18,8	13,3-28,9		
İlk Kategoriyi tamamlamada kullanılan cevap sayısı	P-BB	13	11.3-20.8	0.551*	
	NP-BB	16.5	12-21.7		
	Sch	21	12,3-39,5		
Kavramsal Düzey Cevap Yüzdesi	P-BB	58.6	46.1-66.2	0.140*	
	NP-BB	54.7	41.4-70.1		
	Sch	46,1	26,6-58,6		
Öğrenmeyi Öğrenme Puanı	P-BB	-2,83	(-5,75)- 0,25	0,717*	
	NP-BB	-1,75	(-9,45)- 0,32		
	Sch	-5,44	(-11,5)- 1,14		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.5. Sürekli Performans Testi (CPT)

CPT puanlarının grup içi dağılımlarına bakıldığında; ‘Doğru Deneme’ medyan puanları P-BB grubunda 333 (312-347), NP-BB grubunda 324 (314-337) ve Sch grubunda 323 (308-339) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,368$), (bkz. Tablo 7).

‘Doğru Hedef’ medyan puanları P-BB grubunda 309 (286-318), NP-BB grubunda 307 (291-316) ve Sch grubunda 304 (286-319) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,842$), (bkz. Tablo 7).

‘Doğru Engelleme’ medyan puanları P-BB grubunda 27 (25-29), NP-BB grubunda 23,5 (18-29,8) ve Sch grubunda 22,5 (19,3-26,8) bulunmuştur. Gruplar arasında doğru engelleme puanları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031$). Buna P-BB grubunun Sch grubuna kıyasla daha iyi performans göstermesi neden olmuştur ($p=0,05$), (bkz. Tablo 7).

‘Hedef İsabet Oranı’ medyan puanları P-BB grubunda 0,554 (0,882-0,981), NP-BB grubunda 0,948 (0,906- 0,973) ve Sch grubunda 0,937 (0,882-0,986) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,833$), (bkz. Tablo 7).

‘Engelleme İsabet Oranı’ medyan puanları P-BB grubunda 0,750 (0,694-0,806), NP-BB grubunda 0,653 (0,500-0,826) ve sch grubunda 0,625 (0,535-0,743) arasında saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$). Buna P-BB grubunun Sch grubuna kıyasla daha iyi performans göstermesi neden olmuştur ($p=0,025$), (bkz. Tablo 7).

‘Comission Hatası’ medyan puanları P-BB grubunda 9 (7-11), NP-BB grubunda 12,5 (6,25-18) ve Sch grubunda 13,5 (9,25-16,8) saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$). Buna Sch grubunun P-BB grubuna kıyasla daha kötü performans göstermesi neden olmuştur ($p=0,029$), (bkz. Tablo 7).

‘Omission Hatası’ medyan puanları P-BB grubunda 15 (6-38,3), NP-BB grubunda 17 (8,50-30,5) ve Sch grubunda 20,5 (4,75-38,3) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($n=0,84$), (bkz. Tablo 7).

‘Doğru RT Mean’ medyan puanları P-BB grubunda 480 (458-521), NP-BB grubunda 494 (449-570) ve Sch grubunda 476 (391-571) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,695$), (bkz. Tablo 7).

‘Doğru RT SD’ medyan puanları P-BB grubunda 149 (121-272), NP-BB grubunda 207 (131-277) ve sch grubunda 180 (110-264) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,861$), (bkz. Tablo 7).

‘Hata RT Mean’ medyan puanları P-BB grubunda 400 (359-473), NP-BB grubunda 386 (347-459) ve Sch grubunda 458 (380-540) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,216$), (bkz. Tablo 7).

‘Hata RT SD’ medyan puanları P-BB grubunda 116 (52,7-306), NP-BB grubunda 96,7 (45,4-197) ve Sch grubunda 175 (77,3-499) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,183$), (bkz. Tablo 7).

‘D-prime’ medyan puanları P-BB grubunda 2,13 (1,76-2,94), NP-BB grubunda 1,89 (1,50- 2,85) ve Sch grubunda 1,97 (1,32-2,53) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,269$), (bkz. Tablo 7).

‘Bias Beta’ medyan puanları P-BB grubunda 0,337 (0,174- 1,02), NP-BB 0,319 (0,185-0,462) ve Sch grubunda 0,348 (0,305-0,585) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut değildir ($p=0,569$), (bkz. Tablo 7).

Tablo 7. Grupların CPT Puanları Gruplar Arası Dağılımları

CPT	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Doğru Deneme	P-BB	333	312-347	0,368*	
	NP-BB	324	314-337		
	Sch	323	308-339		
Doğru Hedef	P-BB	309	286-318	0,842*	
	NP-BB	307	291-316		

	Sch	304	286-319		
Doğru Engelleme	P-BB	27	25-29	0,031**	1>3 (p 0,05)
	NP-BB	23,5	18-29,8		
	Sch	22,5	19,3-26,8		
Hedef İsabet Oranı	P-BB	0,554	0,882-0,981	0,833*	
	NP-BB	0,948	0,906-0,973		
	Sch	0,937	0,882-0,986		
Engelleme İsabet Oranı	P-BB	0,750	0,694-0,806	0,018**	1>3 (p 0,025)
	NP-BB	0,653	0,500-0,826		
	Sch	0,625	0,535-0,743		
Comission Hatası	P-BB	9	7-11	0,02**	3>1 (p 0,029)
	NP-BB	12,5	6,25-18		
	Sch	13,5	9,25-16,8		
Omission Hatası	P-BB	15	6-38,3	0,84*	
	NP-BB	17	8,50-30,5		
	Sch	20,5	4,75-38,3		
Doğru RT Mean	P-BB	480	458-521	0,695*	
	NP-BB	494	449-570		
	Sch	476	391-571		
	P-BB	149	121-272		

Doğru RT SD				0,861*	
	NP-BB	207	131-277		
	Sch	180	110-264		
Hata RT Mean	P-BB	400	359-473	0,216*	
	NP-BB	386	347-459		
	Sch	458	380-540		
Hata RT SD	P-BB	116	52,7-306	0,183*	
	NP-BB	96,7	45,4-197		
	Sch	175	77,3-499		
D-Prime	P-BB	2,13	1,76-2,94	0,269*	
	NP-BB	1,89	1,50-2,85		
	Sch	1,97	1,32-2,53		
Bias Beta	P-BB	0,337	0,174-1,02	0,569*	
	NP-BB	0,319	0,185-0,462		
	Sch	0,348	0,105-0,585		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.6. İz Sürme Testi

Hasta grupları nörobilişsel testlerde gösterilen performans açısından karşılaştırıldığında; İST A formu tamamlama süresi medyanları P-BB grubunda 40,5 (35-61,3), NP-BB grubunda 44 (29,8-56) ve Sch grubunda 58 (47-85,3) saniye olup, Sch grubunda süre NP-BB grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,021$), (bkz. Tablo 8).

İST B formu tamamlama süresi medyanları P-BB grubunda 87, NP-BB grubunda 98,5 ve Sch grubunda 123 saniye olup, Sch grubunda süre P-BB grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,027$), (bkz. Tablo 8).

‘İST B-A, Saniye’ puanları medyanları P-BB grubunda 45 (32-65,8), NP-BB grubunda 55 (40,5-84,3) ve Sch grubunda 65 (46,3-107) sn saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,083$), (bkz. Tablo 8).

Tablo 8. İz Sürme Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları

İST	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
İz sürme A, Saniye	P-BB	40,5	35-61,3	0,019**	3>2 (p 0,021)
	NP-BB	44	29,8-56		
	Sch	58	47-85,3		
İz Sürme B, Saniye	P-BB	87	70,5-121	0,033**	3>1 (p 0,027)
	NP-BB	98,5	69,8-148		
	Sch	123	92,3-192		
İz Sürme B-A, Saniye	P-BB	45	32-65,8	0,083*	
	NP-BB	55	40,5-84,3		
	Sch	65	46,3-107		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.7. Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVLT)

‘Rey 1-5 Toplam Çağırma’ medyan puanları P-BB grubunda 43 (37-47,8), NP-BB grubunda 47,5 (38-52) ve Sch grubunda 33,5 (29,3-44) saptanmıştır ($p=0,024$), (bkz. Tablo 9).

‘Rey 6 Çağırma’ medyan puanları P-BB grubunda 8 (6-10), NP-BB grubunda 8 (8-10) ve Sch grubunda 6,5 (5-8) saptanmıştır ($p=0,023$), (bkz. Tablo 9).

‘Rey testi 1-5 toplam çağırma’ ve ‘Rey testi 6 çağırma’ medyan puanları açısından karşılaştırıldığında’ Sch grubu, NP-BB grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha az sayıda kelime sayabilmiştir (Sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,024$), (bkz. Tablo 9).

‘Rey 7 çağırma’ medyan puanları P-BB grubunda 7,5 (6-9), NP-BB grubunda 8 (7-9,75) ve Sch grubunda 7 (4-9) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,068$), (bkz. Tablo 9).

‘Rey doğru hatırlama’ medyan puanları P-BB grubunda 11 (9-14), NP-BB 12 (10-13) ve Sch grubunda 11 (9,25-12) saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,184$), (bkz. Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi (AVLT) Testi Puanları
Gruplar Arası Dağılımları

AVLT	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Rey 1-5 Toplam Çağırma	P-BB	43	37-47,8	0,024**	2>3 (p 0,015)
	NP-BB	47,5	38-52		
	Sch	33,5	29,3-44		
Rey 6 Çağırma	P-BB	8	6-10	0,023**	2>3 (p 0,024)
	NP-BB	8	8-10		
	Sch	6,5	5-8		
Rey 7 Çağırma	P-BB	7,5	6-9	0,068*	
	NP-BB	8	7-9,75		
	Sch	7	4-9		
Rey Doğru Hatırlama	P-BB	11	9-14	0,184*	
	NP-BB	12	10-13		
	Sch	11	9,25-12		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.8. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi

‘Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi’ medyan puanları P-BB grubunda 20 (17,3-22,8), NP-BB grubunda 20,5 (16,5-23) ve Sch grubunda 19,5 (14-21) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,317$), (bkz. Tablo 10).

Tablo 10. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları

	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi	P-BB	20	17,3-22,8	0,317*	
	NP-BB	20,5	16,5-23		
	Sch	19,5	14-21		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.9. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi

‘Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi’ medyan puanları P-BB grubunda 25,5 (24,3-27), NP-BB grubunda 25 (24-27) ve Sch grubunda 25 (22,3-26) saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,148$), (bkz. Tablo 11)

Tablo 11. Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları

	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi	P-BB	25,5	24,3-27	0,148*	
	NP-BB	25	24-27		
	Sch	25	22,3-26		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.10. (WAİS-R)- Sözcük Dağarcığı Alt Testi

‘(WAİS-R)- Sözcük Dağarcığı Alt Testi’ medyan puanları P-BB grubunda 42,5 (30,5-49,3), NP-BB grubunda 35,5 (31,5-42,8) ve Sch grubunda 36,5 (29-43,8) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcut değildir ($p=0,172$), (bkz. Tablo 12).

Tablo 12. (WAİS-R)- Sözcük Dağarcığı Alt Testi Puanları Gruplar Arası Dağılımları

	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	p değeri	PostHoc (p değeri)
Wais- Sözcük Dağarcığı Alt Testi	P-BB	42,5	30,5-49,3	0,172*	
	NP-BB	35,5	31,5-42,8		
	Sch	36,5	29-43,8		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.11. Serebrum, Serebellum, Gri Madde ve Beyaz Madde Hacimleri

Gruplar serebrum total hacimleri açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunun medyan hacimleri 1044 (974-1094) cm³, NP-BB grubunun 1028 (938-1151) cm³ ve Sch grubunun 972 (925-1071) cm³ saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,257), (bkz. Tablo 13).

Gruplar serebellum total hacimleri açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunun medyan hacimleri 129 (116-137) cm³, NP-BB grubunun 126 (115-136) cm³ ve Sch grubunun 120 (113-127) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,117), (bkz. Tablo 13).

Gruplar toplam gri madde hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacimleri 661 cm³ (624-693), NP-BB grubunun 638 (588-686) cm³ ve Sch grubunun 613 (589-675) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,180), (bkz. Tablo 13).

Gruplar toplam beyaz madde hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 524 (482-543) cm³, NP-BB grubunun 497 (449-565) cm³ ve Sch grubunun 482 (463-536) cm³ olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,308), (bkz. Tablo 13).

Tablo 13. Grupların Total Serebrum, Serebellum, GM ve BM Hacimlerinin Dağılımı

ROI	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	P	PostHoc (p değeri)
Serebrum Total Hacim cm ³	P-BB	1044	974-1094	0,257*	
	NP-BB	1028	938-1151		
	Sch	972	925-1071		
Serebellum Total Hacim cm ³	P-BB	129	116-137	0,117*	
	NP-BB	126	115-136		
	Sch	120	113-127		
	P-BB	661	624-693	0,180*	

Toplam GM Hacmi cm ³	NP-BB	638	588-686		
	Sch	613	589-675		
Toplam BM Hacmi cm ³	P-BB	524	482-543	0,308*	
	NP-BB	497	449-565		
	Sch	482	463-536		

ROI: Region of Interest, * $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.12. Temporal Yapıların Hacimleri

Gruplar, Planum Polare total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 3,53 cm³ (3,24-4,12), NP-BB grubunun medyan hacmi 3,50 cm³ (3,25-3,91) ve Sch grubunun medyan hacmi 3,30 cm³ (3,02-3,71) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,074$), (bkz. Tablo 14).

Planum Temporale total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 3,65 cm³ (3,00-4,33), NP-BB grubunun medyan hacmi 3,65 cm³ (3,15-4,29) ve Sch grubunun medyan hacmi 3,49 cm³ (3,02-3,93) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,287$), (bkz. Tablo 14).

Inferior Temporal Gyrus total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 24,1 cm³ (22,5-26,1), NP-BB grubunun medyan hacmi 23,8 cm³ (21,2-26,5) ve Sch grubunun medyan hacmi 22,7 cm³ (20,6-24,0) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,091$), (bkz. Tablo 14).

Middle Temporal Gyrus total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 27,8 cm³ (25,2-29,9), NP-BB grubunun medyan hacmi 27,1 cm³ (24,5-28,9) ve Sch grubunun medyan hacmi 26,8 cm³ (24,2-28,4) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,397$), (bkz. Tablo 14).

Superior Temporal Gyrus total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 13,6 cm³ (12,1-14,5), NP-BB grubunun medyan hacmi 13,4 cm³ (12,1-

14,8) ve Sch grubunun medyan hacmi 13,2 cm³ (12,2-14,2) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,918), (bkz. Tablo 14).

Temporal Pole total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 2,62 cm³ (2,31-3,00), NP-BB grubunun medyan hacmi 2,88 cm³ (2,58-3,45) ve Sch grubunun medyan hacmi 2,65 cm³ (2,19-2,98) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,066), (bkz. Tablo 14).

Tablo 14. Temporal Yapıların Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı

ROI	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	P	posthoc
Planum Polare Total Hacim cm ³	P-BB	3,53	3,24-4,12	0,074*	
	NP-BB	3,50	3,25-3,91		
	Sch	3,30	3,02-3,71		
Planum Temporale Total Hacim cm ³	P-BB	3,65	3,00-4,33	0,287*	
	NP-BB	3,65	3,15-4,29		
	Sch	3,49	3,02-3,93		
İnferior Temporal Gyrus Total Hacim cm ³	P-BB	24,1	22,5-26,1	0,091*	
	NP-BB	23,8	21,2-26,5		
	Sch	22,7	20,6-24,0		
Middle Temporal Gyrus Total Hacim cm ³	P-BB	27,8	25,2-29,9	0,397*	
	NP-BB	27,1	24,5-28,9		
	Sch	26,8	24,2-28,4		
Superior Temporal Gyrus Total Hacim cm ³	P-BB	13,6	12,1-14,5	0,918*	
	NP-BB	13,4	12,1-14,8		
	Sch	13,2	12,2-14,2		
	P-BB	2,62	2,31-3,00	0,066*	

Temporal Pole	NP-BB	2,88	2,58-3,45		
Total Hacim cm ³	Sch	2,65	2,19-2,98		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.13. Oksipital Yapıların Hacimleri

Gruplar, Kalkarin Korteks total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 5,64 cm³ (4,78-6,49), NP-BB grubunun 6,00 cm³ (4,70-7,00) ve Sch grubunun 5,41 cm³ (5,14-6,20) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,613$), (bkz. Tablo 15).

Cuneus total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 7,79 cm³ (6,80-8,14), NP-BB grubunun 7,60 cm³ (6,92-8,65) ve Sch grubunun 7,47 cm³ (6,48-8,14) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,387$), (bkz. Tablo 15).

Oksipital Kutup total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 4,20 cm³ (3,85-5,05), NP-BB grubunun medyan hacmi 3,79 cm³ (3,04-4,76) ve Sch grubunun 3,59 cm³ (3,19-3,84) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0,029$). Post-hoc analizde, P-BB grubunun Sch grubuna göre anlamlı derecede daha büyük hacme sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,013$), (bkz. Tablo 15).

Oksipital Kutup total kalınlıkları açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan kalınlığı 1,40 mm (1,21-1,65), NP-BB grubunun 1,21 mm (0,95-1,45) ve Sch grubunun medyan kalınlığı 1,11 mm (0,979-1,25) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0,009$). Post-hoc analizde, P-BB grubunun Sch grubuna göre anlamlı derecede daha büyük kalınlığa sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,008$), (bkz. Tablo 15).

Tablo 15. Oksipital Yapıların Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı

ROI	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	P	posthoc
Kalkarin Korteks total hacim cm ³	P-BB	5,64	4,78-6,49	0,613*	
	NP-BB	6,00	4,70-7,00		
	Sch	5,41	5,14-6,20		
Cuneus total hacim cm ³	P-BB	7,79	6,80-8,14	0,387*	
	NP-BB	7,60	6,92-8,65		
	Sch	7,47	6,48-8,14		
Oksipital Kutup Total Hacim cm ³	P-BB	4,20	3,85-5,05	0,029**	1>3 (p=0,013)
	NP-BB	3,79	3,04-4,76		
	Sch	3,59	3,19-3,84		
Oksipital Kutup Total Kalınlık mm	P-BB	1,40	1,21-1,65	0,009**	1>3 (p=0,008)
	NP-BB	1,21	0,950-1,45		
	Sch	1,11	0,979-1,25		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.14. Subkortikal Yapıların Hacimleri

Gruplar nucleus akumbens hacimleri açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda medyan 0,585 (0,522-0,694) cm³, NP-BB grubunda 0,607 (0,556-0,639) cm³ ve Sch grubunda 0,547 (0,490-0,616) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,121), (bkz. Tablo 16).

Gruplar amigdala hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler P-BB grubunda 1,89 (1,69-2,00) cm³, NP-BB grubunda 1,87 (1,70-1,96) cm³ ve Sch grubunda 1,77 (1,69-1,88) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,102), (bkz. Tablo 16).

Gruplar hipokampus hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler; P-BB grubunda 7,97 (7,31-8,74), NP-BB grubunda 7,76 (7,08-8,53) ve Sch grubunda 7,43 (7,20-7,80) cm^3 saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,075$), (bkz. Tablo 16).

Gruplar nucleus caudatus hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler; P-BB grubunda 6,86 (6,10-7,79) cm^3 , NP-BB grubunda 6,66 (6,01-7,08) cm^3 ve Sch grubunda 6,68 (6,18-7,28) cm^3 saptanmış olup, aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,515$), (bkz. Tablo 16).

Gruplar putamen hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler; P-BB grubunda 8,02 (7,16-8,66) cm^3 , NP-BB grubunda 8,11 (7,16-8,91) cm^3 ve Sch grubunda 7,66 (7,13-8,38) cm^3 saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,529$), (bkz. Tablo 16).

Tablo 16. Subkortikal Yapıların Total Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı

ROI	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	P	PostHoc (p değeri)
Nucleus Akumbens Total Hacim cm^3	P-BB	0,585	0,522-0,694	0,121*	
	NP-BB	0,607	0,556-0,639		
	Sch	0,547	0,490-0,616		
Amigdala Total Hacim cm^3	P-BB	1,89	1,69-2,00	0,102*	
	NP-BB	1,87	1,70-1,96		
	Sch	1,77	1,69-1,88		
Hipokampus Total Hacim cm^3	P-BB	7,97	7,31-8,74	0,075*	
	NP-BB	7,76	7,08-8,53		
	Sch	7,43	7,20-7,80		
Nucleus Caudatus Total Hacim cm^3	P-BB	6,86	6,10-7,79	0,515*	
	NP-BB	6,66	6,01-7,08		
	Sch	6,68	6,18-7,28		

Putamen Total Hacim cm ³	P-BB	8,02	7,16-8,66	0,529*	
	NP-BB	8,11	7,16-8,91		
	Sch	7,66	7,13-8,38		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.15. Limbik Yapıların Hacimleri

Gruplar ASK medyan hacimleri açısından karşılaştırıldığında; P-BB grubunda 11,0 (9,16-11,9) cm³, NP-BB grubunda 10,5 (9,75-11,2) cm³ ve Sch grubunda 10,7 (9,98-11,3) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,853$), (bkz. Tablo 17).

Gruplar medial singulat gyrus total hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacim P-BB grubunda 9,94 (9,22-11,4) cm³, NP-BB grubunda 9,61 (8,88-10,6) cm³ ve Sch grubunda 9,85 (9,40-10,5) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,497$), (bkz. Tablo 17).

Gruplar posterior singulat gyrus hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler; P-BB grubunda 9,57 (8,38-10,4) cm³, NP-BB grubunda 8,85 (8,20-9,61) cm³ ve Sch grubunda 8,78 (8,33-9,49) cm³ saptanmış olup, aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,213$), (bkz. Tablo 17).

Gruplar parahipokampal gyrus hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler; P-BB grubunda 5,71 (5,29-6,02) cm³, NP-BB grubunda 5,54 (4,94-6,10) cm³ ve Sch grubunda 5,30 (4,90-5,82) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,156$), (bkz. Tablo 17).

Tablo 17. Limbik Yapıların Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımları

ROI	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	P	PostHoc (p değeri)
Anterior Singulat Total Hacim cm ³	P-BB	11,0	9,16-11,9	0,853*	
	NP-BB	10,5	9,75-11,2		

	Sch	10,7	9,98-11,3		
Medial Singulat Gyrus Total Hacim cm ³	P-BB	9,94	9,22-11,4	0,497*	
	NP-BB	9,61	8,88-10,6		
	Sch	9,85	9,40-10,5		
Posterior Singulat Gyrus Total Hacim cm ³	P-BB	9,57	8,38-10,4	0,213*	
	NP-BB	8,85	8,20-9,61		
	Sch	8,78	8,33-9,49		
Parahipokampal Gyrus Hacim cm ³	P-BB	5,71	5,29-6,02	0,156*	
	NP-BB	5,54	4,94-6,10		
	Sch	5,30	4,90-5,82		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.16. İnsular Yapıların Hacimleri

Gruplar anterior insula total hacimleri açısından kıyaslandığında medyan hacim; P-BB grubunda 8,06 (7,74-8,69) cm³, NP-BB grubunda 8,07 (7,48-8,61) cm³ ve Sch grubunda 7,62 (7,33-7,97) cm³ olup ($p=0,018$), P-BB grubunun hacim değeri Sch grubundan istatistiksel anlamlı olarak büyüktür ($p=0,033$), (bkz. Tablo 18).

Gruplar sağ anterior insula hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler; P-BB grubunda 4,01 (3,83-4,53) cm³, NP-BB grubunda 4,04 (3,71-4,22) cm³ ve Sch grubunda 3,78 (3,63-3,96) cm³ olup ($p=0,011$), P-BB grubunun hacim değerleri anlamlı olarak Sch grubundan daha büyüktür ($p=0,017$), (bkz. Tablo 18).

Gruplar, sol anterior insula hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 3,97 cm³ (3,84-4,24), NP-BB grubunun 4,03 cm³ (3,73-4,33) ve Sch grubunun 3,82 cm³ (3,66-4,05) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,123$), (bkz. Tablo 18).

Gruplar posterior insula total hacimleri açısından karşılaştırıldığında medyan hacimler; P-BB grubunda 4,46 (3,95-4,67) cm³, NP-BB grubunda 4,32 (3,72-4,72) cm³

ve Sch grubunda 4,05 (3,73-4,46) cm³ olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,131), (bkz. Tablo 18).

Gruplar, sağ posterior insula hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 2,24 cm³ (1,98-2,46), NP-BB grubunun 2,15 cm³ (1,92-2,44) ve Sch grubunun 2,05 cm³ (1,90-2,24) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,146), (bkz. Tablo 18).

Gruplar, sol posterior insula hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 2,14 cm³ (1,96-2,29), NP-BB grubunun 2,16 cm³ (1,84-2,27) ve Sch grubunun 2,00 cm³ (1,84-2,21) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,167), (bkz. Tablo 18).

Gruplar santral operkulum total hacimleri açısından kıyaslandığında medyan hacimler P-BB grubunda 7,66 (6,86-8,21) cm³, NP-BB grubunda 7,44 (7,07-8,21) cm³ ve Sch grubunda 7,38 (6,49-8,00) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,643), (bkz. Tablo 18).

Gruplar frontal operkulum total hacimleri açısından kıyaslandığında medyan hacimler; P-BB grubunda 3,58 (3,14-4,02) cm³, NP-BB grubunda 3,57 (3,23-4,07) cm³ ve Sch grubunda 3,57 (3,12-3,81) cm³ olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,252), (bkz. Tablo 18).

Gruplar parietal operkulum total hacimleri açısından kıyaslandığında medyan hacimler; P-BB grubunda 3,95 (3,30-4,59) cm³, NP-BB grubunda 3,57 (3,23-4,07) cm³ ve Sch grubunda 3,57 (3,12-3,81) cm³ saptanmış olup aralarında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,286), (bkz. Tablo 18).

Gruplar, sağ parietal operkulum hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunun medyan hacmi 1,68 cm³ (1,53-1,89), NP-BB grubunun 1,93 cm³ (1,61-2,31) ve Sch grubunun 1,75 cm³ (1,63-1,91) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p=0,040). Post-hoc analizde, NP-BB grubunun P-BB grubuna göre anlamlı derecede daha büyük hacme sahip olduğu bulunmuştur (p=0,049), (bkz. Tablo 18).

Tablo 18. İnsular Yapıların Total, Sağ ve Sol Bölge Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı

ROI	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	P	posthoc
Anterior İnsula Total Hacim cm ³	P-BB	8,06	7,74-8,69	0,018**	1>3 (p=0,033)
	NP-BB	8,07	7,48-8,61		
	Sch	7,62	7,33-7,97		
Anterior İnsula Sağ Hacim cm ³	P-BB	4,01	3,83-4,53	0,011**	1>3 (p=0,017)
	NP-BB	4,04	3,71-4,22		
	Sch	3,78	3,63-3,96		
Anterior İnsula Sol Hacim cm ³	P-BB	3,97	3,84-4,24	0,123*	
	NP-BB	4,03	3,73-4,33		
	Sch	3,82	3,66-4,05		
Posterior İnsula Total Hacim cm ³	P-BB	4,46	3,95-4,67	0,131*	
	NP-BB	4,32	3,72-4,72		
	Sch	4,05	3,73-4,46		
Posterior İnsula Sağ Hacim cm ³	P-BB	2,24	1,98-2,46	0,146*	
	NP-BB	2,15	1,92-2,44		
	Sch	2,05	1,90-2,24		
Posterior İnsula Sol Hacim cm ³	P-BB	2,14	1,96-2,29	0,167*	
	NP-BB	2,16	1,84-2,27		
	Sch	2,00	1,84-2,21		
Santral Operkulum Total Hacim cm ³	P-BB	7,66	6,86-8,21	0,643*	
	NP-BB	7,44	7,07-8,21		
	Sch	7,38	6,49-8,00		

Frontal Operkulum Total Hacim cm ³	P-BB	3,58	3,14-4,02	0,252*	
	NP-BB	3,57	3,23-4,07		
	Sch	3,57	3,12-3,81		
Parietal Operkulum Total Hacim cm ³	P-BB	3,95	3,30-4,59	0,286*	
	NP-BB	4,24	3,48-4,88		
	Sch	3,82	3,39-4,48		
Parietal Operkulum Sağ Hacim cm ³	P-BB	1,68	1,53-1,89	0,040**	2>1 (p=0,049)
	NP-BB	1,93	1,61-2,31		
	Sch	1,75	1,63-1,91		
Parietal Operkulum Sol Hacim cm ³	P-BB	2,20	1,84-2,67	0,930*	
	NP-BB	2,16	1,80-2,60		
	Sch	2,14	1,89-2,46		

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

5.3.17. Vermis ve Serebellar Vermal Lobül Hacimleri

Gruplar vermis total hacimleri açısından kıyaslandığında; P-BB grubunda medyan hacim 8,98 cm³ (8,64-9,84), NP-BB grubunda 9,02 (8,00-9,71) cm³ ve Sch grubunda 8,38 (8,00-9,71) cm³ saptanmış olup ($p=0,013$), P-BB grubunun total vermis hacim değeri anlamlı olarak Sch grubundan yüksektir ($p=0,013$), (bkz. Tablo 19).

Gruplar Serebellar Vermal Lobüller I-V total hacimler açısından kıyaslandığında medyan hacimler P-BB grubunda 4,12 (3,35-4,18) cm³, NP-BB grubunda 4,14 (3,87-4,58) cm³ ve Sch grubunda 3,82 (3,35-4,18) cm³ saptanmış olup ($p=0,031$), P-BB grubunun hacim değerleri istatistiksel anlamlı olarak Sch grubundan büyüktür ($p=0,032$), (bkz. Tablo 19).

Gruplar Serebellar Vermal Lobüller VI-VII Total hacimleri açısından kıyaslandığında medyan hacimler P-BB grubunda 2,07 (1,87-2,21) cm³, NP-BB grubunda 2,00 (1,82-

2,25) cm³ ve Sch grubunda 1,92 (1,76-2,00) cm³ saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir (p=0,088), (bkz. Tablo 19).

Gruplar Serebellar Vermal Lobüller VIII-X Total hacimleri açısından kıyaslandığında medyan hacimler P-BB grubunda 2,86 (2,48-3,08) cm³, NP-BB grubunda 2,77 (2,46-2,99) cm³ ve Sch grubunda 2,61 (2,31-2,81) cm³ olup (p=0,032), P-BB grubunun hacim değerleri istatistiksel olarak Sch grubundan büyüktür (p=0,025), (bkz. Tablo 19).

Tablo 19. Vermis ve Serebellar Vermal Lobül Hacimlerinin Gruplar Arası Dağılımı

ROI	Gruplar	Medyan	IQR 25-75	P	posthoc
Vermis Total Hacim cm ³	P-BB	8,98	8,64-9,84	0,013**	1>3 (p=0,013)
	NP-BB	9,02	8,00-9,71		
	Sch	8,38	7,47-8,90		
Serebellar Vermal Lobüller I-V Total Hacim cm ³	P-BB	4,12	3,35-4,18	0,031**	1>3 (p=0,032)
	NP-BB	4,14	3,87-4,58		
	Sch	3,82	3,35-4,18		
Serebellar Vermal Lobüller VI-VII Total Hacim cm ³	P-BB	2,07	1,87-2,21	0,088*	
	NP-BB	2,00	1,82-2,25		
	Sch	1,92	1,76-2,00		
Serebellar Vermal Lobüller VIII-X Total Hacim cm ³	P-BB	2,86	2,48-3,08	0,032**	1>3 (p=0,025)
	NP-BB	2,77	2,46-2,99		
	Sch	2,61	2,31-2,81		

*p>0,05, **p<0,05

5.3.18. REGRESYON ANALİZİ SONRASI ANLAMLILIKLARI AYIRT EDİCİ OLAN PARAMETRELER

Anlamlı bulunan parametreler, karıştırıcı faktörler açısından multinominal lojistik regresyon analizine sokulmuştur. İST A Süre Saniye ($x^2 = 14,948$, $df = 2$, $p < 0,001$), Rey 1-5 Toplam Çağırma ($x^2 = 18,43$, $df = 2$, $p < 0,001$), Rey 6 Çağırma ($x^2 = 16,48$, $df = 2$, $p < 0,001$), Vermis Total Hacim ($x^2 = 6,44$, $df = 2$, $p = 0,040$), Oksipital Kutup Total Kalınlık ($x^2 = 11,9023$, $df = 2$, $p = 0,003$), Serebellar Vermal Lobüller VIII-X Total Hacim ($x^2 = 6,050$, $df = 2$, $p = 0,049$), Anterior İnsula Total Hacim ($x^2 = 10,18$, $df = 2$, $p = 0,006$), Sağ Anterior İnsula Hacim ($x^2 = 10,598$, $df = 2$, $p = 0,005$), Temporal Lob Planum Polare Total Hacim ($x^2 = 9,74$, $df = 2$, $p = 0,008$) ve Sağ Parietal Operkulum Hacim ($x^2 = 11,271$, $df = 2$, $p = 0,004$) parametreleri gruplar arasında ayırt edici bulunmuştur, (bkz. Tablo 20).

Tablo 20. Gruplar Arasında Regresyon Analizi Sonrasında Ayırt Edici Olan Parametrelerin Gruplar Arasındaki Dağılımı

	Gruplar	Medyan	Anova*		Multinomial Regresyon Analizi**		
			p değeri	PostHoc	x^2	df	p
İST A Süre Saniye	P-BB	40,5	0,019*	3>2 (p=0,021)	14,948	2	<0,001**
	NP-BB	44					
	Sch	58					
Rey 1-5 Toplam Çağırma	P-BB	43	0,024*	2>3 (p=0,015)	18,43	2	<0,001**
	NP-BB	47,5					
	Sch	33,5					
Rey 6 Çağırma	P-BB	8	0,023*	2>3 (p=0,24)	16,48	2	<0,001**
	NP-BB	8					
	Sch	6,5					
	P-BB	8,98	0,013*	1>3 (p=0,013)	6,44	2	0,040**
	NP-BB	9,02					

Vermis Total Hacim cm ³	Sch	8,38					
Oksipital Kutup Total Kalınlık mm	P-BB	1,40	0,009*	1>3 (p=0,008)	11,9023	2	0,003**
	NP-BB	1,21					
	Sch	1,11					
Serebellar Vermal Lobüller VIII-X Total Hacim cm ³	P-BB	2,86	0,032*	1>3 (p=0,025)	6,050	2	0,049**
	NP-BB	2,77					
	Sch	2,61					
Anterior İnsula Total Hacim cm ³	P-BB	8,06	0,018*	1>3 (p=0,033)	10,18	2	0,006**
	NP-BB	8,07					
	Sch	7,62					
Sağ Anterior İnsula Hacim cm ³	P-BB	4,01	0,011*	1>3 (p=0,017)	10,598	2	0,005**
	NP-BB	4,04					
	Sch	3,78					
Sağ Parietal Operkulum Hacim cm ³	P-BB	1,68	0,040*	2>1 (p=0,049)	11,271	2	0,004**
	NP-BB	1,93					
	Sch	1,75					

* $p>0,05$, ** $p<0,05$

6. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı bir süreklilik olarak kabul edilen Sch ve BB'nin nörogelişimsel kökenleri açısından beyindeki nörofizyopatolojilerini anlamak ve İSS'yi dikkate alarak beyindeki gelişimsel farklılıklarını ortaya koymak olup; bu doğrultuda araştırmaya 30 P-BB, 30 NP-BB ve 30 Sch hastası dahil edilmiştir.

6.1.Sosyodemografik Özellikler Yönünden Karşılaştırma

Grupların sosyodemografik verileri incelendiğinde; hastaların yaş ortalamaları, medeni durumları, yaşadıkları yerler ve maddi durumları dışında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Grupların yaş özelliklerinden kaynaklanan istatistiksel farklılığın ($p=0,011$) çalışmaya alınan Sch hastalarının yaş ortalamalarının P-BB ($42,1\pm10,4$) ve NP-BB grubuna ($44,9\pm10,9$) göre daha genç olması ($36,8\pm9,6$) nedeniyle olduğu gözlenmiştir.

Sch hastaları genellikle sosyal ilişkilerde zorluklar yaşamakta ve bu durum, evlilik ve aile kurma gibi sosyal bağların kurulmasında engeller oluşturabilmektedir. Yapılan araştırmalarda Sch hastalarının %57'sinin evli olmadığı veya boşanmış olduğu belirtilmiştir (Balhara vd., 2013; Setiawati, 2020). BB hastaları ise, genellikle daha iyi sosyal destek sistemlerine sahiptir ve bu durum, onların evlilik ve ilişkilerde daha başarılı olmalarına katkıda bulunmaktadır (Bowie vd., 2010b). Bizim bulgularımız da literatür ile uyumludur.

Yapılan araştırmalarda Sch ve BB hastalarının yaşadıkları yerler arasında da farklılıklar saptanmıştır. Sch hastaları genellikle daha izole ve dezavantajlı bölgelerde yaşarken (Lichtenstein vd., 2009; Ruderfer vd., 2018), BB hastaları daha sosyal destek sunan ve erişilebilir hizmetlerin bulunduğu bölgelerde yaşamaktadırlar (Badner & Gershon, 2002). Bizim bulgularımız da literatür ile uyumludur.

Sch ve BB, bireylerin yaşam kalitesini ve maddi durumlarını önemli ölçüde

etkileyen karmaşık psikiyatrik hastalıklardır. Sch, genellikle yüksek düzeyde bir ekonomik yük ile ilişkilendirilir. Araştırmalar, Sch hastalarının sağlık hizmetleri kullanımının ve tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Sch hastalarının sosyal ve ekonomik işlevsellikleri, genellikle düşük düzeydedir ve bu durum, hastaların iş bulma ve sürdürme yeteneklerini olumsuz etkilemektedir (Sicras-Mainar vd., 2014). BB hastaları ise, genellikle daha iyi maddi koşullara sahip olabilmektedirler. Ayyıldız (2019) tarafından yapılan bir çalışmada BB hastalarının sosyal işlevselliklerinin daha iyi olduğunu ve bu durumun maddi durumlarını olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Ayyıldız, 2019) .

Gruplar arasında cinsiyet ve eğitim süreleri ise benzer dağılımdadır. Sch süregelen bir seyir izleyen ve psikotik belirtilerin daha ağır olduğu bir hastalık olduğundan ve toplumsal damgalanma, bilişsel yetersizlikler ve antipsikotik ilaçların yan etkileri gibi faktörler nedeniyle; hastalar eğitim süreçleri, iş bulma ve sürdürme konusunda sıkıntılar yaşamaktadırlar (Çelikbaş & Ergün, 2018; Kök & Demir, 2017).

Biz çalışmamızın araştırma yönergesini anlayamayacak düzeyde bilişsel bozukluk mevcudiyetini dışlama kriterlerinde aldığımız için, gruplar arasında eğitim seviyeleri farkı olmaması beklenen bir bulgudur ve bu yapılacak ölçümlerde karıştırıcı faktörlerin azalmasını sağlamıştır.

6.2.Klinik Özellikler Yönünden Karşılaştırma

Grupların klinik özellikleri incelendiğinde; hastaneye yatış durumu ve sayısı, EKT öyküsü, intihar girişimi öyküsü dışında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sch hastalarının hastaneye yatış oranları genellikle yüksektir. Lönnqvist vd. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada Finlandiya'daki hastaneye yatış sayılarının, Sch tanılı bireylerde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, Sch hastalarının tedavi süreçlerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. BB hastalarının hastaneye yatış oranları da dikkate değerdir. Ayano & Duko (2017) tarafından yapılan bir çalışmada BB hastalarının hastaneye yatış oranlarının, Sch hastalarına göre daha yüksek olduğunu belirtilmiştir. Bu bulgu, BB'nin tedavi sürecinde karşılaşılan zorlukları ve hastaların tedaviye uyum eksikliklerini vurgulamaktadır. Ayrıca Sanchez-Moreno vd. (2009) tarafından yapılan bir araştırmada BB hastalarının

işlevsellik ve engellilik durumlarının, hastaneye yatış oranları üzerinde önemli bir etkisi olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte Berger vd. (2012) de Sch ve BB hastalarının tedaviye uyumlarının, hastaneye yatış oranları üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermiştir. Bizim bulgularımız da bu bağlamda literatürle uyumludur.

Sch ve BB hastalarının EKT alma oranları, bu iki psikiyatrik bozukluğun tedavi süreçlerinde önemli bir yer tutmaktadır. EKT, özellikle tedaviye dirençli vakalarda etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda, her iki hastalık grubunun EKT alma oranları ve bu oranları etkileyen faktörler üzerine yapılan araştırmalar önemli bulgular sunmaktadır. Bipolar bozukluk hastalarında EKT uygulama oranları genellikle yüksektir. Wingralk vd. (2022) EKT'nin dünya genelinde BB hastaları arasında yaygın olarak kullanıldığını ve bu hastaların %68,4'ünün EKT tedavisi aldığını, Sch hastalarında ise EKT uygulama oranlarının daha düşük olduğunu ve şizofreni hastaları arasında kullanım oranının %55.2 olduğunu belirtmişlerdir. EKT, Sch hastalarında genellikle tedaviye dirençli psikotik semptomlar veya ağır depresyon durumlarında kullanılmaktadır. Bununla birlikte, EKT'nin Sch tedavisindeki etkinliği üzerine yapılan araştırmalar, BB'ye kıyasla daha sınırlıdır (Ali vd., 2019).

İntihar girişimi açısından gruplar kıyaslandığında; yapılan araştırmalar her iki bozuklukta da intihar girişimi oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. BB hastalarında intihar girişimi oranları, genel popülasyona kıyasla oldukça yüksektir. Ösby vd. (2001) BB hastalarının intihar oranlarının, genel nüfusa göre yaklaşık 20 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Uzun dönemli çalışmalar, BB hastalarının intihar oranlarının %15-20 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (Pompili vd., 2013). Sch hastalarında da intihar girişimi oranları yüksektir. Hawton vd. (2005) yapılan bir çalışmada Sch hastalarının intihar girişimi oranlarının, genel popülasyona göre 10 kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir. Sch hastalarında intihar riski, genellikle hastalığın seyrine, tedaviye uyum eksikliğine ve sosyal destek eksikliğine bağlı olarak artmaktadır. Tidemalm vd. (2008) çalışmalarında Sch hastalarının intihar girişimi oranlarının, BB hastalarına göre daha düşük olduğunu, ancak yine de önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Duko & Ayano, (2018) tarafından yapılan bir çalışma, BB hastalarının intihar girişimi oranlarının, Sch hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, BB

hastalarının intihar düşünceleri ve girişimlerinde daha fazla risk taşıdığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, intihar girişimi geçmiş olan bireylerin, gelecekteki intihar girişimleri için daha yüksek bir risk taşıdığı da literatürde yer almaktadır (Cassidy, 2011)

6.3.Nörokognitif Test Sonuçları Açısından Karşılaştırma

Sch ve BB; hafıza, dikkat, yürütücü işlevler, işlem hızı, çalışma belleği ve sözel öğrenme gibi alanlarda bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Bora vd., 2009b; Heinrichs & Zakzanis, 1998b) .

BB’de bilişsel bozuklukların sadece hastalığın aktif döneminde değil, remisyondayken de devam ettiği literatürde çok kez bildirilmiştir (Arts vd., 2008b; Bourne vd., 2013b; Mann-Wrobel vd., 2011b; Robinson vd., 2006b) .

Yapılan bazı çalışmalarda psikotik semptomların eşlik ettiği BB hastalarının bilişsel işlevlerindeki bozulmanın, psikotik semptomları olmayan hastalara kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır (Bora, Yücel, vd., 2010b; Kahn & Keefe, 2013).

Ceylan vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada remisyon dönemindeki bipolar hastalar ile Sch hastalarının bilişsel işlevleri karşılaştırıldığında, Sch hastalarının çalışma belleği ve işlem hızı gibi alanlarda daha ciddi zayıflıklar yaşadığı tespit edilmiştir. Bipolar hastalar bu alanlarda daha iyi performans gösterse de, her iki grup da sağlıklı bireylere göre zayıf performans sergilemiştir. Literatürde ayrıca BB ve Sch’deki bilişsel işlevlerdeki bozulmanın birbirine benzer ve anlamlı fark yaratmayacak düzeyde olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Lewandowski vd., 2014).

WAIS Sözcük Dağarcığı Alt Testi, dil yeteneklerini ve kelime bilgisi gibi sözel zekayı ölçen bir testtir. Bizim çalışmamızda P-BB grubunun medyan puanı 42,5, NP-BB grubunun medyan puanı 35,5 ve Sch grubunun medyan puanı ise 36,5’tir. Gruplar arasında sözel zekâ veya sözcük dağarcığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını görülmektedir ($p=0,172$).

SST; bilişsel işlevlerin, özellikle işlem hızı, dikkat ve kısa süreli hafızanın değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Test sonuçlarına bakıldığında, gruplar

arasında medyan puanlarda büyük farklılıklar bulunmamaktadır. P-BB ve NP-BB grupları arasında medyan puanlar neredeyse aynı (38,5 vs. 39,5), Sch grubu ise diğer gruplara kıyasla biraz daha düşük bir medyan puana (36,5) sahiptir. Ancak, p değeri (0,605) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bu sonuç, gruplar arasında belirgin bir fark olmadığını, yani SST'nin bu grupları ayırt etmede sınırlı bir güce sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bora, Yucel, vd., (2010a) tarafından yapılan meta-analiz her iki bozukluğun bilişsel profillerini karşılaştırmış, Sch hastalarının genel olarak daha şiddetli ve yaygın bilişsel bozulmalar yaşadığını, bipolar hastalarda ise bu bozulmaların özellikle ağır vakalarda belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, BB'de bilişsel bozulmaların bazı alt gruplarda şizofreni ile benzer düzeyde olabileceğini göstermektedir.

SDT İleri bölümünde Sch grubunun medyan puanı 6 (5,00-7,75) olup, diğer gruplara göre biraz daha düşük olsa da, istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır. Bu durum Sch hastalarının çalışma belleğinde ve dikkatte bozulmalar yaşadığını bildiren çalışmalarla uyumlu olabilir (Mosiolek vd., 2016). Ancak bizim çalışmamızda, bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, BB grubunun da en az Sch grubu kadar bozulma gösterdiği görülmektedir.

SDT Geri bölümünde ise, Sch grubunun medyan puanı 4 (3-6) olup, diğer gruplara göre yine biraz daha düşüktür. Bu bulgu, Sch hastalarının SDT geri bölümünde daha belirgin zorluklar yaşadığını ve geri SDT'nin bilişsel esneklik ve dikkat kontrolündeki bozulmaları daha iyi yansıttığını gösteren literatürle uyumlu olabilir. Ancak hem ileri hem de geri SDT'de p değerleri anlamlılık düzeyine ulaşmadığı için, bu sonuçların kesin bir şekilde farklılık ifade ettiğini söylemek zordur. Bu durum, örneklem büyüklüğünün yetersizliği, test koşullarındaki farklılıklar veya hastalık şiddetinin gruplar arasında homojen olmamasından kaynaklanabilir. Bu bağlamda, sonuçlar literatürde bildirilen bazı bulgularla uyumlu olabilirken (Bora & Özerdem, 2017), diğerleriyle (Gebreegziabhere vd., 2022; Simonsen vd., 2011) çelişkili olabilmektedir. Daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar, bu bulguların daha derinlemesine anlaşılmasını sağlayabilir.

Stroop Testi, bilişsel kontrol, dikkat, işlem hızı ve çelişkili bilgiyi işleme yeteneklerini ölçen önemli bir nöropsikolojik testtir. Bizim çalışmamızda Sch, P-BB ve NP-BB hastaları arasında Stroop Testi'nin A, B, C ve C-B aşamalarında bazı farklılıklar gözlemlense de, bu farkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bourne vd. (2013b) tarafından yapılan araştırmada BB ve Sch hastaları karşılaştırılmış ve her iki grupta da bilişsel işlevlerde benzer düzeyde bozulmalar olduğu ve Stroop Testi gibi testlerde büyük farklar gözlenmediği bildirilmiştir. Benzer şekilde (Lewandowski vd., 2014) tarafından yapılan bir çalışma, BB hastalarının Sch hastaları ile benzer bilişsel bozulmalar yaşadığını ve Stroop Testi performanslarında büyük farklılıklar gözlenmediğini belirtmiştir. Bizim çalışmamız da bu literatür ile uyumludur.

WKET, özellikle yürütücü işlevlerin, problem çözme yeteneklerinin ve bilişsel esnekliğin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir nöropsikolojik testtir. Çalışmamızda WKET sonuçları gruplar arasında belirgin farklılıklar olduğunu gösterse de, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, literatürde Sch ve BB hastaları arasında bilişsel işlevler açısından bazı farklılıklar olduğunu belirten çalışmalarla (Keefe, 2007) uyumlu olmakla birlikte, literatürde bu bulgularla çelişkili araştırma sonuçları da (Bora, Yucel, vd., 2010b; Lewandowski vd., 2014) mevcuttur.

CPT; dikkat, tepki süresi ve bilişsel kontrol gibi bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir testtir. Bizim araştırmamızda doğru engelleme sayısı ve engelleme isabet oranı açısından anlamlı farklar gözlenmiştir. P-BB grubu, her iki parametrede de Sch grubundan daha iyi performans göstermiştir ($p = 0,031$ ve $p = 0,018$). Bu sonuç, BB hastalarının engelleyici kontrollerde daha iyi olabileceğini ve Sch hastalarının bilişsel kontrol süreçlerinde daha fazla zorluk yaşayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular Keefe, (2007) tarafından yapılan ve Sch hastalarının bilişsel kontrol ve dikkat süreçlerinde daha belirgin bozulmalar gösterdiğini belirten çalışmasıyla uyumludur ancak bu sonuçlar karıştırıcı faktörler ile regresyon analizine sokulduğunda ayırt ediciliklerini kaybetmişlerdir.

İST; Sch ve BB tanılı bireylerde çalışma belleği, dikkat, organizasyon, set değiştirme, motor yetiler ve mekânsal işleme gibi bilişsel işlevleri değerlendirmede kıymetli bir araçtır. İST A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını, B bölümü ise setler arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (Green vd., 2000).

Araştırmalar, Sch hastalarının İST sırasında PFK aktivasyonunun azaldığını göstermiş ve bu da; bu görevle ilişkili beyin işlevlerindeki değişiklikleri işaret etmiştir (Fujiki vd., 2013).

Yapılan meta analizlerle de Sch hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla psikomotor işlem hızının ve bilişsel esnekliğin bozulduğu gösterilmiştir (Bora & Pantelis, 2015; Fioravanti vd., 2012; Perianez vd., 2007).

Bizim çalışmamızda da elde edilen bulgular, Sch grubunun diğer hasta gruplarına kıyasla İST’de daha uzun tamamlama sürelerine sahip olduğunu göstermektedir.

İST A formu tamamlama süresi medyanları P-BB grubunda 40,5 saniye, NP-BB grubunda 44 saniye ve Sch grubunda 58 saniye olarak bulunmuştur. Sch grubunda tamamlama süresinin NP-BB grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p=0,021$). Sch hastalarının İST A formunda diğer gruplara göre daha uzun süreler alması, genel bilişsel bozulmanın bir göstergesi olabilir. Literatürde, Sch hastalarının işlem hızında belirgin bir yavaşlama yaşadığı, bu durumun da yürütücü işlevlerdeki bozulmalarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Hill vd., 2013). Bu testteki performans düşüklüğü, frontal lob disfonksiyonları ve bilişsel yavaşlama ile açıklanabilir. Sch grubunun, bilişsel işlemleri daha yavaş gerçekleştirdiği ve bu nedenle daha uzun sürede tamamladığı görülebilir.

Sonuç olarak İST bulguları, Sch hastalarının bilişsel işlevlerde belirgin bozulmalar yaşadığını, BB hastalarının ise bu açıdan nispeten daha iyi durumda olduklarını göstermektedir. Bulgularımız literatür ile uyumludur (Afshari vd., 2020; Borkowska & Rybakowski, 2001; Hill vd., 2013; Lynham vd., 2018; Martínez-Arán vd., 2002; Nenadic, Langbein, vd., 2015; Nuechterlein vd., 2004).

AVLT özellikle bellek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir nöropsikolojik testtir. Bu test, sözel hafıza, öğrenme, geri çağırma ve unutma

süreçlerini ölçer. AVLT, genellikle beş deneme (1-5 toplam çağırma), bir gecikmeli geri çağırma (6 çağırma) ve daha ileri bir gecikmeli geri çağırma (7 çağırma) oturumundan oluşur (Ryan vd., 1986).

Rey 1-5 Toplam Çağırma medyan puanları P-BB grubunda 43, NP-BB grubunda 47,5 ve Sch grubunda 33,5 olarak bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0,024$). Bu bulgu, Sch grubunun bellek fonksiyonları açısından diğer gruplara kıyasla daha düşük performans gösterdiğini ortaya koymaktadır. Literatürde, Sch hastalarının özellikle sözel bellek ve öğrenme süreçlerinde zorluk yaşadığı bilinmektedir (Altshuler vd., 2004b; Badcock vd., 2011; Crespo-Facorro vd., 1999; Konstantakopoulos vd., 2010).

Rey 6 Çağırma medyan puanları P-BB grubunda 8, NP-BB grubunda 8 ve Sch grubunda 6,5 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,023$). Bu bulgu, Sch grubunun gecikmeli bellek performansında da diğer gruplara kıyasla zayıf olduğunu göstermektedir. Literatürde, Sch hastalarının sadece öğrenme süreçlerinde değil, aynı zamanda bilginin uzun süreli depolanmasında da zorluk yaşadığı belirtilmiştir (Amann vd., 2012; Badcock vd., 2011; Konstantakopoulos vd., 2010). Bu, hastaların bilginin kalıcılığı ve geri çağırma yeteneklerinde önemli bozulmalar yaşadığını gösterir.

Rey 7 Çağırma medyan puanları P-BB grubunda 7,5, NP-BB grubunda 8 ve Sch grubunda 7 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,068$). İleri gecikmeli bellek performansında gruplar arasında fark olmaması, her üç grubun da uzun süreli bellek fonksiyonlarının benzer olabileceğini düşündürülebilir. Literatürde BB ve Sch hastalarının uzun süreli bellek fonksiyonlarında benzer şekilde düşük performans sergilediklerini saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (Kurtz & Gerraty, 2009; Martínez-Arán vd., 2004).

Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması Testi, bireylerin yüz ifadeleri aracılığıyla duyguları tanıma yeteneklerini ölçen bir testtir. Bizim araştırmamızda da P-BB grubu, NP-BB ve Sch grupları arasında medyan puanlar açısından küçük farklılıklar olsa da bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,317$).

Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi de kişilerin yüz ifadeleri üzerinden farklı duyguları ayırt etme yeteneklerini değerlendirir. Bizim sonuçlarımızda P-BB grubu, NP-BB ve Sch grupları arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0,148$). Bu sonuçlar, grupların yüzde dışa vuran duyguları tanıma yeteneklerinde belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, bazı çalışmalarda Sch ve BB hastalarının yüz ifadelerini tanıma yeteneklerinde benzer zorluklar yaşadığına dair bulgularla uyumludur.

Bozikas vd. (2006) çalışmalarında hem Sch hem de BB hastalarının duygusal yüz ifadelerini tanımada ve ayırt etmede sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans gösterdiğini, ancak bu iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Bu da çalışmamızdaki sonuçlarla tutarlıdır.

6.4.Nörogörüntüleme Bulguları Açısından Karşılaştırma

Sch ve BB’de beyin hacimlerinin incelenmesi, nöropsikiyatrik bozuklukların biyolojik temellerini anlamak açısından önemlidir.

Sch’de nörogörüntüleme çalışmalarının meta-analizleri, ventriküllerde genişleme, frontal, hipokampal, ASK, talamus, KK, insula ve amigdala bölgelerinde hacim azalmasını belgelemişlerdir (Arnone vd., 2008b; Baiano vd., 2007b; Elkis, 1995b; Konick & Friedman, 2001b; Lawrie & Abukmeil, 1998; Nelson vd., 1998b; Segall vd., 2009; Shenton vd., 2001; Woodruff vd., 1995b; Wright vd., 2000b).

BB’de de yapılan meta-analizler azalmış global beyin hacmi ve artmış lateral ventrikül hacminin (Kempton vd., 2008b; McDonald vd., 2005) yanı sıra azalmış PFK hacmi ve artmış globus pallidus hacmini bildirmişlerdir (Arnone vd., 2009b). Ancak, global beyin değişikliklerinin büyüklükleri genellikle şizofrenidekinden daha küçüktür.

BB’ye ilişkin voksel tabanlı morfometri çalışmaları, bazı kişilerde yaygın GM azalmalarını (Almeida vd., 2009; Doris vd., 2004; Lyoo vd., 2006; Nugent vd., 2006; Stanfield vd., 2009; Yatham vd., 2007), bazılarında artışlarını (Adler vd., 2005, 2007) ve bazılarında ise farklılıkların mevcut olmadığını (Jørgensen vd., 2016b; McDonald vd., 2005) belirtmesiyle tutarsızdır.

Diğer yandan, afektif psikozlar da; BM ve GM yapısı ve hacminde değişikliklerle birlikte ventriküler sistemin genişlemesi ve limbik sistem anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir (Kempton vd., 2008b; Pfeifer vd., 2008).

Serebellum beyin hacminin %10'unu temsil eder ancak nöronlarının %50'sinden fazlasını içerir (W.-K. Li vd., 2013). İnsanlarda, serebellum ve PFK, diğer insan dışı primatlara kıyasla en çok gelişmiş bölümlerdir (Barton & Venditti, 2014). Artık serebellumun çalışma belleği, duygu işleme veya sosyal biliş gibi geniş bir yelpazede bilişsel işlevlerde rol oynadığı kabul edilmektedir (Guell vd., 2018).

Çalışmamızda gruplar vermis total hacimleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,013$). P-BB grubunun medyan hacmi $8,98 \text{ cm}^3$, NP-BB grubunun $9,02 \text{ cm}^3$ ve Sch grubunun $8,38 \text{ cm}^3$ olarak saptanmıştır. Vermis, özellikle motor kontrol, denge ve bilişsel süreçlerle ilişkilidir. Literatürde, Sch hastalarında vermis hacminde azalma olduğu ve bunun nöropsikiyatrik bozuklukların semptomatolojisiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Andreasen & Pierson, 2008; Moberget vd., 2018; Okugawa vd., 2003).

Serebellar vermal lobüller VIII-X, kognitif işlevler ve yürütücü kontrol ile ilişkilidir. Araştırmamızda P-BB grubunun serebellar vermal lobüller VIII-X hacimlerinin Sch grubundan daha büyük olduğu bulunmuştur ($p=0,025$). Literatürde, serebellar vermisin kognitif işlevlerde ve yürütücü işlevlerde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Stoodley vd., 2012). Bu bulgu, BB tip I hastalarının kognitif işlevlerinde Sch hastalarına göre daha iyi performans gösterebileceğini düşündürülebilir.

Bizim çalışmamızda P-BB grubunun vermis hacminin Sch grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunması ve yine P-BB grubunun serebellar vermal lobüller VII-X bölgelerinde Sch grubuna göre daha büyük hacimlere sahip olması, BB ve Sch arasındaki nörobiyolojik farklılıkları ortaya koyabilir.

BB'de serebellum ve vermis hacimlerinin daha az etkilenmesi, bu bozukluğun farklı nörobiyolojik mekanizmalarla ilişkili olduğunu gösterebilir. Ancak, literatürde BB'de de vermis hacminin azaldığına dair bazı çalışmalar (DelBello, 1999; J. Kim vd., 2020; Mills vd., 2005) olduğu gibi fark bulmayan çalışmalar (Laidi vd., 2015) da bulunmaktadır.

Lityumun da beyinde nörotrofik bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür (Hajek & W. Weiner, 2016). Ayrıca C. P. Johnson vd. (2015, 2018) kantitatif T1rho haritalama kullanarak, BB tanılı hastalarda serebellum anormalliklerini bildirmiştir. T1rho haritalama anormallikleri, lityum ile tedavi edilen hastalarda normale dönmüştür. Son olarak, lityumun serebellumu etkilediği bilinmektedir (Banwari vd., 2016) ve serebellar tremor bu tür ilaçların yaygın bir yan etkisidir. Bunun da sonuçların heterojenliğine katkısı olabilir.

Sch hastalarının vermis hacminin diğer gruplara göre daha düşük olması, bu bozuklukta serebellar yapıların ve özellikle vermisin etkilendiğini göstermektedir. Literatürde, Sch hastalarının motor becerilerinde ve bilişsel süreçlerinde görülen bozulmaların serebellar yapılarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Andreasen vd., 1998). Bu bulgular, şizofreni patofizyolojisinde serebellumun ve vermisin rolünü desteklemektedir.

Gruplar toplam GM hacimleri açısından incelendiğinde; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,180$). P-BB grubunun medyan hacmi 661 cm^3 , NP-BB grubunun 638 cm^3 ve Sch grubunun 613 cm^3 olarak saptanmıştır. Literatürde, Sch hastalarının GM hacimlerinde genel bir azalma olduğu ve bu azalmanın özellikle PFK gibi bölgelerde yoğunlaştığı bildirilmiştir (Wright vd., 2000b). Ancak, bizim çalışmamızda GM hacmi açısından anlamlı fark bulunmaması, genel hacim kayıplarının daha spesifik beyin bölgelerinde yoğunlaşabileceğini düşündürülebilir.

BB'de de GM hacminde azalmalar bildirilmiştir, ancak bu azalmalar genellikle daha hafif düzeydedir ve epizotların şiddetiyle ilişkilidir (Adler vd., 2007). Bu çalışmada BB gruplarının bilişsel işlevlerinin Sch grubuna göre daha iyi olması, bu hastaların GM hacimlerinin Sch grubuna göre daha az atrofiye uğraması ile ilişkili olabilir.

GM hacmindeki bu azalmalar, her iki grupta da ortak bir patofizyolojik mekanizmanın işleyebileceğini öne sürmektedir. Ancak, BB grubunda gözlenen GM hacmindeki kayıpların Sch grubuna kıyasla daha az belirgin olması, BB'deki nöroanatomik değişikliklerin Sch'ye göre daha sınırlı veya daha az yaygın olduğunu düşündürülebilir. BB ve Sch gruplarında GM hacimleri arasındaki fark anlamlı olmamakla birlikte, her iki bozuklukta da GM hacimlerinde bir azalma olduğu ancak bu azalmanın, gruplar arasında belirgin bir şekilde ayrılmadığı görülmektedir.

Bu çalışmada elde edilen nöroanatomik bulgular, özellikle Sch hastalarında belirgin olan yapısal beyin değişikliklerinin klinik yansımalarını anlamak açısından önemlidir. Vermis hacmindeki azalmalar, bu hastaların motor ve bilişsel süreçlerdeki zorluklarının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları açıklayabilir. Klinik uygulamalarda bu tür yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi, hastaların semptomlarını daha iyi anlamak ve tedavi stratejilerini bireyselleştirmek için önemli olabilir.

Temporal loblar, bilişsel süreçler, dil, işitsel algı ve sosyal biliş gibi işlevler için kritik öneme sahiptir ve bu alanlardaki hacim değişiklikleri, nöropsikiyatrik bozuklukların semptomatolojisi ile yakından ilişkilidir.

Gruplar temporal lob yapıları açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Planum Temporale total hacimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,287$). P-BB grubunun medyan hacmi $3,65 \text{ cm}^3$, NP-BB grubunun medyan hacmi $3,65 \text{ cm}^3$ ve Sch grubunun medyan hacmi $3,49 \text{ cm}^3$ olarak saptanmıştır. Planum Temporale, işitsel işleme ve dil işlevleriyle ilişkilidir. Literatürde, Sch hastalarında bu bölgede yapısal değişiklikler bildirilmiştir (Shenton vd., 2001). Ancak, bu çalışmada anlamlı bir fark bulunmaması, bu yapısal değişikliklerin her zaman hacimsel olarak belirgin olmadığını veya mikro yapısal değişikliklerin rol oynayabileceğini düşündürülebilir.

Literatürde, Sch hastalarında temporal lob hacimlerinde genel bir azalma ve bu azalmanın özellikle dil işleme bölgelerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir (Kasai vd., 2003b; Shenton vd., 2001). Ayrıca Sch hastalarının işitsel halüsinasyonlar ve dil işleme bozuklukları yaşadığı bilinmektedir (Shenton vd., 2001). Planum Polare hacmindeki bu azalma, Sch hastalarının dil ve işitsel işlevlerindeki bozulmalarla ilişkilendirilebilir.

BB'de de temporal loblarda, özellikle duygusal işleme ile ilişkili bölgelerde değişiklikler bildirildiği gibi (Altshuler vd., 2000), Sch ile karşılaştırıldığında herhangi

bir anlamlı değişiklik bildirmeyen alışmalar (Arnone vd., 2009b; McDonald vd., 2005) ve BB’de Sch’ye kıyasla daha büyük temporal lob yapı hacimleri görüldüğünü beliren çalışmalar da mevcuttur (Jones vd., 2009; Rossi vd., 1991).

Oksipital Kutup, görsel işleme ve algıyla yakından ilişkilidir. Bu çalışmada, gruplar arasında Oksipital Kutup hacimleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,029$). P-BB grubunun medyan hacmi $4,20\text{ cm}^3$, NP-BB grubunun $3,79\text{ cm}^3$ ve Sch grubunun $3,59\text{ cm}^3$ olarak saptanmıştır. Post-hoc analizde, P-BB grubunun Sch grubuna göre anlamlı derecede daha büyük hacme sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,013$). Literatürde, Sch hastalarının görsel korteks bölgelerinde hacimsel kayıplar yaşadığı bildirilmiştir (Onitsuka vd., 2007; Takahashi vd., 2005) Bu bulgu, Sch grubunda görsel işleme ile ilgili beyin bölgelerinde yapısal bozulmaların daha belirgin olduğunu gösterebilir.

P-BB grubunun daha büyük Oksipital Kutup hacmine sahip olması, bu hastaların görsel işleme ve algı işlevlerinin şizofreni grubuna kıyasla daha iyi korunmuş olabileceğini dşndrebilir. Literatürde, BB hastalarında özellikle epizodik dönemlerde görsel algıyla ilgili bozulmaların görülebileceği bildirilmiştir (S. M. Silverstein & Keane, 2011).Ancak, bu çalışmada P-BB grubunun daha büyük hacme sahip olması, bu bozulmaların daha hafif olduğunu ve beynin bu bölgelerinin daha az etkilendiğini gösterebilir.

Oksipital Kutup total kalınlıkları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,009$). P-BB grubunun medyan kalınlığı $1,40\text{ mm}$, NP-BB grubunun $1,21\text{ mm}$ ve Sch grubunun medyan kalınlığı $1,11\text{ mm}$ olarak saptanmıştır. Post-hoc analizde, P-BB grubunun Sch grubuna göre anlamlı derecede daha büyük kalınlığa sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,008$). Bu bulgu, Sch hastalarının görsel korteks kalınlığında belirgin bir azalma yaşadığını gösterebilir. Literatürde, kortikal kalınlık azalmasının Sch ile ilişkili olduğu ve bu azalmanın bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Narr vd., 2005; van Haren, 2011).

Kortikal kalınlık, nöronal yoğunluk ve beyin plastisitesi ile ilişkili bir ölçüttür. şizofreni hastalarında Oksipital Kutup kalınlığının daha ince olması, bu hastaların görsel işleme ile ilgili beyin yapılarına zarar verdiğini gösterebilir. Görsel korteks

kalınlığındaki azalma, Sch hastalarının görsel algı ve işleme görevlerinde yaşadıkları zorluklarla ilişkili olabilir (Butler & Javitt, 2005; Rimol vd., 2010). Bu bulgu, Sch'nin nörobiyolojik temellerini anlamak için önemli bir ipucu sunmaktadır.

BB hastalarında görsel algıyla ilgili işlevlerde bozulmalar görülebilir, ancak bu bozulmalar Sch hastalarına kıyasla daha hafif düzeydedir (S. Kim vd., 2020; S. M. Silverstein & Keane, 2011).

Bu çalışmada P-BB grubunun Oksipital Kutup kalınlığının daha büyük olması, bu hastaların görsel işleme işlevlerinin daha iyi korunmuş olabileceğini düşündürülebilir.

Subkortikal yapıların hacimleri açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada her ne kadar bu yapıların hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamış olsa da, bu yapılar nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli roller oynadığından, bulguların literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılması ve yorumlanması gerekmektedir.

Ohi vd. (2022) çalışmalarında Sch ve BB hastaları arasında subkortikal hacim farklılıkları incelenmiş ve şizofreni hastalarında özellikle hipokampus ve amigdala gibi beyin bölgelerinde daha küçük hacimler olduğu gösterilmiştir.

Hipokampus hacmindeki bu tür değişikliklerin Sch'de yaygın olarak gözlemlenmesine rağmen, bizim çalışmamızda fark bulunmaması, bireysel farklılıkların ve tedavi süreçlerinin bu sonuçları etkileyebileceğini düşündürülebilir.

BB'de ise veriler tutarsızdır (McDonald vd., 2006; Pearlson vd., 1997; Strasser vd., 2005). Ayrıca P-BB, NP-BB ve Sch hastaları ile sağlıklı kişiler arasında hipokampal, amigdala ve talamik hacimlerde farklılık olmadığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur (Mamah vd., 2016; Strasser vd., 2005; Womer vd., 2014).

Gruplar limbik yapılar açısından kıyaslandığında; aralarında anlamlı fark bulunmamıştır.

ASK ve singulat gyrus; dikkat, duygu düzenleme, karar verme ve sosyal biliş gibi birçok bilişsel ve duygusal işlevle ilişkilidir. Literatürde Sch (Baiano vd., 2007c) ve BB hastalarında özellikle ASK hacimlerinde azalma bildirilmiştir (Arnone vd., 2009b; Atmaca vd., 2007; Chiu vd., 2008; Hirayasu vd., 1999; Kaur vd., 2005; Kempton vd.,

2008c; Lyoo vd., 2006; Sassi vd., 2004; Wilke vd., 2004) . Ancak MRG çalışmalarının bulguları tamamen tutarlı değildir. Bizim çalışmamızda da anlamlı bir fark bulunmaması, ASK'deki yapısal değişikliklerin her zaman belirgin olmayabileceğini gösterebilir. Ayrıca her iki bozukluk grubunda yapısal değişiklik bulunması, iki grup arasında herhangi bir fark görülmemesini açıklayabilir.

Anterior insula, özellikle duygu düzenleme, bilişsel kontrol, öz farkındalık gibi işlevlerle ve posterior insula vücut durumu farkındalığı ve içsel duygusal süreçlerle ilgilidir. Operkulum bölgeleri ise somatosensoriyel ve motor işlevlerde rol oynar (Craig, 2009).

Bizim çalışmamızda, P-BB grubunun anterior insula total ve sağ anterior insula hacimlerinin Sch grubuna göre anlamlı derecede büyük olduğu bulunmuştur (Sırasıyla $p=0,033$ ve $p=0,017$)

Sağ anterior insula, duygusal işleme, bilişsel kontrol, öz farkındalık ve sosyal biliş gibi birçok kritik beyin işlevinde yer alan bir bölgedir. Literatürde, Sch hastalarının anterior insula hacminde azalma yaşadığı ve bunun sosyal biliş ve öz farkındalık bozukluklarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Goodkind vd., 2015; Shepherd vd., 2012; Wylie & Tregellas, 2010). Bu bulgu, Sch hastalarının bu bölgede yapısal değişiklikler yaşadığını ve bunun klinik semptomlarla ilişkili olabileceğini düşündürülebilir. BB ve Sch karşılaştırmalı çalışmalarda; insula yapılarının her iki bozuklukta da etkilendiği ancak BB'da bu etkilenemenin daha az kapsamlı olduğu bildirilmiştir (Hallahan vd., 2011; Kasai, Shenton, Salisbury, Onitsuka, vd., 2003b; Kempton vd., 2008c; Selvaraj vd., 2012). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumludur.

Parietal operkulum, beynin duyuşsal işlevler ve karmaşık bilişsel süreçlerle ilişkilendirilen önemli bir bölgesi olup; Sch hastalarında parietal operkulumdaki yapısal bozulmalar, dikkat, planlama ve problem çözme gibi yüksek kortikal işlevlerdeki zayıflıklarla bağlantılı bulunmuştur. BB hastalarında ise, bu bölgedeki yapısal değişikliklerin özellikle duygu düzenleme ve epizodik hafıza gibi işlevlerde bozukluklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, BB hastalarında bu tür bozulmaların şiddeti, Sch hastalarına kıyasla genellikle daha hafif seviyede olmaktadır (Das vd., 2018; Rimol vd., 2010). Bizim çalışmamızda da, sağ parietal operkulum hacimlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,040$). Post-hoc analizde, NP-BB grubunun P-BB grubuna göre anlamlı derecede daha büyük hacme sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,049$). Araştırmalar, parietal operkulunun psikozda görsel

hareket bilgilerini ve takibini parietal asosiyasyon korteksine aktarmakta rol oynadığını öne sürmektedir (Lencer ve ark., 2011). Takip bozukluklarının hem Sch hem de psikotik BB’de önemli ölçüde örtüştüğü gözlemlenmiş olup, bu durum hareket sinyallerinin parietal kortekse azaltılmış transferini içeren ortak bir sistem düzeyi mekanizmasını işaret etmektedir (Lencer ve ark., 2011). Bu bulgu, bu iki P-BB alt tipi arasındaki nörobiyolojik farklılıkları ortaya koyabilir.

Literatürde bu bulguyla örtüşen çalışmalar olduğu gibi, çelişen çalışmalar da (McDonald vd., 2005) bulunmaktadır. Bu farklılıklar, beyin hacmi çalışmaları sırasında kullanılan metodolojik farklılıklardan, örneklem büyüklüğünden, hastalık süresi ve şiddetinden veya ilaç tedavilerinin etkisinden kaynaklanabilir.

Bireysel farklılıklar, nöropsikiyatrik bozukluklardaki yapısal beyin değişikliklerinde önemli bir rol oynayabilir. Örneğin, hastalık süresi, semptom şiddeti ve tedavi rejimleri, bu yapıların hacimlerini etkileyebilir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmaların daha büyük ve homojen örneklem gruplarıyla yapılması, bu bozuklukların nörobiyolojik temellerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

7. ARAŞTIRMANIN ÜSTÜNLÜKLERİ VE KISITLILIKLARI

Araştırmamızın bazı sınırlamaları ve üstün yönleri bulunmaktadır. İlk olarak, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması, çalışmanın bulgularının genellenebilirliğini sınırlayan bir faktördür. Ayrıca, çalışmamızın katılımcılarının üçüncü basamak sağlık hizmetlerinde düzenli olarak takip edilen bir hasta grubundan oluşması, elde edilen bulguların genellenmesi konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın bir diğer önemli unsuru, katılımcıların ilaç kullanıyor olmalarıdır. Psikiyatrik bozukluklar üzerine yapılan araştırmalarda bu durum yaygın olarak görülmektedir ve sonuçların yorumlanmasında bu faktörün dikkate alınması gerekmektedir. İlaç kullanımı, hastaların beyin yapıları ve bilişsel işlevleri üzerinde etkili olabileceğinden, bu durumun araştırmamızın sonuçları üzerindeki potansiyel etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Araştırmamızın güçlü yanlarından biri, endofenotipin kapsamlı bir şekilde test edilmesidir. Bu bağlamda hem nörogörüntüleme yöntemleri hem de bilişsel belirtiler birlikte değerlendirilmiş ve bu sayede bozuklukların daha bütüncül bir şekilde ele alınması sağlanmıştır. Bu yaklaşım, literatürde sıklıkla ayrı ayrı incelenen bu iki önemli bileşenin bir araya getirilmesiyle daha derinlemesine bir analiz yapma olanağı sunmuştur.

Ayrıca, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi bilişsel işlevleri etkileyebilecek parametreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaması ve karıştırıcı faktörlerin etkisini izole etmek için multinominal lojistik regresyon yapılması, çalışmamızın metodolojik açıdan güçlü olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra nörobilişsel işlevleri değerlendiren testlerle birlikte sosyal bilişi değerlendiren testlerin de uygulanmış olması ve bu testlerin Türk toplumu için geçerlik-güvenirlik çalışmalarının yapılmış olması, çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini artıran unsurlar olarak öne çıkmaktadır.

Son olarak, tüm verilerin tek bir araştırmacı tarafından toplanmış olması, araştırmamızın veri güvenilirliğini artıran bir faktör olarak değerlendirilebilir. Verilerin tek bir kişi tarafından toplanması, ölçüm tutarlılığını sağlamış ve veri işleme sürecinde olası hataları minimize etmiştir.

Bu değerlendirmeler ışığında, araştırmamız hem metodolojik açıdan güçlü yönlerle sahip olup, hem de bazı sınırlamaları barındırmaktadır. Gelecekteki çalışmalarda, bu sınırlamaların giderilmesi ve bulguların genellenebilirliğini artıracak daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılması önerilmektedir.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, İSS'yi endofenotip olarak kabul ederek, Sch ve BB'nin bir süreklilik olarak değerlendirilebileceği hipotezini temel almıştır ve bu bozuklukların nörogelişimsel süreçlerdeki farklılıklarını ve bu süreçlerin beyin yapıları üzerindeki etkilerini nörobilişsel ve nörogörüntüleme yöntemleriyle ortaya koymayı hedeflemiştir.

Bu çalışmada öncelikle BB'nin ve Sch'nin tanımı, tarihçesi, sınıflandırması, epidemiyolojisi, etiyolojisi ve tedavisi sırasıyla ele alınmış, İSS gösteren P-BB hastalarının diğer gruplarla klinik, nörobilişsel ve nörogörüntüleme açısından kıyaslamasından bahsedilmiş, çalışma deseni açıklanmış ve çalışmada kullanan gereçler ve istatistiksel yöntemler tanıtılmıştır. Sonrasında çalışmanın bulguları ayrıntılı olarak tablolarla verilmiş ve tartışılmıştır.

İSS, geleneksel olarak Sch için karakteristik bir belirteç olarak kabul edilmiştir ve Sch ile diğer psikotik bozukluklar arasında ayırım yapmada kullanılmıştır. Ancak, araştırmamızda İSS'yi endofenotip olarak ele almamıza rağmen, bu semptomların Sch ve BB arasında net bir ayırım yapmada yeterince belirleyici olmadığını gördük. Bu bulgu, İSS'nin BB'de de görülmesi ve bu nedenle Sch için spesifik olmaktan ziyade, daha geniş bir psikotik bozukluk spektrumunda ortaya çıkabilen bir özellik olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, İSS'nin bu iki bozukluğu ayırt etmedeki rolü sınırlı kalmış olabilir.

Nörobilişsel bulgular açısından bakıldığında; İST A, Rey 1-5 Toplam Çağırma ve Rey 6 Çağırma puanlarının grupları ayırt ettiği görülmüştür. Medyan değerlerine bakıldığında bu farklılığın Sch grubu ve P-BB ile NP-BB grupları arasında olduğu dikkat çekicidir. Anlamlılığı ise Sch ve NP-BB hastaları oluşturmuştur.

P-BB ve NP-BB grupları arasında anlamlı nörobilişsel farklılıklar bulunmaması, hipotezimizi destekler niteliktedir. BB'li hastalar, İSS göstergeleri bile, nörobilişsel işlevler açısından Sch'den ayrı bir profil sergilemektedirler. Bu bulgular, Sch ve BB

arasındaki nörokognitif farklılıkların İSS'den bağımsız olarak ortaya çıktığını ve bu iki bozukluğun nörobiyolojik süreçlerinin farklı olduğunu göstermektedir.

Nörogörüntüleme volümetrik açıdan bakıldığında; Vermis Total, Oksipital Kutup Total Kalınlık, Serebellar Vermal Lobüller VIII-X, Anterior İnsula Total, Sağ Anterior İnsula ve Sağ Parietal Operkulum bölgelerindeki hacimler gruplar arasında farklı bulunmuştur. Medyan değerleri incelendiğinde farklılığın Vermis Total, Oksipital Kutup Total Kalınlık, Serebellar Vermal Lobüller VIII-X, Anterior İnsula Total, Sağ Anterior İnsula bölgelerinde Sch grubu ve P-BB ile NP-BB grupları arasında olduğu dikkat çekicidir. Sağ Parietal Operculum hacim değerleri incelendiğinde Sch ve P-BB ile NP-BB hastaların ayrıştığı görülmektedir. Anlamlılığı ise P-BB ve NP-BB hastaları oluşturmıştır.

Nörogörüntüleme bulgularımız, Sch ile BB arasındaki yapısal beyin farklılıklarını ortaya koymuştur. Bu yapısal farklar, İSS'nin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak Sch ve BB arasında net bir ayrım yapmaktadır. BB'li hastalar, İSS gösterse bile, nörogörüntüleme özellikleri açısından Sch'den ayrılmakta ve NP-BB gruplarına benzerlik göstermektedirler. Bu da BB'de nörogelişimsel süreçlerin psikotik semptomlardan bağımsız olarak daha korunmuş olduğunu ortaya koymaktadır.

Araştırmamızın bulguları, İSS'yi dikkate alarak Sch ve BB arasındaki nörobiyolojik ve nörokognitif farklılıkları inceleme hedefi taşıırken, elde edilen sonuçlar büyük ölçüde Sch ile BB arasındaki farklılıkları vurgulamaktadır.

Özetle araştırmamız, İSS'nin Sch ve BB arasındaki ayrımı yapmada yeterince etkili olmadığını ve bulgularımızın daha çok bu iki bozukluğun nörobiyolojik farklılıklarını vurguladığını ortaya koymaktadır. Bu durum, Sch ve BB'nin nörogelişimsel süreçlerinin, İSS'den bağımsız olarak, farklı yollar izlediğini göstermektedir. İSS'nin bu iki bozukluk arasındaki ayrımı yapmadaki sınırlı rolü, Sch ve BB'nin daha geniş bir psikotik spektrum içinde yer aldığı hipotezini desteklemektedir. Sonuç olarak bu çalışma, Sch ve BB arasındaki nörobiyolojik farklılıkları anlamada literatüre önemli katkılar sunmakta ve gelecekteki araştırmalar için sağlam bir temel oluşturmaktadır.

9. ÖZET

PSİKOTİK BELİRTİSİ OLAN VE OLMAYAN BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARININ NÖROKOGNİSYON VE NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI: ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Amaç:

Bu araştırmanın amacı bir süreklilik olarak kabul edilen Sch ve BB'nin nörogelişimsel kökenleri açısından beyindeki nörofizyopatolojilerini anlamak ve İSS'yi dikkate alarak beyindeki gelişimsel farklılıklarını ortaya koymaktır.

Yöntem:

Araştırma grubunu DSM-5 ölçütlerine göre remisyonda psikotik bulgulu BB (P-BB) tanısını karşılayan hastalar oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak remisyonda Sch ve psikotik bulgulu olmayan BB (NP-BB) hastaları alınmıştır. BB hastalarının duygudurum belirtileri HAM-D-17, YMDÖ; Sch hastalarının psikotik belirtileri Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğiyle değerlendirilmiştir. Nörobilişsel test bataryası olarak WAIS Sayı Sembol ve Sayı Dizisi Testleri, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Sürekli Performans Testi (CPT), İz Sürme Testi (İST), Rey İşitsel Sözel Bellek Süreçleri Testi, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Tanınması, Ayırt Edilmesi Testleri ve WAIS-R Sözcük Dağarcığı Alt Testi uygulanmıştır. Tüm katılımcıların T1 ağırlıklı volümetrik manyetik rezonans görüntüleri 1.5 Tesla GE Signa HD xt cihazda MCBÜ Radyoloji departmanında çekilmiştir. Yapısal görüntüleme analizleri vol2Brain yazılımıyla yapılmıştır. İstatistiksel analizler R istatistik program paketi Jamovi yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular:

Gruplar sosyodemografik veriler açısından karşılaştırıldığında yaş dışında aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. 'İST A Tamamlama Süresi' Sch grubunda NP-BB grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. 'İST B Tamamlama Süresi' Sch grubunda P-BB grubuna kıyasla anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. 'Rey 1-5 Toplam Çağırma' ve 'Rey 6 Çağırma' puanları açısından Sch grubu, NP-BB grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha az kelime sayabilmiştir. CPT 'Doğru Engelleme' ve 'Engelleme İsabet Oranı' puanları açısından P-BB grubu Sch grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır. 'Comission Hatası' puanları incelendiğinde Sch

grubu P-BB'ye kıyasla anlamlı olarak daha fazla hata yapmıştır. Beyin yapılarının hacimlerine bakıldığında; P-BB grubunun anterior insula total, sağ anterior insula, vermis total, cerebellar vermal lobüller I-V ve VIII-X hacimleri ve oksipital pol total hacimleri, Sch grubuna kıyasla anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Sağ parietal operculum hacimleri; NP-BB grubunda P-BB grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha geniş saptanmıştır. Anlamlı bulunan parametreler, karıştırıcı faktörler olarak kabul edilen hasta yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı ve EKT öyküsü açısından multinominal lojistik regresyon analizine sokulmuştur. Analiz sonrasında; İST A, Rey 1-5 Toplam Çağırma, Rey 6 Çağırma testleri ve hacim olarak Vermis Total, Occipital Pol Total Kalınlık, Cerebellar Vermal Lobüller VIII-X, Anterior İnsula Total, Sağ Anterior İnsula ve Sağ Parietal Operculum bölge parametreleri anlamlılıklarını korumaya devam etmişlerdir.

Sonuçlar:

İSS'nin Sch ve BB arasındaki ayrımı yapmada yeterince etkili olmadığını ve bulgularımızın daha çok bu iki bozukluğun nörobiyolojik farklılıklarını vurguladığını ortaya koymaktadır. Bu durum, Sch ve BB'nin nörogelişimsel süreçlerinin, İSS'den bağımsız olarak, farklı yollar izlediğini göstermektedir. İSS'nin bu iki bozukluk arasındaki ayrımı yapmadaki sınırlı rolü, Sch ve BB'nin daha geniş bir psikotik spektrum içinde yer aldığı hipotezini desteklemektedir. Sonuç olarak bu çalışma, Sch ve BB arasındaki nörobiyolojik farklılıkları anlamada literatüre önemli katkılar sunmakta ve gelecekteki araştırmalar için sağlam bir temel oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, Şizofreni, Schneiderian İlk Sıra Belirtiler, Nörogörüntüleme, Nörokognisyon

10. ABSTRACT

The Comparison of Neurocognition and Neuroimaging in Bipolar Disorder Patients with and without Psychotic Symptoms: A Controlled Study with Schizophrenia Patients

Objective:

This study aims to investigate the neurophysiopathology of schizophrenia (Sch) and bipolar disorder (BD), which are considered to exist on a continuum in terms of their neurodevelopmental origins. It seeks to reveal developmental differences in the brain while considering the role of the central nervous system (CNS).

Materials and Methods:

The research group included patients diagnosed with remitted bipolar disorder with psychotic features (P-BD) according to DSM-5 criteria. The control group consisted of remitted schizophrenia (Sch) patients and bipolar disorder patients without psychotic features (NP-BD). Mood symptoms in BD patients were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) and the Young Mania Rating Scale (YMRS), while psychotic symptoms in Sch patients were evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The neurocognitive test battery included the WAIS Digit Symbol and Digit Span Tests, Stroop Test, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Continuous Performance Test (CPT), Trail Making Test (TMT), Rey Auditory Verbal Learning Test, Facial Emotion Recognition and Discrimination Tests, and the WAIS-R Vocabulary Subtest. T1-weighted volumetric magnetic resonance images of all participants were acquired at the Radiology Department of Manisa Celal Bayar University (MCBU) using a 1.5 Tesla GE Signa HDxt device. Structural imaging analyses were conducted using the vol2Brain software. Statistical analyses were performed with the R statistical software package via the Jamovi platform.

Results:

No significant differences were found between the groups in terms of sociodemographic data, except for age. The 'TMT A Completion Time' was significantly longer in the Sch group compared to the NP-BD group. The 'TMT B Completion Time' was significantly longer in the Sch group compared to the P-BD group. In terms of the 'Rey 1-5 Total Recall' and 'Rey 6 Recall' scores, the Sch group recalled significantly fewer words compared to the NP-BD group. The P-BD group scored significantly higher than the Sch group on the CPT 'Correct Rejections' and 'Hit Rate' scores. When 'Commission Errors' were examined, the Sch group made significantly more errors than the P-BD group. In terms of brain structure volumes, the P-BD group had significantly larger volumes in the total anterior insula, right anterior insula, total vermis, cerebellar vermal lobules I-V and VIII-X, and total occipital pole compared to the Sch group. The right parietal operculum volume was statistically significantly larger in the NP-BD group compared to the P-BD group. The parameters that were found to be significant were subjected to multinomial logistic regression analysis, considering confounding factors such as patient age, illness duration, number of hospitalizations, and history of electroconvulsive therapy (ECT). After the analysis, the significance of the TMT A, Rey 1-5 Total Recall, Rey 6 Recall tests, and the volumes of the total vermis, total occipital pole, cerebellar vermal lobules VIII-X, total anterior insula, right anterior insula, and right parietal operculum remained significant.

Conclusion:

Our findings suggest that the central nervous system (CNS) is not sufficiently effective in differentiating between schizophrenia (Sch) and bipolar disorder (BD). Instead, they highlight neurobiological differences between these two disorders, indicating that their neurodevelopmental processes follow distinct pathways, independent of the CNS. This supports the hypothesis that Sch and BD are part of a broader psychotic spectrum. In conclusion, this study makes a significant contribution to understanding the neurobiological differences between Sch and BD and provides a foundation for future research.

Keywords: Bipolar Disorder, Schizophrenia, Schneiderian First-Rank Symptoms, Neuroimaging, Neurocognition

11. KAYNAKLAR

- Adler, C. M., DelBello, M. P., Jarvis, K., Levine, A., Adams, J., & Strakowski, S. M. (2007). Voxel-Based Study of Structural Changes in First-Episode Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(6), 776-781. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.042>
- Adler, C. M., Levine, A. D., DelBello, M. P., & Strakowski, S. M. (2005). Changes in Gray Matter Volume in Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 58(2), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.022>
- Afshari, B., Shiri, N., Ghoreishi, F. S., & Valianpour, M. (2020). Examination and Comparison of Cognitive and Executive Functions in Clinically Stable Schizophrenia Disorder, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder. *Depression Research and Treatment*, 2020, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/2543541>
- Agerbo, E., Sullivan, P. F., Vilhjálmsdóttir, B. J., Pedersen, C. B., Mors, O., Børglum, A. D., Hougaard, D. M., Hollegaard, M. V., Meier, S., Mattheisen, M., Ripke, S., Wray, N. R., & Mortensen, P. B. (2015). Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 635. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0346>
- Akdemir, A., Türkçapar, M. H., Örsel, S. D., Demirergi, N., Dag, I., & Özbay, M. H. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive Psychiatry*, 42(2), 161-165. <https://doi.org/10.1053/comp.2001.19756>
- Akdeniz F. (1997). *Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk* (1.). Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları .
- AKISKAL, H. S. (1996). The Prevalent Clinical Spectrum of Bipolar Disorders: Beyond DSM-IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16(SUPPLEMENT 1), 4S-14S. <https://doi.org/10.1097/00004714-199604001-00002>
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Tiedemann, T. v., Pechler, S., Drießlein, D., & Küchenhoff, H. (2020). Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 15-year follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(6), 689-698. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01030-z>
- Aldinger, F., & Schulze, T. G. (2017). Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1), 6-17. <https://doi.org/10.1111/pcn.12433>
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1358>
- Ali, S. A., Mathur, N., Malhotra, A. K., & Braga, R. J. (2019). Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. *Complex Psychiatry*, 5(2), 75-83. <https://doi.org/10.1159/000497376>
- Almeida, J. R. C., Akkal, D., Hassel, S., Travis, M. J., Banihashemi, L., Kerr, N., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2009). Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: Significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 171(1), 54-68. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2008.02.001>

- Altshuler, L. L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., Jimenez, T., Leight, K., Wilkins, J., Gerner, R., & Mintz, J. (2000). An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48(2), 147-162. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00836-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00836-2)
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004a). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 56(8), 560-569. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.002>
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004b). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 56(8), 560-569. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.002>
- Amann, B., Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P., Sans-Sansa, B., Sarró, S., Moro, N., Madre, M., Landin-Romero, R., Vieta, E., Giokolea, J. M., Salvador, R., & Pomarol-Clotet, E. (2012). Executive dysfunction and memory impairment in schizoaffective disorder: a comparison with bipolar disorder, schizophrenia and healthy controls. *Psychological Medicine*, 42(10), 2127-2135. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000104>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)* (C. 1). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441-449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24(2), 203-218. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Andreasen, N. C., & Pierson, R. (2008). The Role of the Cerebellum in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.003>
- Angst, J., Gamma, A., Neuenschwander, M., Ajdacic-Gross, V., Eich, D., Rössler, W., & Merikangas, K. R. (2005). Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 14(2), 68-76. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00006278>
- Angst, J., & Marneros, A. (2001). Bipolarity from ancient to modern times: *Journal of Affective Disorders*, 67(1-3), 3-19. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00429-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00429-3)
- Angst, J., & Sellaro, R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48(6), 445-457. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00909-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00909-4)
- Anıl Yağcıoğlu E., Soygür H., & Alptekin K. (2023). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklarda Psikofarmakoloji*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- APA. (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *The American journal of psychiatry*, 159(4 Suppl), 1-50.
- APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5. bs).
- APA. (2014). *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı* (Köroğlu E, Ed.). Hekimler Yayın Birliği.

- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S. M., Ebmeier, K. P., & McIntosh, A. M. (2009a). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 195(3), 194-201. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059717>
- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S. M., Ebmeier, K. P., & McIntosh, A. M. (2009b). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 195(3), 194-201. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059717>
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Tan, G. M. Y., & Ebmeier, K. P. (2008a). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1-3), 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.005>
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Tan, G. M. Y., & Ebmeier, K. P. (2008b). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1-3), 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.005>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008a). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771-785. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008b). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771-785. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Aschauer, H. N., Meszaros, K., Willinger, U., Reiter, E., Heiden, A. M., Lenzinger, E., Beran, H., & Resinger, E. (1994). The Season of Birth of Schizophrenics and Schizoaffectives. *Psychopathology*, 27(6), 298-302. <https://doi.org/10.1159/000284887>
- Atmaca, M., Ozdemir, H., Cetinkaya, S., Parmaksiz, S., Belli, H., Kursad Poyraz, A., Tezcan, E., & Ogur, E. (2007). Cingulate gyrus volumetry in drug free bipolar patients and patients treated with valproate or valproate and quetiapine. *Journal of Psychiatric Research*, 41(10), 821-827. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.006>
- Awad, A. G., & Voruganti, L. N. P. (2004). Impact of Atypical Antipsychotics on Quality of Life in Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs*, 18(13), 877-893. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418130-00004>
- Ayano, G., & Duko, B. (2017). Relapse and hospitalization in patients with schizophrenia and bipolar disorder at the St Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a comparative quantitative cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 13, 1527-1531. <https://doi.org/10.2147/NDT.S139075>
- Aydemir, O., & Deveci, A. (t.y.). *Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği*.
- Aydemir Ö, Uluşahin A, & Akdeniz F. (2010). *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*.
- ayyıldız, E. (2019). Examination of care burden and coping methods in caregivers of individuals diagnosed with bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Nursing*. <https://doi.org/10.14744/phd.2019.42204>

- Badcock, J. C., Dragovic, M., Dawson, L., & Jones, R. (2011). Normative Data for Rey's Auditory Verbal Learning Test in Individuals with Schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(3), 205-213. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr005>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485-493. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485>
- Badner, J. A., & Gershon, E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(4), 405-411. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001012>
- Baiano, M., David, A., Versace, A., Churchill, R., Balestrieri, M., & Brambilla, P. (2007a). Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.012>
- Baiano, M., David, A., Versace, A., Churchill, R., Balestrieri, M., & Brambilla, P. (2007b). Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.012>
- Baiano, M., David, A., Versace, A., Churchill, R., Balestrieri, M., & Brambilla, P. (2007c). Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.012>
- Baldassano, C. F., Marangell, L. B., Gyulai, L., Nassir Ghaemi, S., Joffe, H., Kim, D. R., Sagduyu, K., Truman, C. J., Wisniewski, S. R., Sachs, G. S., & Cohen, L. S. (2005). Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disorders*, 7(5), 465-470. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00237.x>
- Balhara, Y. P. S., Verma, R., & Deshpande, S. N. (2013). A Study of Profile of Disability Certificate Seeking Patients with Schizophrenia Over a 5 Year Period. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 35(2), 127-134. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.116235>
- Bandura, A. (1989). Human agency in social cognitive theory. *American Psychologist*, 44(9), 1175-1184. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.44.9.1175>
- Banwari, G., Chaudhary, P., Panchmatia, A., & Patel, N. (2016). Persistent cerebellar dysfunction following acute lithium toxicity: A report of two cases. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(3), 331. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.182896>
- Barrowclough, C., Tarrier, N., & Johnston, M. (1996). Distress, Expressed Emotion, and Attributions in Relatives of Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 22(4), 691-701. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.4.691>
- Barton, R. A., & Venditti, C. (2014). Rapid Evolution of the Cerebellum in Humans and Other Great Apes. *Current Biology*, 24(20), 2440-2444. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.056>
- Basso, M. R., Lowery, N., Neel, J., Purdie, R., & Bornstein, R. A. (2002). Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*, 16(1), 84-91. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.16.1.84>
- Bauer, M. S. (1990). Rapid Cycling Bipolar Affective Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47(5), 435. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810170035006>

- Baumann, B., & Bogerts, B. (1999). The pathomorphology of schizophrenia and mood disorders: similarities and differences. *Schizophrenia Research*, 39(2), 141-148. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00113-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00113-9)
- Bearden, C. E., Thompson, P. M., Dalwani, M., Hayashi, K. M., Lee, A. D., Nicoletti, M., Trakhtenbroit, M., Glahn, D. C., Brambilla, P., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., & Soares, J. C. (2007). Greater Cortical Gray Matter Density in Lithium-Treated Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 62(1), 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.027>
- Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 327-342. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2015.10.014>
- Berger, A., Edelsberg, J., Sanders, K. N., Alvir, J. M. J., Mychaskiw, M. A., & Oster, G. (2012). Medication adherence and utilization in patients with schizophrenia or bipolar disorder receiving aripiprazole, quetiapine, or ziprasidone at hospital discharge: A retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, 12(1), 99. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-99>
- Berrios, G. E. (1996). *The History of Mental Symptoms*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511526725>
- Binbay, T., Alptekin, K., Elbi, H., Zagli, N., Aksu Tanik, F., Onay, H., Ozkinay, F., Drukker, M., & van Os, J. (2012). Lifetime prevalences and correlates of psychotic and bipolar I disorders in general population of Izmir, Turkey. *Turkish Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.5080/u6783>
- Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., & Alptekin, K. (2011). [The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 22(1), 40-52.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Cox, R. W., Rao, S. M., & Prieto, T. (1997). Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 353-362. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-01-00353.1997>
- Blackwood, D. H., Visscher, P. M., & Muir, W. J. (2001). Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 41, s134-6.
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C. (2012). The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 42(2), 295-307. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001450>
- Bora, E., & Özerdem, A. (2017). Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 47(16), 2753-2766. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001490>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and

- Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1095-1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2016). Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.018>
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(2), 110-116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009a). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009b). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010a). Cognitive Impairment in Affective Psychoses: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 112-125. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp093>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010b). Cognitive Impairment in Schizophrenia and Affective Psychoses: Implications for DSM-5 Criteria and Beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 36-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp094>
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010a). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.117>
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010b). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.117>
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., & Berk, M. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(3), 165-174. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x>
- Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders*, 3(2), 88-94. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030207.x>
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I. N., Fleck, D. E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P. B., ... Goodwin, G. M. (2013a). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I. N., Fleck, D. E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P. B., ... Goodwin, G. M. (2013b). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>

- Bowie, C. R., Depp, C., McGrath, J. A., Wolyniec, P., Mausbach, B. T., Thornquist, M. H., Luke, J., Patterson, T. L., Harvey, P. D., & Pulver, A. E. (2010a). Prediction of Real-World Functional Disability in Chronic Mental Disorders: A Comparison of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1116-1124. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101406>
- Bowie, C. R., Depp, C., McGrath, J. A., Wolyniec, P., Mausbach, B. T., Thornquist, M. H., Luke, J., Patterson, T. L., Harvey, P. D., & Pulver, A. E. (2010b). Prediction of Real-World Functional Disability in Chronic Mental Disorders: A Comparison of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1116-1124. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101406>
- BOZIKAS, V., TONIA, T., FOKAS, K., KARAVATOS, A., & KOSMIDIS, M. (2006). Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 91(1), 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.013>
- Bramon, E., & Murray, R. M. (2001). A plausible model of schizophrenia must incorporate psychological and social, as well as neuro developmental, risk factors. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 3(4), 243-256. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2001.3.4/ebramon>
- Brocki, K. C., & Bohlin, G. (2004). Executive Functions in Children Aged 6 to 13: A Dimensional and Developmental Study. *Developmental Neuropsychology*, 26(2), 571-593. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2602_3
- Brocki, K., Fan, J., & Fossella, J. (2008). *Placing Neuroanatomical Models of Executive Function in a Developmental Context*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 246-255. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.025>
- Brown, N. C., Andreazza, A. C., & Young, L. T. (2014). An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 218(1-2), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.005>
- Buoli, M., Caldiroli, A., Cumerlato Melter, C., Serati, M., de Nijs, J., & Altamura, A. C. (2016). Biological aspects and candidate biomarkers for psychotic bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(6), 227-244. <https://doi.org/10.1111/pcn.12386>
- Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(2), 151-157. <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00008>
- Cannon, D. M., Carson, R. E., Nugent, A. C., Eckelman, W. C., Kiesewetter, D. O., Williams, J., Rollis, D., Drevets, M., Gandhi, S., Solorio, G., & Drevets, W. C. (2006). Reduced Muscarinic Type 2 Receptor Binding in Subjects With Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 741. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.741>
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cannon, T. D., & Marco, E. (1994). Structural Brain Abnormalities as Indicators of Vulnerability to Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(1), 89-102. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.1.89>
- Cao, S.-X., Zhang, Y., Hu, X.-Y., Hong, B., Sun, P., He, H.-Y., Geng, H.-Y., Bao, A.-M., Duan, S.-M., Yang, J.-M., Gao, T.-M., Lian, H., & Li, X.-M. (2018). ErbB4 deletion in noradrenergic neurons in the locus coeruleus induces mania-like behavior via elevated catecholamines. *eLife*, 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.39907>

- Carpenter, W. T. (1973). Are There Pathognomonic Symptoms in Schizophrenia? *Archives of General Psychiatry*, 28(6), 847. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.01750360069010>
- Carpenter, W. T. (2007). PL.03 The schizophrenia paradigm: a hundred-year challenge. *European Neuropsychopharmacology*, 17, S173-S174. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(07\)70167-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(07)70167-0)
- Carpenter, W. T. (2011). The facts of schizophrenia: A personal commentary. *Schizophrenia Research*, 128(1-3), 3-4. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.002>
- Carruthers, S. P., Van Rheenen, T. E., Gurvich, C., Sumner, P. J., & Rossell, S. L. (2019). Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 252-278. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.006>
- Cassidy, F. (2011). Risk Factors of Attempted Suicide in Bipolar Disorder. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 41(1), 6-11. <https://doi.org/10.1111/j.1943-278X.2010.00007.x>
- Cederlöf, M., Larsson, H., Lichtenstein, P., Almqvist, C., Serlachius, E., & Ludvigsson, J. F. (2016). Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry*, 16(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0922-6>
- Cella, M., Hamid, S., Butt, K., & Wykes, T. (2015). Cognition and social cognition in non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(3), 232-242. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1014032>
- Ceylan, D., Akdede, B. B., Bora, E., Aktener, A. Y., Hıdıroğlu Ongun, C., Tunca, Z., Alptekin, K., & Özerdem, A. (2020). Neurocognitive functioning during symptomatic states and remission in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative study. *Psychiatry Research*, 292, 113292. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113292>
- Chakrabarti, S. (2011). Thyroid Functions and Bipolar Affective Disorder. *Journal of Thyroid Research*, 2011, 1-13. <https://doi.org/10.4061/2011/306367>
- Chiu, S., Widjaja, F., Bates, M. E., Voelbel, G. T., Pandina, G., Marble, J., Blank, J. A., Day, J., Brule, N., & Hendren, R. L. (2008). Anterior cingulate volume in pediatric bipolar disorder and autism. *Journal of Affective Disorders*, 105(1-3), 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.04.019>
- Chow, E. W. C., Bassett, A. S., & Weksberg, R. (1994). Velo-cardio-facial syndrome and psychotic disorders: Implications for psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics*, 54(2), 107-112. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320540205>
- Chudal, R., Sourander, A., Polo-Kantola, P., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Sucksdorff, D., Gissler, M., & Brown, A. S. (2014). Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *Journal of Affective Disorders*, 155, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.026>
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346(jun27 4), f3646-f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 180(4), 313-319. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.4.313>

- Combs, D. R., & Gouvier, Wm. D. (2004). The Role of Attention in Affect Perception: An Examination of Mirsky's Four Factor Model of Attention in Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 727-738. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007126>
- Conus, P., Abdel-Baki, A., Harrigan, S., Lambert, M., & McGorry, P. D. (2004). Schneiderian first rank symptoms predict poor outcome within first episode manic psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 81(3), 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.09.003>
- Cousins, D. A., Butts, K., & Young, A. H. (2009). The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11(8), 787-806. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00760.x>
- Couture, S. M. (2006). The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(Supplement 1), S44-S63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl029>
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2009). Psychosis Genetics: Modeling the Relationship Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Mixed (or "Schizoaffective") Psychoses. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 482-490. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp020>
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 186(5), 364-366. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.364>
- Craig, A. D. (2009). How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 59-70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1999). Recalling Word Lists Reveals "Cognitive Dysmetria" in Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study. *American Journal of Psychiatry*, 156(3), 386-392. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.3.386>
- Crow, T. J. (1990). The Continuum of Psychosis and Its Genetic Origins. *British Journal of Psychiatry*, 156(6), 788-797. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.6.788>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 931. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Çataloluk, A., & Buran, A. (2023). Şizofreni Bozukluğunun Tarihi, Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Tedavisi (The History, Epidemiology, Etiology and Treatment of Schizophrenia Disorder). *Türk Turizm Arastirmalari Dergisi*. <https://doi.org/10.26677/TR1010.2023.1256>
- Çelikbaş, Z., & Ergün, S. (2018). Şizofrenide Nörobilişsel Bozukluklar Ve İşlevsellikle İlişkisi. *Journal of Contemporary Medicine*. <https://doi.org/10.16899/gopctd.424417>
- d'Albis, M.-A., & Houenou, J. (2015). The Kraepelinian Dichotomy Viewed by Neuroimaging. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 330-335. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu174>
- Danivas, V., Kalmady, S., Arasappa, R., Behere, R. V., Rao, N. P., Venkatasubramanian, G., & Gangadhar, B. N. (2009). Inferior Parietal Lobule Volume and Schneiderian First-Rank Symptoms in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia: A 3-Tesla MRI Study. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 31(2), 82-87. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.63578>

- Das, T., Liddle, P., & Palaniyappan, L. (2018). T142. PARIETAL CONNECTIVITY IN SCHIZOPHRENIA AND PSYCHOTIC BIPOLAR DISORDER: A COMBINED STRUCTURAL AND DYNAMIC FUNCTIONAL CONNECTIVITY STUDY. *Schizophrenia Bulletin*, 44(suppl_1), S170-S171. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby016>.418
- Davis, J., Eyre, H., Jacka, F. N., Dodd, S., Dean, O., McEwen, S., Debnath, M., McGrath, J., Maes, M., Amminger, P., McGorry, P. D., Pantelis, C., & Berk, M. (2016). A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 65, 185-194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.017>
- DelBello, M. (1999). MRI Analysis of the Cerebellum in Bipolar Disorder A Pilot Study. *Neuropsychopharmacology*, 21(1), 63-68. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00026-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00026-3)
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Landis, H., & Heninger, G. R. (1989). Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sciences*, 45(24), 2323-2332. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90114-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90114-8)
- Dell'Aglio Jr., J. C., Basso, L. A., Argimon, I. I. de L., & Arteché, A. (2013). Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 35(2), 99-105. <https://doi.org/10.1590/S2237-60892013000200002>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dickey, C. C., McCarley, R. W., Voglmaier, M. M., Niznikiewicz, M. A., Seidman, L. J., Hirayasu, Y., Fischer, I., Teh, E. K., Van Rhoads, R., Jakab, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (1999). Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biological psychiatry*, 45(11), 1393-1402. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00030-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00030-x)
- Diwadkar, V. A., Goradia, D., Hosanagar, A., Mermon, D., Montrose, D. M., Birmaher, B., Axelson, D., Rajarathinam, R., Haddad, L., Amirsadri, A., Zajac-Benitez, C., Rajan, U., & Keshavan, M. S. (2011). Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: Comparing vulnerability markers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(5), 1349-1354. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.04.009>
- Doris, A., Belton, E., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., & Marshall, I. (2004). Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 130(2), 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.09.002>
- Duko, B., & Ayano, G. (2018). Suicidal ideation and attempts among people with severe mental disorder, Addis Ababa, Ethiopia, comparative cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry*, 17(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0193-3>
- Edmiston, E. E., Wang, F., Kalmar, J. H., Womer, F. Y., Chepenik, L. G., Pittman, B., Gueorguieva, R., Hur, E., Spencer, L., Staib, L. H., Constable, R. T., Fulbright, R. K., Papademetris, X., & Blumberg, H. P. (2011). Lateral ventricle volume and psychotic features in adolescents and adults with bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(3), 400-402. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.07.005>
- Elbir, M., Alp Topbas, O., Bayad, S., Kocabas, T., Topak, O. Z., Cetin, S., Ozdel, O., Atesci, F., & Aydemir, O. (2019). Adaptation and Reliability of the Structured

- Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language. *Turkish Journal of Psychiatry*.
<https://doi.org/10.5080/u23431>
- Elkis, H. (1995a). Meta-analyses of Studies of Ventricular Enlargement and Cortical Sulcal Prominence in Mood Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52(9), 735. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950210029008>
- Elkis, H. (1995b). Meta-analyses of Studies of Ventricular Enlargement and Cortical Sulcal Prominence in Mood Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52(9), 735. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950210029008>
- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 117(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.022>
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., & Bullmore, E. (2008). The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 165(8), 1015-1023. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07101562>
- Erol, Gülpek, Keleş-Ünal, & Mete. (2009). Yüzde Dışavuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testlerinin Türk Toplumunda güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 10(2), 116-123.
- Esen-Danacı A., Böke Ö., Saka MC., & Erol A. (2021). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar* (3. bs). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 12(1), 64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- FK Goodwin, & Jamison, K. R. (1990). *Manic-depressive illness*. Oxford University Press.
- Fornito, A., Yücel, M., Wood, S. J., Bechdolf, A., Carter, S., Adamson, C., Velakoulis, D., Saling, M. M., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2009). Anterior cingulate cortex abnormalities associated with a first psychotic episode in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 194(5), 426-433. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.049205>
- Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Kasper, S., & Moeller, H. J. (2016). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: The clinical guidelines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, pyw109. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>
- Fountoulakis, K. N., & Vieta, E. (2008). Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(07), 999-1029. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009231>
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005). The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive Dysfunction in Bipolar Disorder I and Its Clinical Correlates. *Biological Psychiatry*, 58(11), 859-864. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.056>
- Fujiki, R., Morita, Sato, Shoji, Uchimura, N., Inoue, Kamada, & Kato. (2013). Reduced prefrontal cortex activation using the Trail Making Test in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 675. <https://doi.org/10.2147/NDT.S43137>

- Gage, S. H., Hickman, M., & Zammit, S. (2016). Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry*, 79(7), 549-556. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.001>
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., Rucci, P., Gibertoni, D., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Brugnoli, R., Dell'Osso, L., De Ronchi, D., Di Emidio, G., Di Giannantonio, M., Fagiolini, A., Marchesi, C., ... Maj, M. (2014). The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*, 13(3), 275-287. <https://doi.org/10.1002/wps.20167>
- Gallese, V. (2003). The manifold nature of interpersonal relations: the quest for a common mechanism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1431), 517-528. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1234>
- García, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S., Zorrilla, I., López, P., Vieta, E., & González-Pinto, A. (2016). Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(4), 355-371. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000523>
- Gary R. VandenBos. (2015). *APA dictionary of psychology (2nd ed.)*. (G. R. VandenBos, Ed.). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/14646-000>
- Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., & Alem, A. (2022). Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(7), 1139-1155. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Gigante, A. D., Bond, D. J., Lafer, B., Lam, R. W., Young, L. T., & Yatham, L. N. (2012). Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 14(5), 478-487. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x>
- Goghari, V. M., MacDonald, A. W., & Sponheim, S. R. (2011). Temporal Lobe Structures and Facial Emotion Recognition in Schizophrenia Patients and Nonpsychotic Relatives. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1281-1294. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq046>
- Gogtay, N., Vyas, N. S., Testa, R., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2011). Age of Onset of Schizophrenia: Perspectives From Structural Neuroimaging Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 504-513. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr030>
- Gold, J. M., & Harvey, P. D. (1993). Cognitive deficits in schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*, 16(2), 295-312.
- GOLDBERG, J. (2004). Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up*1. *Journal of Affective Disorders*, 81(2), 123-131. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00161-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00161-7)
- Gonzalez-Pinto, A., Gutierrez, M., Mosquera, F., Ballesteros, J., Lopez, P., Ezcurra, J., Figuerido, J. L., & de Leon, J. (1998). First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 50(1), 41-44. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00032-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00032-9)
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiko, Y. V., Roach, E. L., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Galatzer-Levy, I., Fox, P. T., & Etkin, A. (2015). Identification of a Common

- Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 305. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>
- Goswami, U., Sharma, A., Khastagir, U., Ferrier, I. N., Young, A. H., Gallagher, P., Thompson, J. M., & Moore, P. B. (2006). Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 188(4), 366-373. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.4.366>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the “Right Stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Möller, H.-J., & Kasper, S. (2010). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2), 81-109. <https://doi.org/10.3109/15622970903555881>
- Guell, X., Gabrieli, J. D. E., & Schmahmann, J. D. (2018). Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort. *NeuroImage*, 172, 437-449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.082>
- Gutiérrez-Galve, L., Bruno, S., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Summers, M., Cipolotti, L., & Ron, M. A. (2012). IQ and the Fronto-temporal Cortex in Bipolar Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 370-374. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001706>
- Hafner, H. (1998). Onset and course of the first schizophrenic episode. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 14(7), 413-431.
- Hafner, H., Maurer, K., Löffler, W., der Heiden, W. a., Hambrecht, M., & Schultze-Lutter, F. (2003). Modeling the Early Course of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 325-340. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007008>
- Hajek, T., & W. Weiner, M. (2016). Neuroprotective Effects of Lithium in Human Brain? Food for Thought. *Current Alzheimer Research*, 13(8), 862-872. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160219112712>
- Hallahan, B., Newell, J., Soares, J. C., Brambilla, P., Strakowski, S. M., Fleck, D. E., Kieseppä, T., Altshuler, L. L., Fornito, A., Malhi, G. S., McIntosh, A. M., Yurgelun-Todd, D. A., Labar, K. S., Sharma, V., MacQueen, G. M., Murray, R. M., & McDonald, C. (2011). Structural Magnetic Resonance Imaging in Bipolar Disorder: An International Collaborative Mega-Analysis of Individual Adult Patient Data. *Biological Psychiatry*, 69(4), 326-335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.029>
- Hamilton, M. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hammerschlag, A. R., de Leeuw, C. A., Middeldorp, C. M., & Polderman, T. J. C. (2020). Synaptic and brain-expressed gene sets relate to the shared genetic risk across five psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, 50(10), 1695-1705. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001776>
- Harris, M. J., & Jeste, D. V. (1988). Late-onset Schizophrenia: An Overview. *Schizophrenia Bulletin*, 14(1), 39-55. <https://doi.org/10.1093/schbul/14.1.39>

- Harrison, J. E., Weber, S., Jakob, R., & Chute, C. G. (2021). ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(S6), 206. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01534-6>
- Hart, H. C. (2003). Amplitude and Frequency-modulated Stimuli Activate Common Regions of Human Auditory Cortex. *Cerebral Cortex*, 13(7), 773-781. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.7.773>
- Hartberg, C. B., Lawyer, G., Nyman, H., Jönsson, E. G., Haukvik, U. K., Saetre, P., Bjerkan, P. S., Andreassen, O. A., Hall, H., & Agartz, I. (2010). Investigating relationships between cortical thickness and cognitive performance in patients with schizophrenia and healthy adults. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 182(2), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.01.001>
- Hawk, A. B. (1975). Diagnostic Criteria and Five-Year Outcome in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 32(3), 343. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760210077005>
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *British Journal of Psychiatry*, 187(1), 9-20. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.1.9>
- Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Haznedar, M. M., Newmark, R., Goldstein, K. E., Zelmanova, Y., Glanton, C. F., Torosjan, Y., New, A. S., Lo, J. N., Mitropoulou, V., & Siever, L. J. (2008). Cortical gray and white matter volume in unmedicated schizotypal and schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 101(1-3), 111-123. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.472>
- Heering, H. D., Koevoets, G. J. C., Koenders, L., Machielsen, M. W. J., Meijer, C. J., Kubota, M., de Nijs, J., Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., de Haan, L., Kahn, R. S., & van Haren, N. E. M. (2015). Structural MRI Differences between Patients with and without First Rank Symptoms: A Delusion? *Frontiers in Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00107>
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998a). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426>
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998b). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426>
- Helldin, L., Hjärthag, F., Olsson, A.-K., & Harvey, P. D. (2015). Cognitive performance, symptom severity, and survival among patients with schizophrenia spectrum disorder: A prospective 15-year study. *Schizophrenia Research*, 169(1-3), 141-146. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.009>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry*, 83(6), 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Keefe, R. S. E., Gold, J. M., Bishop, J. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2013). Neuropsychological Impairments in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Study. *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1275-1284. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101298>

- Hirayasu, Y. (2001). Prefrontal Gray Matter Volume Reduction in First Episode Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 11(4), 374-381. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.4.374>
- Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Fischer, I. A., Mazzoni, P., Kislér, T., Arakaki, H., Kwon, J. S., Anderson, J. E., Yurgelun-Todd, D., Tohen, M., & McCarley, R. W. (1998). Lower Left Temporal Lobe MRI Volumes in Patients With First-Episode Schizophrenia Compared With Psychotic Patients With First-Episode Affective Disorder and Normal Subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1384-1391. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.10.1384>
- Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Kwon, J. S., Wible, C. G., Fischer, I. A., Yurgelun-Todd, D., Zarate, C., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (1999). Subgenual Cingulate Cortex Volume in First-Episode Psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1091-1093. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1091>
- Horan, W. (2003). Neurocognitive, social, and emotional dysfunction in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 65(2-3), 125-137. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00410-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00410-3)
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677-1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Huang, B., Pu, C., Miao, Q., Ma, K., Cheng, Z., Shi, C., & Yu, X. (2022). Neurocognitive trajectories and their clinical implications in first-episode schizophrenia after one year of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, 241, 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.020>
- Isik E. (2003). *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. Gorsel Sanatlar Matbaacilik.
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Langenecker, S. A., & Young, A. H. (2011). Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 132(3), 360-367. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.001>
- Ivleva, E. I., Bidesi, A. S., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Meda, S. A., Dodig, D., Moates, A. F., Lu, H., Francis, A. N., Tandon, N., Schretlen, D. J., Sweeney, J. A., Clementz, B. A., & Tamminga, C. A. (2013). Gray Matter Volume as an Intermediate Phenotype for Psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1285-1296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010126>
- Ivleva, E. I., Bidesi, A. S., Thomas, B. P., Meda, S. A., Francis, A., Moates, A. F., Witte, B., Keshavan, M. S., & Tamminga, C. A. (2012). Brain gray matter phenotypes across the psychosis dimension. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 204(1), 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.05.001>
- Ivleva, E. I., Morris, D. W., Osuji, J., Moates, A. F., Carmody, T. J., Thaker, G. K., Cullum, M., & Tamminga, C. A. (2012). Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis. *Psychiatry Research*, 196(1), 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.021>
- Jabben, N., Arts, B., van Os, J., & Krabbendam, L. (2010). Neurocognitive Functioning as Intermediary Phenotype and Predictor of Psychosocial Functioning Across the Psychosis Continuum. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(06), 764-774. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04837yel>
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271-287. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky>

- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., & Czobor, P. (2007). Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 93-102. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00427.x>
- Javadapour, A., Malhi, G. S., Ivanovski, B., Chen, X., Wen, W., & Sachdev, P. (2007). Increased Anterior Cingulate Cortex Volume in Bipolar I Disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(11), 910-916. <https://doi.org/10.1080/00048670701634978>
- Jimura, K., Konishi, S., & Miyashita, Y. (2009). Temporal pole activity during perception of sad faces, but not happy faces, correlates with neuroticism trait. *Neuroscience Letters*, 453(1), 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.012>
- Johnson, C. P., Christensen, G. E., Fiedorowicz, J. G., Mani, M., Shaffer, J. J., Magnotta, V. A., & Wemmie, J. A. (2018). Alterations of the cerebellum and basal ganglia in bipolar disorder mood states detected by quantitative T1p mapping. *Bipolar Disorders*, 20(4), 381-390. <https://doi.org/10.1111/bdi.12581>
- Johnson, C. P., Follmer, R. L., Oguz, I., Warren, L. A., Christensen, G. E., Fiedorowicz, J. G., Magnotta, V. A., & Wemmie, J. A. (2015). Brain abnormalities in bipolar disorder detected by quantitative T1p mapping. *Molecular Psychiatry*, 20(2), 201-206. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.157>
- Johnson, L., Lundström, O., Åberg-Wistedt, A., & Mathé, A. A. (2003). Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disorders*, 5(2), 129-137. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00021.x>
- Jones, L. D., Payne, M. E., Messer, D. F., Beyer, J. L., MacFall, J. R., Krishnan, K. R. R., & Taylor, W. D. (2009). Temporal lobe volume in bipolar disorder: Relationship with diagnosis and antipsychotic medication use. *Journal of Affective Disorders*, 114(1-3), 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.003>
- Jørgensen, K. N., Nerland, S., Norbom, L. B., Doan, N. T., Nesvåg, R., Mørch-Johnsen, L., Haukvik, U. K., Melle, I., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., & Agartz, I. (2016a). Increased MRI-based cortical grey/white-matter contrast in sensory and motor regions in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 46(9), 1971-1985. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000593>
- Jørgensen, K. N., Nerland, S., Norbom, L. B., Doan, N. T., Nesvåg, R., Mørch-Johnsen, L., Haukvik, U. K., Melle, I., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., & Agartz, I. (2016b). Increased MRI-based cortical grey/white-matter contrast in sensory and motor regions in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 46(9), 1971-1985. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000593>
- Joseph, M. F., Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., & Soares, J. C. (2008). A Quantitative and Qualitative Review of Neurocognitive Performance in Pediatric Bipolar Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), 595-605. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.064>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia Is a Cognitive Illness. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Karadağ, F., Timuçin ORAL, E., Aran YALÇIN, F., & Erten, E. (t.y.). *Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği*.

- Karakaş, S. (2004). *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. Dizayn Ofset .
- Karnik-Henry, M. S., Wang, L., Barch, D. M., Harms, M. P., Campanella, C., & Csernansky, J. G. (2012). Medial temporal lobe structure and cognition in individuals with schizophrenia and in their non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research*, 138(2-3), 128-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.015>
- Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Lee, C.-U., Ciszewski, A. A., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (2003). Progressive Decrease of Left Superior Temporal Gyrus Gray Matter Volume in Patients With First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 156-164. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.156>
- Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Onitsuka, T., Toner, S. K., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (2003a). Differences and Similarities in Insular and Temporal Pole MRI Gray Matter Volume Abnormalities in First-Episode Schizophrenia and Affective Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 60(11), 1069. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1069>
- Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Onitsuka, T., Toner, S. K., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (2003b). Differences and Similarities in Insular and Temporal Pole MRI Gray Matter Volume Abnormalities in First-Episode Schizophrenia and Affective Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 60(11), 1069. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1069>
- Kaur, S., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., Monkul, E. S., Hatch, J. P., Keshavan, M. S., Ryan, N., Birmaher, B., & Soares, J. C. (2005). Cingulate Cortex Anatomical Abnormalities in Children and Adolescents With Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1637-1643. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1637>
- Kawasaki, Y., Suzuki, M., Nohara, S., Hagino, H., Takahashi, T., Matsui, M., Yamashita, I., Chitnis, X. A., McGuire, P. K., Seto, H., & Kurachi, M. (2004). Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 254(6), 406-414. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0522-1>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keck, P. E., McElroy, S. L., Havens, J. R., Altshuler, L. L., Nolen, W. A., Frye, M. A., Suppes, T., Denicoff, K. D., Kupka, R., Leverich, G. S., Rush, A. J., & Post, R. M. (2003). Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Comprehensive Psychiatry*, 44(4), 263-269. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00089-0)
- Keck, P. E., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Bourne, M. L., & Haggard, P. (1998). 12-Month Outcome of Patients With Bipolar Disorder Following Hospitalization for a Manic or Mixed Episode. *American Journal of Psychiatry*, 155(5), 646-652. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.646>
- Keefe, R. S. E. (2007). Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 633. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.633>

- Keeley, J. W., & Gaebel, W. (2018). Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 27(3), 219-224. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000270>
- Kelly, S., Guimond, S., Lyall, A., Stone, W. S., Shenton, M. E., Keshavan, M., & Seidman, L. J. (2019). Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, 131, 104353. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.013>
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C. R., & Grasby, P. M. (2008a). Meta-analysis, Database, and Meta-regression of 98 Structural Imaging Studies in Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1017. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1017>
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C. R., & Grasby, P. M. (2008b). Meta-analysis, Database, and Meta-regression of 98 Structural Imaging Studies in Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1017. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1017>
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C. R., & Grasby, P. M. (2008c). Meta-analysis, Database, and Meta-regression of 98 Structural Imaging Studies in Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1017. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1017>
- Kendell, R. E. (1979). Prognostic Implications of Six Alternative Definitions of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 36(1), 25. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780010031002>
- Kendler, K. S., & Engstrom, E. J. (2018). Criticisms of Kraepelin's Psychiatric Nosology: 1896–1927. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 316-326. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17070730>
- Keramatian, K., Dhanoa, T., McGirr, A., Lang, D. J., Honer, W. G., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2018). Structural brain changes in first episode mania with and without psychosis: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19(sup2), S30-S40. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1249950>
- Kerr, S. L., & Neale, J. M. (1993). Emotion perception in schizophrenia: Specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *Journal of Abnormal Psychology*, 102(2), 312-318. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.102.2.312>
- Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R., & Sweeney, J. A. (2005). Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophrenia Research*, 79(1), 45-57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.004>
- Kessler, R. C. (1994). Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
- Kessler, R. C., Akiskal, H. S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P., .A, R. M., Jin, R., Merikangas, K. R., Simon, G. E., & Wang, P. S. (2006). Prevalence and Effects of Mood Disorders on Work Performance in a Nationally Representative Sample of U.S. Workers. *American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1561-1568. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1561>
- Kim, J., Cho, H., Kim, J., Kim, A., Kang, Y., Kang, W., Choi, K. W., Ham, B.-J., Han, K.-M., & Tae, W.-S. (2020). Changes in cortical thickness and volume of cerebellar subregions in patients with bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 271, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.087>

- Kim, K., Jeon, H. J., Myung, W., Suh, S. W., Seong, S. J., Hwang, J. Y., Ryu, J. il, & Park, S.-C. (2022). Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 381. <https://doi.org/10.3390/jpm12030381>
- Kim, S., Kim, Y.-W., Jeon, H., Im, C.-H., & Lee, S.-H. (2020). Altered Cortical Thickness-Based Individualized Structural Covariance Networks in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1846. <https://doi.org/10.3390/jcm9061846>
- Konick, L. C., & Friedman, L. (2001a). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(1), 28-38. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00974-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00974-4)
- Konick, L. C., & Friedman, L. (2001b). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(1), 28-38. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00974-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00974-4)
- Konstantakopoulos, G., Patrikelis, P., Ioannidi, N., Soumani, A., Oulis, P., Sakkas, D., Ploumpidis, D., & Papadimitriou, G. (2010). Neurocognitive Function in Clinically Stable Patients With Bipolar Disorder or Schizophrenia and Normal Controls. *European Psychiatry*, 25(S1), 25-E1417. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)71417-6](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)71417-6)
- Kora K, Yumru M, Ceylan D, & Şentürk Cankorur V. (2022). *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Kostakoğlu, E., & Batur, S. (1999). Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uygulamasının Geçerlik Ve Güvenirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14, 23-34.
- Kök, H., & Demir, S. (2017). Şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda içselleştirilmiş damgalanma, benlik saygısı ve algılanan sosyal destek. *Cukurova Medical Journal*, 43(1), 1-1. <https://doi.org/10.17826/cumj.340622>
- Köroğlu E, & Güleç C. (2007). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Hekimler Yayın Birliği.
- Kupferschmidt, D. A., & Zakzanis, K. K. (2011). Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: Quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 193(2), 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.02.011>
- Kuroki, N. (2006). Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in First-Episode Schizophrenia: An MRI Study. *American Journal of Psychiatry*, 163(12), 2103. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.12.2103>
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5), 551-562. <https://doi.org/10.1037/a0016277>
- Laidi, C., d'Albis, M. -A., Wessa, M., Linke, J., Phillips, M. L., Delavest, M., Bellivier, F., Versace, A., Almeida, J., Sarrazin, S., Poupon, C., Le Dudal, K., Daban, C., Hamdani, N., Leboyer, M., & Houenou, J. (2015). Cerebellar volume in schizophrenia and bipolar I disorder with and without psychotic features. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(3), 223-233. <https://doi.org/10.1111/acps.12363>
- Lambert, B. L., Chang, K.-Y., Tafesse, E., & Carson, W. (2005). Association Between Antipsychotic Treatment and Hyperlipidemia Among California Medicaid Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(1), 12-18. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000150224.38630.ae>
- Lawrie, S. M., & Abukmeil, S. S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172(2), 110-120. <https://doi.org/10.1192/bjp.172.2.110>

- Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: Clinical and Functional Outcomes in Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(1), 5-12. <https://doi.org/10.1177/070674371405900103>
- Lewandowski, K. E., Sperry, S. H., Cohen, B. M., & Öngür, D. (2014). Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis. *Psychological Medicine*, 44(15), 3239-3248. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000774>
- Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 409-432. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754>
- Lezak M., Howieson D.B., & Loring D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4.). Oxford University Press.
- Li, W.-K., Hausknecht, M. J., Stone, P., & Mauk, M. D. (2013). Using a million cell simulation of the cerebellum: Network scaling and task generality. *Neural Networks*, 47, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2012.11.005>
- Li, X.-B., Tang, Y.-L., Wang, C.-Y., & de Leon, J. (2015). Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*, 17(3), 235-247. <https://doi.org/10.1111/bdi.12272>
- Liberman, R. P., Gutkind, D., Mintz, J., Green, M., Marshall, B. D., Robertson, M. J., & Hayden, J. (2002). Impact of risperidone versus haloperidol on activities of daily living in the treatment of refractory schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 43(6), 469-473. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.33499>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- López-Larson, M. P., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Schwiers, M. L., & Strakowski, S. M. (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 52(2), 93-100. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01350-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01350-1)
- Lönnqvist, J.-E., Verkasalo, M., Haukka, J., Nyman, K., Tiihonen, J., Laaksonen, I., Leskinen, J., Lönnqvist, J., & Henriksson, M. (2009). Premorbid personality factors in schizophrenia and bipolar disorder: Results from a large cohort study of male conscripts. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(2), 418-423. <https://doi.org/10.1037/a0015127>
- Lynham, A. J., Hubbard, L., Tansey, K. E., Hamshere, M. L., Legge, S. E., Owen, M. J., Jones, I. R., & Walters, J. T. R. (2018). Examining cognition across the bipolar/schizophrenia diagnostic spectrum. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 43(4), 245-253. <https://doi.org/10.1503/jpn.170076>
- Lyoo, I. K., Lee, H. K., Jung, J. H., Noam, G. G., & Renshaw, P. F. (2002). White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 43(5), 361-368. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.34636>
- Lyoo, I. K., Sung, Y. H., Dager, S. R., Friedman, S. D., Lee, J., Kim, S. J., Kim, N., Dunner, D. L., & Renshaw, P. F. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 8(1), 65-74. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x>
- Lysaker, P. H., Salvatore, G., Grant, M. L. A., Procacci, M., Olesek, K. L., Buck, K. D., Nicolò, G., & Dimaggio, G. (2010). Deficits in theory of mind and social

- anxiety as independent paths to paranoid features in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.06.019>
- Maas, J. W. (1972). Catecholamine Metabolism, Depressive Illness, and Drug Response. *Archives of General Psychiatry*, 26(3), 252. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750210060012>
- MacKinnon, D. F., Xu, J., McMahon, F. J., Simpson, S. G., Stine, O. C., McInnis, M. G., & DePaulo, J. R. (1998). Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *The American journal of psychiatry*, 155(6), 829-831. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.6.829>
- Madeira, N., Duarte, J. V., Martins, R., Costa, G. N., Macedo, A., & Castelo-Branco, M. (2020). Morphometry and gyrification in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative MRI study. *NeuroImage: Clinical*, 26, 102220. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102220>
- Maggioni, E., Altamura, A. C., & Brambilla, P. (2017). Exploring the neuroanatomical bases of psychotic features in bipolar disorder. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(4), 358-363. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000087>
- Mahmood, T., & Silverstone, T. (2001). Serotonin and bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 66(1), 1-11. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00226-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00226-3)
- Maj, M. (1998). Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172(6), 458-460. <https://doi.org/10.1192/bjp.172.6.458>
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 114-125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x>
- Malinowski, F. R., Tasso, B. de C., Ortiz, B. B., Higuchi, C. H., Noto, C., Belangero, S. I., Bressan, R. A., Gadelha, A., & Cordeiro, Q. (2020). Schneider's first-rank symptoms as predictors of remission in antipsychotic-naïve first-episode psychosis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(1), 22-26. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0237>
- Mamah, D., Alpert, K. I., Barch, D. M., Csernansky, J. G., & Wang, L. (2016). Subcortical neuromorphometry in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *NeuroImage: Clinical*, 11, 276-286. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.011>
- Mandelli, L., Souery, D., Bartova, L., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J., Mendlewicz, J., & Serretti, A. (2016). Bipolar II disorder as a risk factor for postpartum depression. *Journal of Affective Disorders*, 204, 54-58. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.025>
- Manjón, J. V., Romero, J. E., Vivo-Hernando, R., Rubio, G., Aparici, F., de la Iglesia-Vaya, M., & Coupé, P. (2022). vol2Brain: A New Online Pipeline for Whole Brain MRI Analysis. *Frontiers in Neuroinformatics*, 16. <https://doi.org/10.3389/fninf.2022.862805>
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011a). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334-342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011b). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334-342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>

- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S., Antaki, D., Shetty, A., Holmans, P. A., Pinto, D., Gujral, M., Brandler, W. M., Malhotra, D., Wang, Z., Fajardo, K. V. F., Maile, M. S., Ripke, S., Agartz, I., Albus, M., ... Sebat, J. (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nature Genetics*, 49(1), 27-35. <https://doi.org/10.1038/ng.3725>
- Martínez-Arán, A., Penadés, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Salamero, M., & Gastó, C. (2002). Executive Function in Patients with Remitted Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship with Functional Outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(1), 39-46. <https://doi.org/10.1159/000049342>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Comes, M., & Sánchez-Moreno, J. (2005). Do Cognitive Complaints in Euthymic Bipolar Patients Reflect Objective Cognitive Impairment? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(5), 295-302. <https://doi.org/10.1159/000086320>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., Malhi, G., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., & Ayuso-Mateos, J. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 103-113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Mathew, I., Gardin, T. M., Tandon, N., Eack, S., Francis, A. N., Seidman, L. J., Clementz, B., Pearlson, G. D., Sweeney, J. A., Tamminga, C. A., & Keshavan, M. S. (2014). Medial Temporal Lobe Structures and Hippocampal Subfields in Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 769. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.453>
- Mawdsley, C., & Ferguson, F. R. (1963). NEUROLOGICAL DISEASE IN BOXERS. *The Lancet*, 282(7312), 795-801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)90498-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)90498-7)
- Maziade, M., Rouleau, N., Gingras, N., Boutin, P., Paradis, M.-E., Jomphe, V., Boutin, J., Letourneau, K., Gilbert, E., Lefebvre, A.-A., Dore, M.-C., Marino, C., Battaglia, M., Merette, C., & Roy, M.-A. (2009). Shared Neurocognitive Dysfunctions in Young Offspring at Extreme Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder in Eastern Quebec Multigenerational Families. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 919-930. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn058>
- McCrea, S. (2008). Bipolar disorder and neurophysiologic mechanisms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1129. <https://doi.org/10.2147/NDT.S4329>
- McDonald, C., Bullmore, E., Sham, P., Chitnis, X., Suckling, J., Maccabe, J., Walshe, M., & Murray, R. M. (2005). Regional volume deviations of brain structure in

- schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 186(5), 369-377. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.369>
- McDonald, C., Marshall, N., Sham, P. C., Bullmore, E. T., Schulze, K., Chapple, B., Bramon, E., Filbey, F., Quraishi, S., Walshe, M., & Murray, R. M. (2006). Regional Brain Morphometry in Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder and Their Unaffected Relatives. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 478-487. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.478>
- McDonald, C., Zanelli, J., Rabe-Hesketh, S., Ellison-Wright, I., Sham, P., Kalidindi, S., Murray, R. M., & Kennedy, N. (2004). Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 56(6), 411-417. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.021>
- McElroy, S. L. (1997). Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154(1), 44-49. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.1.44>
- McElroy, S. L., Keck, P. E., & Strakowski, S. M. (1996). Mania, psychosis, and antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*, 57 Suppl 3, 14-26; discussion 47-9.
- McGrath, J. J., Féron, F. P., Burne, T. H., Mackay-Sim, A., & Eyles, D. W. (2003). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments. *Annals of Medicine*, 35(2), 86-93. <https://doi.org/10.1080/07853890310010005>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Medda, P., Toni, C., & Perugi, G. (2014). The Mood-Stabilizing Effects of Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, 30(4), 275-282. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000160>
- Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Scheuerecker, J., Jäger, M., Teipel, S. J., Holzinger, S., Frodl, T., Preuss, U., Schmitt, G., Burgermeister, B., Reiser, M., Born, C., & Möller, H.-J. (2008). Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophrenia research*, 104(1-3), 44-60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.023>
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 543. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Mesulam, M. -Marsel, & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *Journal of Comparative Neurology*, 212(1), 1-22. <https://doi.org/10.1002/cne.902120102>
- Mills, N. P., DelBello, M. P., Adler, C. M., & Strakowski, S. M. (2005). MRI Analysis of Cerebellar Vermal Abnormalities in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1530-1533. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1530>
- Moberget, T., Doan, N. T., Alnæs, D., Kaufmann, T., Córdova-Palomera, A., Lagerberg, T. V., Diedrichsen, J., Schwarz, E., Zink, M., Eisenacher, S., Kirsch, P., Jönsson, E. G., Fatouros-Bergman, H., Flyckt, L., Pergola, G., Quarto, T., Bertolino, A., Barch, D., Meyer-Lindenberg, A., ... Westlye, L. T. (2018). Cerebellar volume and cerebellocerebral structural covariance in schizophrenia:

- a multisite mega-analysis of 983 patients and 1349 healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 23(6), 1512-1520. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.106>
- Morgan, C., Lappin, J., Heslin, M., Donoghue, K., Lomas, B., Reininghaus, U., Onyejiaka, A., Croudace, T., Jones, P. B., Murray, R. M., Fearon, P., Doody, G. A., & Dazzan, P. (2014). Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychological Medicine*, 44(13), 2713-2726. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000282>
- Morgan, K. D., Dazzan, P., Orr, K. G., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., Lythgoe, D., Pollock, S.-J., Rossell, S., Shapleske, J., Fearon, P., Morgan, C., David, A., McGuire, P. K., Jones, P. B., Leff, J., & Murray, R. M. (2007). Grey matter abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 191(S51), s111-s116. <https://doi.org/10.1192/bjp.191.51.s111>
- Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., & Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 105-134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143733>
- Mosiółek, A., Gierus, J., Koweszko, T., & Szulc, A. (2016). Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: a case-control study. *BMC Psychiatry*, 16(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0749-1>
- Mucci, A., Galderisi, S., Gibertoni, D., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Blasi, G., Brasso, C., Bucci, P., Carpinello, B., Cuomo, A., Dell'Osso, L., Giordano, G. M., Marchesi, C., Monteleone, P., ... Del Favero, E. (2021). Factors Associated With Real-Life Functioning in Persons With Schizophrenia in a 4-Year Follow-up Study of the Italian Network for Research on Psychoses. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 550. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4614>
- Munkholm, K., Braüner, J. V., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2013). Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 47(9), 1119-1133. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.018>
- Murphy, F. C., & Sahakian, B. J. (2001). Neuropsychology of bipolar disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 178(Suppl 41), S120-7.
- Murray, C. J., Lopez, A. D., & Jamison, D. T. (1994). The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bulletin of the World Health Organization*, 72(3), 495-509.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ*, 295(6600), 681-682. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6600.681>
- Nakamura, M., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Bouix, S., Pohl, K. M., Yoshida, T., Koo, M.-S., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2007). Neocortical Gray Matter Volume in First-Episode Schizophrenia and First-Episode Affective Psychosis: A Cross-Sectional and Longitudinal MRI Study. *Biological Psychiatry*, 62(7), 773-783. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.030>
- Narr, K. L., Toga, A. W., Szeszko, P., Thompson, P. M., Woods, R. P., Robinson, D., Sevy, S., Wang, Y., Schrock, K., & Bilder, R. M. (2005). Cortical Thinning in Cingulate and Occipital Cortices in First Episode Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 58(1), 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.043>
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998a). Hippocampal Volume Reduction in Schizophrenia as Assessed by Magnetic Resonance

- Imaging. *Archives of General Psychiatry*, 55(5), 433. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.5.433>
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998b). Hippocampal Volume Reduction in Schizophrenia as Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *Archives of General Psychiatry*, 55(5), 433. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.5.433>
- Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walléus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., & Vale, W. (1984). Elevated Concentrations of CSF Corticotropin-Releasing Factor-Like Immunoreactivity in Depressed Patients. *Science*, 226(4680), 1342-1344. <https://doi.org/10.1126/science.6334362>
- Nenadic, I., Langbein, K., Dietzek, M., Forberg, A., Smesny, S., & Sauer, H. (2015). Cognitive function in euthymic bipolar disorder (BP I) patients with a history of psychotic symptoms vs. schizophrenia. *Psychiatry Research*, 230(1), 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.012>
- Nenadic, I., Maitra, R., Langbein, K., Dietzek, M., Lorenz, C., Smesny, S., Reichenbach, J. R., Sauer, H., & Gaser, C. (2015). Brain structure in schizophrenia vs. psychotic bipolar I disorder: A VBM study. *Schizophrenia Research*, 165(2-3), 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.007>
- Nestsiarovich, A., Gaudiot, C. E. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Zhu, Y., & Tohen, M. (2022). Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, 54, 75-89. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.08.264>
- Newberg, A. R., Catapano, L. A., Zarate, C. A., & Manji, H. K. (2008). Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(1), 93-110. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.1.93>
- Nivoli, A. M. A., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C. M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., & Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*, 133(3), 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.055>
- Noble, P. (1975). Schizophrenia - The International Pilot Study of Schizophrenia. World Health Organization. Volume 1. Geneva. 1973. Pp. x+426. Price Sw. fr. 56.00. *British Journal of Psychiatry*, 126(6), 582-582. <https://doi.org/10.1192/bjp.126.6.582>
- Nordentoft, M. (2011). Absolute Risk of Suicide After First Hospital Contact in Mental Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 68(10), 1058. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.113>
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>
- Nugent, A. C., Milham, M. P., Bain, E. E., Mah, L., Cannon, D. M., Marrett, S., Zarate, C. A., Pine, D. S., Price, J. L., & Drevets, W. C. (2006). Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 30(2), 485-497. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.029>
- Nurnberger, J. I. (2012). General Genetics of Bipolar Disorder. İçinde *The Bipolar Brain* (ss. 187-202). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199797608.003.0080>

- O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A., & Shekhar, A. (2004). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 53(1), 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.02.001>
- Oertel-Knöchel, V., Knöchel, C., Matura, S., Rotarska-Jagiela, A., Magerkurth, J., Prvulovic, D., Haenschel, C., Hampel, H., & Linden, D. E. J. (2012). Cortical–basal ganglia imbalance in schizophrenia patients and unaffected first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, 138(2-3), 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.029>
- Ohi, K., Ishibashi, M., Torii, K., Hashimoto, M., Yano, Y., & Shioiri, T. (2022). Differences in subcortical brain volumes among patients with schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 47(2), E77-E85. <https://doi.org/10.1503/jpn.210144>
- Okugawa, G., Sedvall, G. C., & Agartz, I. (2003). Smaller Cerebellar Vermis But Not Hemisphere Volumes in Patients With Chronic Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1614-1617. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1614>
- Onitsuka, T., McCarley, R. W., Kuroki, N., Dickey, C. C., Kubicki, M., Demeo, S. S., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (2007). Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative MRI study. *Schizophrenia Research*, 92(1-3), 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.027>
- Ösby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A., & Sparén, P. (2001). Excess Mortality in Bipolar and Unipolar Disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 844. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.844>
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3). <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545>
- Öztürk O., & Uluşahin A. (2023). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (18. bs). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W., Post, R. M., Berk, M., Goodwin, G. M., Sachs, G. S., Tondo, L., Findling, R. L., Youngstrom, E. A., Tohen, M., Undurraga, J., González-Pinto, A., Goldberg, J. F., Yildiz, A., Altshuler, L. L., ... Vieta, E. (2013). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1249-1262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
- Palaniyappan, L., Deshpande, G., Lanka, P., Rangaprakash, D., Iwabuchi, S., Francis, S., & Liddle, P. F. (2019). Effective connectivity within a triple network brain system discriminates schizophrenia spectrum disorders from psychotic bipolar disorder at the single-subject level. *Schizophrenia Research*, 214, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.006>
- Pantelis, C. (2005). Structural Brain Imaging Evidence for Multiple Pathological Processes at Different Stages of Brain Development in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 672-696. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi034>
- Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer, C. A., & Brown, A. S. (2013). Gestational Influenza and Bipolar Disorder in Adult Offspring. *JAMA Psychiatry*, 70(7), 677. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.896>
- Patel, N. C., DelBello, M. P., Keck, P. E., & Strakowski, S. M. (2006). Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first

- psychiatric hospitalization. *Bipolar Disorders*, 8(1), 91-94.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00247.x>
- Patterson, T. L., & Leeuwenkamp, O. R. (2008). Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100(1-3), 108-119.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.468>
- Pearlson, G. D., Barta, P. E., Powers, R. E., Menon, R. R., Richards, S. S., Aylward, E. H., Federman, E. B., Chase, G. A., Petty, R. G., & Tien, A. Y. (1997). Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 41(1), 1-14.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00373-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00373-3)
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1999). Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174(3), 243-248.
<https://doi.org/10.1192/bjp.174.3.243>
- PERIANEZ, J., RIOSLAGO, M., RODRIGUEZSANCHEZ, J., ADROVERROIG, D., SANCHEZCUBILLO, I., CRESPOFACORRO, B., QUEMADA, J., & BARCELO, F. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 433-447.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.022>
- Pfeifer, J. C., Welge, J., Strakowski, S. M., Adler, Caleb M., & Delbello, M. P. (2008). Meta-Analysis of Amygdala Volumes in Children and Adolescents With Bipolar Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(11), 1289-1298. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318185d299>
- Pierre, J. (2008). Deconstructing Schizophrenia for *DSM-5*: Challenges for Clinical and Research Agendas. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 2(2), 166-174. <https://doi.org/10.3371/CSRP.2.2.8>
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., & Lieberman, J. (2003). Implications for the Neural Basis of Social Cognition for the Study of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 815-824.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.815>
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., Rihmer, Z., & Girardi, P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disorders*, 15(5), 457-490.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12087>
- Rao, N. P., Venkatasubramanian, G., Arasappa, R., & Gangadhar, B. N. (2011). Relationship Between Corpus Callosum Abnormalities and Schneiderian First-Rank Symptoms in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(2), 155-162.
<https://doi.org/10.1176/jnp.23.2.jnp155>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1228-1238.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- REITAN, R. M. (1958). VALIDITY OF THE TRAIL MAKING TEST AS AN INDICATOR OF ORGANIC BRAIN DAMAGE. *Perceptual and Motor Skills*, 8(7), 271. <https://doi.org/10.2466/PMS.8.7.271-276>
- Reinhardt, M. M., & Cohen, C. I. (2015). Late-Life Psychosis: Diagnosis and Treatment. *Current Psychiatry Reports*, 17(2), 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0542-0>

- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1995). Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(1), 50-56. <https://doi.org/10.1080/13854049508402057>
- Rimol, L. M., Hartberg, C. B., Nesvåg, R., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Pung, C. J., Jennings, R. G., Haukvik, U. K., Lange, E., Nakstad, P. H., Melle, I., Andreassen, O. A., Dale, A. M., & Agartz, I. (2010). Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 68(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.036>
- Robinson, L. J., & Nicol Ferrier, I. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, 8(2), 103-116. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006a). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006b). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Rossi, A., Stratta, P., Di Michele, V., Gallucci, M., Splendiani, A., de Cataldo, S., & Casacchia, M. (1991). Temporal lobe structure by magnetic resonance in bipolar affective disorders and schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 21(1), 19-22. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(91\)90014-J](https://doi.org/10.1016/0165-0327(91)90014-J)
- Rosso, I. M., Killgore, W. D. S., Cintron, C. M., Gruber, S. A., Tohen, M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2007). Reduced Amygdala Volumes in First-Episode Bipolar Disorder and Correlation with Cerebral White Matter. *Biological Psychiatry*, 61(6), 743-749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.035>
- Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(9), 251-269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Ruderfer, D. M., Ripke, S., McQuillin, A., Boocock, J., Stahl, E. A., Pavlides, J. M. W., Mullins, N., Charney, A. W., Ori, A. P. S., Loohuis, L. M. O., Domenici, E., Di Florio, A., Papiol, S., Kalman, J. L., Trubetskoy, V., Adolfsson, R., Agartz, I., Agerbo, E., Akil, H., ... Kendler, K. S. (2018). Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*, 173(7), 1705-1715.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.046>
- Rund, B. R. (2018). The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scandinavian Journal of Psychology*, 59(1), 49-58. <https://doi.org/10.1111/sjop.12414>
- Ryan, J. J., Geisser, M. E., Randall, D. M., & Georgemiller, R. J. (1986). Alternate form reliability and equivalency of the rey auditory verbal learning test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(5), 611-616. <https://doi.org/10.1080/01688638608405179>
- S. M. Strakowski, M. P. DelBello, & C.M. Adler. (2014). *Bipolar Disorder in Youth Presentation, Treatment and Neurobiology*.
- Sabbagh, M. A., Moulson, M. C., & Harkness, K. L. (2004). Neural Correlates of Mental State Decoding in Human Adults: An Event-related Potential Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(3), 415-426. <https://doi.org/10.1162/089892904322926755>

- Sadock Benjamin J., S. V. A. . (2017). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10. bs). Lippincott Williams, Wilkins.
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(10), 1123. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and Disability in Bipolar Disorder: An Extensive Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(5), 285-297. <https://doi.org/10.1159/000228249>
- Sánchez-Morla, E. M., García-Jiménez, M. A., Barabash, A., Martínez-Vizcaíno, V., Mena, J., Cabranes-Díaz, J. A., Baca-Baldomero, E., & Santos, J. L. (2008). P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(4), 313-318. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01141.x>
- Sánchez-Torres, A. M., Moreno-Izco, L., Lorente-Omeñaca, R., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A. M., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I., Vieta, E., de la Serna, E., Butjosa, A., Contreras, F., Sarró, S., Mezquida, G., Ribeiro, M., Bernardo, M., & Cuesta, M. J. (2018). Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(7), 699-711. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0857-z>
- Santos, J. L., Aparicio, A., Bagney, A., Sánchez-Morla, E. M., Rodríguez-Jiménez, R., Mateo, J., & Jiménez-Arriero, M. Á. (2014). A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(7), 722-731. <https://doi.org/10.1111/bdi.12215>
- Sassi, R. B., Brambilla, P., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2004). Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biological Psychiatry*, 56(7), 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.005>
- Sassi, R. B., Nicoletti, M., Brambilla, P., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2002). Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neuroscience Letters*, 329(2), 243-245. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00615-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00615-8)
- Saykin, A. J. (1991). Neuropsychological Function in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48(7), 618. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310036007>
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, 150(1), 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
- Schatzberg, A. F. (1989). Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 46(3), 260. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030066009>
- SCHILDKRAUT, J. J. (1965). THE CATECHOLAMINE HYPOTHESIS OF AFFECTIVE DISORDERS: A REVIEW OF SUPPORTING EVIDENCE. *American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>

- Seeman, M. V. (2019). Schizophrenia Mortality: Barriers to Progress. *Psychiatric Quarterly*, 90(3), 553-563. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09645-0>
- Segall, J. M., Turner, J. A., van Erp, T. G. M., White, T., Bockholt, H. J., Gollub, R. L., Ho, B. C., Magnotta, V., Jung, R. E., McCarley, R. W., Schulz, S. C., Lauriello, J., Clark, V. P., Voyvodic, J. T., Diaz, M. T., & Calhoun, V. D. (2009). Voxel-based Morphometric Multisite Collaborative Study on Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 82-95. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn150>
- Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T. F., Nugent, A. C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., Sachdev, P. S., Dickstein, D. P., Malhi, G. S., Ha, T. H., Ha, K., Phillips, M. L., & McIntosh, A. M. (2012). Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disorders*, 14(2), 135-145. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x>
- Setiawati, N. M. (2020). Differences in Sociodemographic Characteristics of Schizophrenia Patients between Rural and Urban Areas in Badung Regency. *WMJ (Warmadewa Medical Journal)*, 5(2), 76-84. <https://doi.org/10.22225/wmj.5.2.1831.76-84>
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49(1-2), 1-52. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00163-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00163-3)
- Shepherd, A. M., Matheson, S. L., Laurens, K. R., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic Meta-Analysis of Insula Volume in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 72(9), 775-784. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.020>
- Shih, R. A., Belmonte, P. L., & Zandi, P. P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry*, 16(4), 260-283. <https://doi.org/10.1080/09540260400014401>
- Sicras-Mainar, A., Maurino, J., Ruiz-Beato, E., & Navarro-Artieda, R. (2014). Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry*, 14(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0225-8>
- Silverstein, M. L. (1981). Schneiderian First-Rank Symptoms in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 38(3), 288. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780280056006>
- Silverstein, S. M., & Keane, B. P. (2011). Vision Science and Schizophrenia Research: Toward a Re-view of the Disorder Editors' Introduction to Special Section. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 681-689. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr053>
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., Jonsdottir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., Melle, I., Friis, S., & Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive Dysfunction in Bipolar and Schizophrenia Spectrum Disorders Depends on History of Psychosis Rather Than Diagnostic Group. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 73-83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp034>
- Smith, M. J., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2009). Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophrenia Research*, 107(1), 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.014>
- Sobczak, S., Honig, A., & Riedel, W. J. (2000). Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta Neuropsychiatrica*, 12(3), 69-72. <https://doi.org/10.1017/S0924270800035432>

- Solomon, D. A., Leon, A. C., Coryell, W. H., Endicott, J., Li, C., Fiedorowicz, J. G., Boyken, L., & Keller, M. B. (2010). Longitudinal Course of Bipolar I Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 339. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.15>
- Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott, J., Coryell, W. H., Mueller, T. I., Posternak, M. A., & Keller, M. B. (2003). Unipolar Mania Over the Course of a 20-Year Follow-Up Study. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 2049-2051. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.2049>
- Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, & Herken H. (2007). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Stahl S. (2017). *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi - Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması* (Alkın T., Ed.). İstanbul Tıp Kitabevi.
- Stanfield, A. C., Moorhead, T. W. J., Job, D. E., McKirdy, J., Sussmann, J. E., Hall, J., Giles, S., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & McIntosh, A. M. (2009). Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11(2), 135-144. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00666.x>
- Stephens, J. H., Astrup, C., Carpenter, W. T., Shaffer, J. W., & Goldberg, J. (1982). A comparison of nine systems to diagnose schizophrenia. *Psychiatry Research*, 6(2), 127-143. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(82\)90001-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(82)90001-4)
- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *NeuroImage*, 59(2), 1560-1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Strakowski, S. M., Williams, J. R., Fleck, D. E., & Delbello, M. P. (2000). Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *Journal of Psychiatric Research*, 34(3), 193-200. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(00\)00015-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(00)00015-7)
- Strakowski, S. M., Williams, J. R., Sax, K. W., Fleck, D. E., DelBello, M. P., & Bourne, M. L. (2000). Is impaired outcome following a first manic episode due to mood-incongruent psychosis? *Journal of Affective Disorders*, 61(1-2), 87-94. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00192-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00192-5)
- Strasser, H. C., Lilyestrom, J., Ashby, E. R., Honeycutt, N. A., Schretlen, D. J., Pulver, A. E., Hopkins, R. O., Depaulo, J. R., Potash, J. B., Schweizer, B., Yates, K. O., Kurian, E., Barta, P. E., & Pearlson, G. D. (2005). Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: A pilot study. *Biological Psychiatry*, 57(6), 633-639. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.009>
- Stringaris, A., & Youngstrom, E. (2014). Unpacking the Differences in US/UK Rates of Clinical Diagnoses of Early-Onset Bipolar Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(6), 609-611. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.02.013>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 537-551. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>

- Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppämäki, S., Paunio, T., & Isometsä, E. (2007). Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disorders*, 9(7), 698-705. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00388.x>
- SUZUKI, M., ZHOU, S.-Y., HAGINO, H., NIU, L., TAKAHASHI, T., KAWASAKI, Y., MATSUI, M., SETO, H., ONO, T., & KURACHI, M. (2005). Morphological brain changes associated with Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia: an MRI study. *Psychological Medicine*, 35(4), 549-560. <https://doi.org/10.1017/S0033291704003885>
- Szmulewicz, A. G., Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2015). An updated review on the neuropsychological profile of subjects with bipolar disorder. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 42(5), 139-146. <https://doi.org/10.1590/0101-608300000000064>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., & Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286-299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S.-Y., Hagino, H., Tanino, R., Kawasaki, Y., Nohara, S., Yamashita, I., Seto, H., & Kurachi, M. (2005). Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 138(3), 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.02.004>
- Takahashi, T., Wood, S. J., Soulsby, B., McGorry, P. D., Tanino, R., Suzuki, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2009). Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.029>
- Talati, A., Wickramaratne, P. J., Keyes, K. M., Hasin, D. S., Levin, F. R., & Weissman, M. M. (2013). Smoking and psychopathology increasingly associated in recent birth cohorts. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 724-732. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.08.025>
- Tamminga, C. A., Ivleva, E. I., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Clementz, B. A., Witte, B., Morris, D. W., Bishop, J., Thaker, G. K., & Sweeney, J. A. (2013). Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1263-1274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101339>
- Tandon, R., & Greden, J. F. (1987). Schneiderian first rank symptoms: Reconfirmation of high specificity for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 75(4), 392-396. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02807.x>
- Thaker, G. K. (2007). Neurophysiological Endophenotypes Across Bipolar and Schizophrenia Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 760-773. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn049>
- Thomas, J. (2016). From Black Bile to the Bipolar Spectrum: A Historical Review of the Bipolar Affective Disorder Concept. *Archives of Depression and Anxiety*, 010-015. <https://doi.org/10.17352/2455-5460.000008>
- Tidemalm, D., Langstrom, N., Lichtenstein, P., & Runeson, B. (2008). Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. *BMJ*, 337(nov18 3), a2205-a2205. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2205>

- Tiihonen, J., Koskivi, M., Lähteenvuo, M., Trontti, K., Ojansuu, I., Vaurio, O., Cannon, T. D., Lönqvist, J., Therman, S., Suvisaari, J., Cheng, L., Tanskanen, A., Taipale, H., Lehtonen, Š., & Koistinaho, J. (2021). Molecular signaling pathways underlying schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 232, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.011>
- Tohen, M., Waternaux, C. M., Tsuang, M. T., & Hunt, A. T. (1990). Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *Journal of Affective Disorders*, 19(2), 79-86. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(90\)90012-W](https://doi.org/10.1016/0165-0327(90)90012-W)
- Tondo, L., Vazquez, G., & Baldessarini, R. (2017). Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Current Neuropsychopharmacology*, 15(3), 353-358. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606210811>
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Amann, B., Daban, C., Tabarés-SeisDedós, R., González-Pinto, A., Reinares, M., Benabarre, A., Salamero, M., McKenna, P., & Vieta, E. (2007). Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(6), 453-460. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01072.x>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
- Turvey, C. L., Coryell, W. H., Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott, J., Kelle, M. B., & Akiskal, H. (1999). Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(2), 110-119. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb07208.x>
- Uptegrove, R., Chard, C., Jones, L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Jones, I., & Craddock, N. (2015). Adverse childhood events and psychosis in bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 206(3), 191-197. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152611>
- van Bergen, A. H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M. H., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Regeer, E. J., Knapen, S. E., Riemersma-van der Lek, R. F., Schoevers, R., Stevens, A. W., Schulte, P. F. J., Vonk, R., Hoekstra, R., van Beveren, N. J., Kupka, R. W., Sommer, I. E. C., Ophoff, R. A., ... Boks, M. P. M. (2019). The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 49(12), 2036-2048. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002854>
- van der Voort, T. Y. G., Seldenrijk, A., van Meijel, B., Goossens, P. J. J., Beekman, A. T. F., Penninx, B. W. J. H., & Kupka, R. W. (2015). Functional Versus Syndromal Recovery in Patients With Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(06), e809-e814. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09548>
- van Enkhuizen, J., Janowsky, D. S., Olivier, B., Minassian, A., Perry, W., Young, J. W., & Geyer, M. A. (2015). The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *European Journal of Pharmacology*, 753, 114-126. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.05.063>
- van Haren, N. E. M. (2011). Changes in Cortical Thickness During the Course of Illness in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 68(9), 871. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.88>
- Van Meter, A. R., Burke, C., Youngstrom, E. A., Faedda, G. L., & Correll, C. U. (2016). The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *Journal of the American Academy of Child*

- & *Adolescent Psychiatry*, 55(7), 543-555.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.04.017>
- Vawter, M. P., Freed, W. J., & Kleinman, J. E. (2000). Neuropathology of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48(6), 486-504. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00978-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00978-1)
- Vederine, F.-E., Wessa, M., Leboyer, M., & Houenou, J. (2011). A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(8), 1820-1826. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.05.009>
- Volavka, J., & Vevera, J. (2018). Very long-term outcome of schizophrenia. *International Journal of Clinical Practice*, 72(7), e13094. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13094>
- Voráčková, V., Knytl, P., Španiel, F., Šustová, P., Renka, J., & Mohr, P. (2021). Cognitive profiles of healthy siblings of first-episode schizophrenia patients. *Early Intervention in Psychiatry*, 15(3), 554-562. <https://doi.org/10.1111/eip.12982>
- Völlm, B. A., Taylor, A. N. W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J. F. W., & Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage*, 29(1), 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.022>
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Wessa, M., & Linke, J. (2009). Emotional processing in bipolar disorder: Behavioural and neuroimaging findings. *International Review of Psychiatry*, 21(4), 357-367. <https://doi.org/10.1080/09540260902962156>
- Whalley, H. C., Papmeyer, M., Sprooten, E., Lawrie, S. M., Sussmann, J. E., & McIntosh, A. M. (2012). Review of functional magnetic resonance imaging studies comparing bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 14(4), 411-431. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01016.x>
- WILK, C. (2004). Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*1. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 175-186. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.10.009>
- Wilke, M., Kowatch, R. A., DelBello, M. P., Mills, N. P., & Holland, S. K. (2004). Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(1), 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.01.004>
- Willner, P., Hale, A. S., & Argyropoulos, S. (2005). Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 86(1), 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.12.010>
- Wingo, A. P., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disorders*, 11(2), 113-125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x>
- Wingralek, Z., Banaszek, A., Nowak, K., & Próchnicki, M. (2022). ECT on a world map - a narrative review of the use of electroconvulsive therapy and its frequency in the world. *Current Problems of Psychiatry*, 23(2), 86-103. <https://doi.org/10.2478/cpp-2022-0009>
- Wolfe, N., Katz, D. I., Albert, M. L., Almozlino, A., Durso, R., Smith, M. C., & Volicer, L. (1990). Neuropsychological profile linked to low dopamine: in

- Alzheimer's disease, major depression, and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(10), 915-917. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.10.915>
- Womer, F. Y., Wang, L., Alpert, K. I., Smith, M. J., Csernansky, J. G., Barch, D. M., & Mamah, D. (2014). Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 223(2), 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.05.017>
- Woodruff, P. W., McManus, I. C., & David, A. S. (1995a). Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(4), 457-461. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.4.457>
- Woodruff, P. W., McManus, I. C., & David, A. S. (1995b). Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(4), 457-461. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.4.457>
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000a). Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000b). Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>
- Wylie, K. P., & Tregellas, J. R. (2010). The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.027>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (<scp>CANMAT</scp>) and International Society for Bipolar Disorders (<scp>ISBD</scp>) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yatham, L. N., Lyoo, I. K., Liddle, P., Renshaw, P. F., Wan, D., Lam, R. W., & Hwang, J. (2007). A magnetic resonance imaging study of mood stabilizer- and neuroleptic-naïve first-episode mania. *Bipolar Disorders*, 9(7), 693-697. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00414.x>
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(5), 429-435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- Young, R. C., Murphy, C. F., Heo, M., Schulberg, H. C., & Alexopoulos, G. S. (2006). Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: Literature review and findings in manic patients. *Journal of Affective Disorders*, 92(1), 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.12.042>
- Zimmerman, I., & Woo-Sam, J. (1973). *Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale*. Grune & Stratton.
- Zimmerman, M. E., DelBello, M. P., Getz, G. E., Shear, P. K., & Strakowski, S. M. (2006). Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 8(3), 281-288. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00298.x>



