

İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastaların Depresyon, Eşikaltı Depresyon ve İyilik Dönemlerinin Nöropsikolojik Açından Karşılaştırılması

¹Yasemin Kılıç Temur, ²Gülcan Güleç ²Özlem Akarsu, ²Çınar Yenilmez

¹Aydın Devlet Hastanesi, Psikiyatri Klğini

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

*email: gulcangulec@yahoo.com

ÖZET: Bu çalışmada, İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (İUDB) tanılı hastaları, depresyon, eşikaltı depresyon ve iyilik dönemlerinde bilişsel işlevler açısından karşılaştırmayı amaçladık. DSM-IV Tanı ölçütlerine göre İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (İUDB) tanısı alan ve mani döneminde olmayan 81 hasta ve 50 kontrol çalışmaya alınmıştır. Her iki çalışma grubuna da sosyodemografik veri formu ile Nöropsikolojik değerlendirme için Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Rey Sözel İşitsel Öğrenme Testi, Rey Karmaşık Figür Testi, İşaretleme Testi uygulanmıştır. Hastalar ek olarak Young Mani Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ile değerlendirilmiştir. İUDB tanılı hasta grupları ile kontrol grubu arasında, nöropsikolojik test puanlarında anlamlı derecede farklılık saptandı. Ancak hasta grupları arasında hiçbir nöropsikolojik test puanlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda, depresyon, eşikaltı depresyon ve iyilik dönemindeki hastalarda nöropsikolojik yetilerde farklılıklar saptanmazken, hasta grupları ile kontrol grubu arasında farklılık saptanması, depresyon belirtilerinden bağımsız olarak hastalarda nöropsikolojik bozulmanın var olduğu şeklinde yorumlanabilir.

ANAHTAR KELİMELER: İki uçlu duygudurum bozukluğu, nöropsikolojik testler, depresyon, mani

A NEUROPSYCHOLOGICAL COMPARISON OF PATIENTS DIAGNOSED AS BIPOLAR DISORDER IN DEPRESSION, SUBTHRESHOLD DEPRESSION AND EUTHYMIC PERIODS

ABSTRACT: In this study, we aimed to compare of cognitive functions of patients diagnosed as Bipolar Disorder (BD) in depression, subthreshold depression and euthymic periods. Eighty one patients with a diagnosis of BD according to DSM IV-TR criteria, not in a manic episode and 50 control subjects were included in the study. Sociodemographic data form, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Verbal and Nonverbal Cancellation Test, Rey Auditory Verbal learning test, Serial Digit learning Test, Rey Complex Figure Test were applied to both study groups. Patients were also assessed with Hamilton Depression Scale and Young Mania Rating Scale. Significant differences in the neuropsychological tests scores of BD and control groups were determined. However, no significant difference was found in the neuropsychological tests scores of BD groups. The results of the study revealed that while there were no differences in the neurocognitive performance of patients in depression, threshold depression, euthymic period, there were significant differences between the patient and control groups. Cognitive impairment in bipolar disorder patients appears to be independent of the signs of depression.

KEY WORDS: bipolar disorders, neuropsychological tests, depression, mania.

1. Giriş

İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (İUDB), depresyon, mani ya da karma dönemlerle seyreden bir bozukluktur. Takip çalışmaları, bu

hastaların yaşamlarında hastalık dönemlerinin iyilik dönemlerinden daha fazla süre kapsadığını, bu durumun psikososyal ya da mesleki işlevselliklerinin azalmasına neden olduğunu bildirmektedir (1).

İki Uçlu Duygudurum Bozukluğun'da bilişsel bozulmanın varlığı uzun süredir bilinmekle birlikte, bu bozulmanın duygudurum dönemlerine ikincil geliştiği düşünülmektedir (2). Yazında İUDB'un depresif döneminde dikkat, yürütücü işlev, sözel bellek, görsel ve mekansal bellekte bozulmalar bildirilmiştir (3). Ayrıca, İUDB'nun depresyon döneminde görülen bilişsel bozulma çeşitlerinin, major depresyonda görülen bilişsel bozulmaya benzediği, ancak daha şiddetli ol-duğu da bildirilmektedir (3,4).

Hastalık dönemlerinin dışında, İUDB'nun iyilik dönemindeki hastalar üzerinde yapılan çalış-malarda da, hastaların bilişsel test sonuçlarının sağlıklı kontrollere göre bozulmuş olduğuna işaret edilmektedir (5,6,7,8,9,10). Ancak İUDB tanılı hastalarda bilişsel işlevlerle ilişkili araştırmaların sonuçları eşik altı belirtilerin varlığı dolayısıyla kafa karıştırıcıdır (9,11,12,13). İki uçlu duygudurum bozukluğunda bilişsel belirtileri inceleyen bir gözden geçirme çalışmasında, "iyilik dönemlerinin" iyi tanımlanmadığı ve bu yüzden saptanan bilişsel bozulmaların eşikaltı belirtilerden kaynaklanmış olabileceği iddia edilmektedir (14). Eşikaltı depresif belirtileri olma-yan iyilik dönemindeki hastalarda da bilişsel bozuklukların saptanması, İUDB'da bilişsel bo-zulmanın duygudurum belirtileriyle açıklanamayacağını düşündürmektedir (15). Ancak iyilik dönemindeki hastalar ile yapılan bir başka çalışmada, bazı bilişsel bozulmaları depresyon dö-nemi ile ilişkilendirmiş ve eşikaltı depresif belirtileri olmayan iyilik dönemindeki hastalarda, bilişsel işlevlerin, kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmış, çalışma belleği ve planlama işle-vinin İUDB depresyon dönemi için bir durum belirteci (state marker) olabileceği ileri sürülmüş-tür (11).

İUDB'da hastalığın farklı klinik dönemleri ile nöropsikolojik işlevleri karşılaştıran çalışmaların azlığı ve tekrar çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesiyle, bu çalışmada, İUDB tanılı hastaların depresyon, eşik altı depresyon ve iyilik dönemlerinde bilişsel işlevler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı duygudurum bozuk-lukları polikliniğine ardi

sıra başvuran ve DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)'na göre İUDB tanısı almış olan 18-65 yaş arasındaki 81 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri arasında; 18-65 yaş arasında olmak, eğitim süresinin 5 yılın altında olmaması, zeka geriliğinin olmaması, demans ve diğer organik mental bozuklukların olmaması, son bir yıl içinde EKT öyküsünün bulunmaması, alkol ve madde bağımlılığı öyküsünün olmaması yer almaktaydı. Hipomani ve Mani dönemindeki has-talar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından çalışma grubu ile eşleştirilmiş 50 gönüllüden oluşturuldu. Bu gruba alınan kişilerde daha önce psikiyat-rik bir hastalık tanısı ile tedavi görmemiş olmaları ve birinci derece akrabalarında duygu durum bozukluğu ve psikotik bozukluk öyküsünün olmaması koşulları arandı. Çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayıp çalışmaya dahil edilen hastalardan süreç içinde çalışma dışı bırakılan olmamıştır.

Hastalara klinik görüşme araştırmacılar arasında yer alan araştırma görevlisi hekim tarafından yapıldı, ayrıca hastalara aynı hekim tarafından sosyodemografik veri formu, Young Mani De-recelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD) uygulan-dı. Nöropsikolojik testler, denetimli eğitimden geçmiş bir klinik psikolog tarafından uygulandı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya alınan İUDB tanılı hastaların 31'i depresyon, 26'sı eşik altı depresyon ve 24'ü iyilik dönemindeydi. Depresyon grubu; DSM-IV-TR' e göre İUDB depresyon dönemi tanı ölçütlerini karşılayan ve HAMD puanı 16 ve üzerinde olan hastalardan oluşmaktaydı. En az 2 aylık re-misyonda olan ve HAMD ile YMDÖ puanı 6 ve altında olanlar iyilik dönemi grubu, HAMD puanları 7-15 arasında olan hastalar ise eşik altı depresyon grubu olarak tanımlandı.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I): DSM IV'e göre psikiyatrik tanıların konmasında yaygın olarak kullanılan yapılandırılmış klinik bir görüşme ölçeğidir. First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (17). Türkçe'ye çeviri ve uyar-laması yapılmıştır (18).

Sosyodemografik veri formu: Hastaların ve gönüllülerin sosyodemografik özelliklerinin kaydedildiği araştırmacılar tarafından hazırlanmış anket formudur.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD): Depresyonun değerlendirilmesinde yaygın kullanılan ölçeklerden biridir (19). Ülkemiz için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ak-demir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (20).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ): Mani döneminin belirti şiddetini ölçmeye yönelik olarak, Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (21). YMDÖ'nin ülkemiz için geçerlilik ve geçerliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (22).

Bilişsel işlevleri değerlendirmede kullanılan Nöropsikolojik Testler:

1. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WKET): Frontal lob işlevlerini değerlendirmek için kullanılan WKET, özellik belirleme (bir uyarıcılar dizisindeki ortak özelliklerin çıkarılması, sınıflandırılması ve bellekte kavramsal olarak kodlanması), perseverasyon (yanlış olduğu yönünde verilen geri bildirimden rağmen önceki tepki eğilimini sürdürmede ısrar etme), çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma (bir kavramı temsil eden özelliklerin soyutlanması), soyut düşünme, dikkat gibi özellikleri ölçmektedir (23). Bu çalışmada, tamamlanan kategori sayısı (WKET4), perseverasyon sayısı (WKET5) ve perseveratif hata sayısı (WKET6) puanları kullanıldı. Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (24)

2. Stroop Testi (ST): Dikkati, zihinsel kontrolü, tepki düzeneğini kaydırma ve bozucu etkilere (enterferans) direnebilme yeteneğini ölçen bir testtir. Stroop bozucu etkisi, renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Stroop tarafından geliştirilmiş olan testin, Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (24, 25).

3. İşaretleme Testi (İT): Mesulam tarafından geliştirilmiştir (26). Karakaş tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (24). Temelde sürdürülebilir dikkat testi olduğu ancak görsel tarama, tepki hızı, aceleci

tepkilerin aktivasyonu ve ketlenmesi gibi davranışları da ölçtüğü kabul edilmektedir.

4. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT): RİSÖT, kişinin sözel bilgiyi kodlama, birleştirme, saklama ve geri çağırma yeteneğini araştırmak amacıyla yaygın kullanılan araçtır. Çalışmamız-da, toplam serbest hatırlama puanı, bozucu etki sonrası hatırlama puanı, gecikmeli hatırlama puanı ve tanıma listesi-toplam hata puanını kullanıldı (27,28).

5. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT): SDÖT'de, belirli bir sayı dizisinin iki kere arka arkaya doğru olarak söylenmesi için gerekli tekrar sayısı ölçülmektedir. Öğrenme ve bellek işlevini ölçer. Zagwill tarafından geliştirilmiştir (29). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (24).

6. Rey Karmaşık Figür Testi (RKFT): RKFT'nin, görsel-mekansal belleğin yanında görsel mekansal yapılandırma yeteneğini ve görsel bellek işlevini değerlendirdiği kabul edilir (30,31). Karmaşık bir şeklin çizimini içeren RKFT'deki performans, planlama, düzenleme ve problem çözme yetenekleri de yansıtmaktadır. Varan ve arkadaşları tarafından, testin Türk yetişkin örnekleminde yaş, cinsiyet ve eğitim değişkenlerine göre normatif değerleri belirlenmiştir (32). Çalışmamızda RKFT'nin kopyalama, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama puanları kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada normal dağılan sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (ss) ile gösterildi ve grupların karşılaştırılması için varyans analizi ve tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler için pearson korelasyon analiziyle test edildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde gösterildi ve kikare testi uygulandı. İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 (SPSS Chicago, Illinois) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak alındı.

3. Bulgular

Ortalama yaşlar; depresyon grubunda 37 ± 11.14 , eşikaltı depresyon grubunda 40.38 ± 11.27 , iyilik dönemi grubunda 36.75 ± 8.56 , kontrol grubunda 34.94 ± 10.34 idi. Kontrol grubu 24 kadın (%48) ve 26 erkek (%52), depresyon grubu 20 kadın (%64.5) ve

11 (%35.5) erkek, eşikaltı depresyon grubu 19 (%73.1) kadın ve 7 (%26.9) erkek, iyilik dönemi grubu 17 (%70.8) kadın ve 7 (%29.2) erkekten oluşuyordu. Eğitim düzeyi; depresyon grubunda 10.87 ± 3.80 , eşikaltı depresyon grubunda 9.96 ± 4.17 , iyilik dönemi grubunda 10.33 ± 4.54 , kontrol grubunda 11.30 ± 3.85 idi. Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim süreleri açısından fark yoktu ($p > 0.05$).

İUDB başlangıç yaşı, hastalık süresi, manik dönem sayısı, karma dönem sayısı, hastaneye yatış sayıları, hızlı döngülülük öyküsü, psikotik belirti öyküsü ve ailede İUDB öyküsü açısından hasta grupları arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta gruplarının hepsi ilaç tedavisi altındaydı ve çoğunlukla kombinasyon tedavisi

almaktaydı. Gruplar arasında aldıkları tedavi türleri açısından fark bulunmamaktaydı. Hastaların hiç birisi benzodiyazepin kullanmamaktaydı. Geçirilmiş depresyon dönemi sayısı depresyon grubundaki hastalarda ($p < 0.01$), geçirilmiş toplam dönem sayısı ise eşikaltı depresyon grubunda ($p < 0.05$) iyilik dönemi grubuna göre daha fazlaydı. İUDB tipi ve özkıyım girişimi oranı açısından da hasta grupları arasında fark vardı ($p < 0.05$). Çalışmaya katılan hasta gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması sonucunda anlamlı çı-kanlar ve kullanılan ilaçların türlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1

Depresyon (DG), Eşikaltı Depresyon Grubu (EDG), İyilik Dönemi Grubunun (İDG) Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması Sonucu Anlamlı Çıkan Değişkenler

Klinik Özellikler	DG (S=31) ortalama±ss	EDG (S=26) ortalama±ss	İDG (S=24) ortalama±ss	p değeri
Geçmiş dönem sayısı				
Toplam	11.32 ± 6.98	15.88 ± 12.71	9.17 ± 9.24	<0.05
Mani	4.10 ± 3.40	7.80 ± 6.65	5.88 ± 6.62	>0.05
Depresyon	6.35 ± 5.35	7.36 ± 8.24	2.83 ± 2.68	<0.05
Karma	0.84 ± 1.27	0.96 ± 2.05	0.54 ± 1.14	>0.05
	n (%)	n (%)	n (%)	
İUDB Tipi				
Tip I	21 (67.7)	20 (76.92)	23(95.83)	<0.05
TipII	10(32.3)	6(23.08)	1(4.17)	<0.05
Özkıyım öyküsü				
Var	16(51.6)	6(23.08)	1(4.17)	<0.05
Yok	15(48.4)	20(76.92)	23(95.83)	
Kullanılan İlaçlar				
AA+V	15(18.5)	14(17.3)	8(9.9)	>0.05
AA+Lİ	4(4.9)	6(7.4)	12(4.8)	>0.05
AA+V+Lİ	5(6.2)	1(1.2)	1(2.5)	>0.05
Lİ	1(1.2)	1(1.2)	2(2.5)	>0.05
DİĞER	6(7.4)	4(4.9)	0 ± 0	>0.05

DG= Depresyon Grubu, EDG=Eşikaltı Depresyon Grubu, İDG=İyilik Dönemi Grubu, KG= Kontrol Grubu
AA= Atipik Antipsikotik, Lİ=Lityum, V=Valproik asit DİĞER=lityum ve valproat dışındaki İUDB kullanılan antiepileptiklerin tek başına ya da kombine kullanımı

Geçmiş dönem sayısı toplam gruplarında farklılık göstermektedir. Bu farklılık EDG-İDG grupları arasındadır. Geçmiş dönem sayısı depresyon grupları arasında farklıdır. Bu farklılık DG ve İDG grupları arasındadır.

İUDB tanılı hasta grupları ile kontrol grubu arasında, WKET, ST, SDÖT, İT, RİSÖT toplam serbest hatırlama, RİSÖT gecikmeli hatırlama, RİSÖT tanıma listesi toplam hata, RKFT anlık ve gecikmeli hatırlama

puanlarında kontrol grubuna kıyasla hasta grupları aleyhine farklılık saptandı. RİSÖT bozucu etkisi sonrası hatırlama ve RKFT kopyalama puanlarında ise hiçbir grup arasında farklılık saptanmadı. Ancak hasta grupları arasında ise nöropsikolojik test puanlarında farklılık saptanmadı. Çalışmaya katılan hasta grupları ve kontrol grubunun nöropsikolojik testlerden aldıkları puanların karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2
İUDB Tanılı Hastalar Grupları ile Kontrol (K) Grubunun
Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Nöropsikolojik Testler	DG (S=31) ortalama±ss	EDG (S=26) ortalama±ss	İDG (S=24) ortalama±ss	KG (S=50) ortalama±ss	P
WKET					
4: Kategori sayısı	2.68 ± 2.13	2.38 ± 2.10	2.58 ± 2.38	2.60 ± 8.97	<0.001
5:Perseveratif tepki	39.58 ± 28.33	56.81 ± 35.55	40.00 ± 29.60	21.20 ± 15.36	<0.001
6:Perseveratif hata	32.81 ± 20.66	46.04 ± 26.12	32.08 ± 12.72	17.56 ± 12.72	<0.001
ST İnterferans puanı (saniye)	32.33 ± 15.25	32.84 ± 9.96	32.06 ± 12.33	22.46 ± 8.46	<0.001
RİSÖT					
Toplam serbest hatırlama	41.26 ± 11.26	39.04 ± 9.99	41.08 ± 9.88	49.58 ± 7.90	<0.001
Bozucu etki Sonrası hatırlama	7.77 ± 3.20	7.77 ± 2.86	7.13 ± 2.11	8.96 ± 2.49	>0.05
Gecikmeli hatırlama	7.03 ± 3.43	6.80 ± 3.16	6.42 ± 2.76	9.22 ± 2.61	<0.001
Tanımaya listesi toplam hata	15.90 ± 5.28	15.80 ± 6.27	18.00 ± 6.21	12.16 ± 3.90	<0.001
RKFT					
Kopyalama puanı	31.06 ± 6.65	29.46 ± 9.39	28.25 ± 9.17	34.10 ± 1.53	>0.05
Anlık hatırlama puanı	15.04 ± 8.09	11.75 ± 9.15	11.02 ± 8.08	22.56 ± 5.93	<0.001
Gecikmeli hatırlama puanı	14.84 ± 8.05	11.67 ± 9.06	10.90 ± 8.02	22.05 ± 4.96	<0.001
İT (süre)					
Düzenli harfler tarama süresi	155.42 ± 133.01	155.58 ± 73.90	132.96 ± 44.06	95.52 ± 19.15	<0.001
Düzenli şekiller tarama süresi	144.48 ± 81.43	141.19 ± 57.24	147.21 ± 68.21	90.16 ± 19.37	<0.001
Düzensiz harfler tarama süresi	145.16 ± 61.13	140.42 ± 68.83	134.63 ± 53.28	98.68 ± 25.75	<0.001
Düzensiz şekiller tarama süresi	122.68 ± 62.02	108.31 ± 49.63	116.58 ± 49.47	84.09 ± 21.67	<0.001

WKET=Wiskonsin Kart Eşleme Testi, ST= Stroop Testi, SDÖT=Sayı Dizisi Öğrenme Testi,RİSÖT=Rey'in İşitsel Sözel Öğrenme Testi, RKFT=Rey Karmaşık Figür Testi, İT= İz sürme Testi, DG= Depresyon Grubu, EGD=Eşikaltı Depresyon Grubu, İDG=İyilik Dönemi Grubu, KG= Kontrol Grubu

Hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, sayısı, hastaneye yatış sayısı ile geçirilmiş toplam dönem sayısı, manik dönem Nöropsikolojik test sonuçları arasındaki ilişki sayısı, depresif dönem sayısı, karma dönem analizi sonuçları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3
İUDB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının İlişkisi.

Nöropsikolojik Testler	Hastalık Süresi	Başlangıç Yaşı	Toplam Dönem Sayısı	Manik Dönem sayısı	Depresif dönem sayısı	Karma Dönem sayısı	Hastaneye yatış sayısı
WKET							
4: Kategori sayısı	-0.16	0.12	-0.194	-0.091	-0.213	-0.02	-0.16
5:Perseveratif tepki	0.240*	-0.074	0.161	0.228*	0.088	-0.11	0.144
6:Perseveratif hata	0.238*	-0.076	0.173	0.231*	0.106	-0.1	0.151
ST İnterferans puanı (saniye)	0.152	0.179	0.150	0.137	0.131	-0.032	0.135
RİSÖT							
Toplam serbest hatırlama	-0.337*	0.005	-0.228*	-0.187	-0.141	0.06	-0.19
Bozucu etki sonrası hatırlama	-0.290**	0.049	-0.031	-0.154	0.063	-0.06	-0.275*
Gecikmeli hatırlama	-0.15	0.088	0.021	-0.034	0.056	-0.08	-0.21
Tanımaya listesi toplam hata	0.226*	0.026	0.116	0.213	0.056	0.129	0.402*
RKFT							
Kopyalama puanı	-0.233*	-0.101	-0.169	-0.21	-0.028	0.038	-0.2
Anlık hatırlama puanı	-0.478**	-0.12	-0.223*	-0.328**	-0.031	-0.03	-0.334**
Gecikmeli hatırlama puanı	-0.425**	-0.098	-0.227*	-0.332**	-0.063	-0.03	-0.257*
İT							
Düzenli harfler tarama süresi	0.439**	0.151	0.364**	0.232	0.277*	0.1	0.176
Düzenli şekiller tarama süresi	0.330**	0.115	0.265*	0.197	0.195	-0.04	0.164
Düzensiz harfler tarama süresi	0.288**	0.292**	0.281*	0.135	0.333**	-0.02	0.08
Düzensiz şekiller tarama süresi	0.265**	0.225*	0.230*	0.128	0.262*	0.014	0.066

*: 0.05, **: 0.01

4. Tartışma

Bu çalışmada depresyon döneminde olan, sendromal düzeyde bir depresyonu olmamakla birlikte depresif belirtileri olan ve tamamen iyilik döneminde olan hastalar arasında nöropsikolojik testlerde farklılık olmadığını ancak her üç hasta grubunun kontrol grubuna göre nöropsikolojik testlerde daha kötü performans gösterdiklerini saptadık. Yazında, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde depresif dönemde yürütücü işlev (8,33,34), sözel bellek (34,36), görsel bellek ve mekansal bellekte (36,37) bozulmalar bildirilmiştir. Bununla birlikte iyilik ve depresyon dönemindeki İUDB olan hastaları doğrudan karşılaştıran az sayıda çalışma vardır (38). Malhi ve arkadaşları, bizim çalışmamızdan farklı olarak depresyon dönemindeki İUDB hastalarında, iyilik dönemindeki hastalara göre yürütücü işlev ve dikkatte bozulma saptamışlardır (39). Brezilya'da yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak depresyon dönemindeki ve iyilik dönemindeki İUDB'ü olan hastaların sağlıklı kontrol ile karşılaştırılması sonucunda, iki hasta grubu arasında nöropsikolojik test sonuçlarında bir farklılık saptanmazken, hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bozulma saptanmıştır (1). Wingo ve arkadaşları ise çalışmalarında, iyilik dönemindeki hastalarla kalıntı depresyon belirtileri olan hastaları karşılaştırmışlar ve sözel akıcılık ve yürütücü işlevlerde, kalıntı belirtileri olan grupta daha şiddetli bozulma saptamışlardır. Ancak iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık çıkan verilere regresyon analizi uyguladıklarında nöropsikolojik işlevlerdeki farklılıkların işlevsel iyileşmeyi yordamadığını bildirmişlerdir (40). Çalışmamızda, depresyon, eşikaltı depresyon ve iyilik dönemindeki hastalarda nöropsikolojik yetilerde farklılıklar saptanmazken, hasta grupları ile kontrol grubu arasında farklılık saptanması, depresyon belirtilerinden bağımsız olarak hastalarda nöropsikolojik bozulmanın var olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak ilaçsız kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, saptadığımız bu bilişsel bozulmanın İUDB'na ait bir özellik mi olduğu, yoksa ilaç kullanımı olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırılmış olmalarının sonucu mu olduğu nöropsikolojik bakış açısından bakıldığında net anlaşılamamaktadır. Nöropsikolojik yazında, ilaç kullanmayan hastaların bilişsel işlevlerinin ilaç kullananlardan farklı olmadığını bildiren

çalışmalar mevcuttur (41-43). Bununla birlikte, İUDB'da ilaç kullanımının bilişsel işlevlerdeki bozulmayı artırıyor olabileceği de bildirilmektedir (44).

Çalışmamızda toplam hastalık süresinin, yürütücü işlevler, sözel bellek, görsel mekansal bellek ve sürdürülebilir dikkat ile anlamlı negatif ilişkisi olduğunu saptadık. Yazında, hastalık süresi uzadıkça yürütücü işlevler, görsel mekansal bellek ve sözel bellekte bozulmanın arttığı bildirilmiştir. En tutarlı ortak bulgu sözel bellekteki bozulmalarla ilişkilidir (1,11,40,41,45-47).

Yazında manik dönem sayısı ile bilişsel işlevler arasında negatif ilişki rapor eden çalışmalarda manik dönemlerin tutarlı bir şekilde sözel bellek ve yürütücü işlev testlerinde bozulma ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (11,15,45,46). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca manik dönem sayısı ve görsel bellek arasındaki negatif ilişkiyi gösteren Deckersbach ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu şekilde görsel bellekte bozulma saptadık (42). Çalışmamızda depresif dönem sayısı ile sürdürülebilir dikkat işlevini değerlendirmede kullandığımız İT performansı arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Depresif dönem sayısı arttıkça İT süreleri uzamaktaydı. Ancak depresif dönem sayısı ile diğer nöropsikolojik işlevler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Tekrarlayan depresyon dönemlerinin sürdürülebilir dikkatte bozulma ile ilişkili olabileceği, ancak diğer bilişsel işlevlerin depresif semptomatolojiden bağımsız olduğu söylenebilir. Yazında depresif dönem sayısı ile nöropsikolojik işlevlerin çeşitli ölçümleri arasında anlamlı ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktadır (11,41,42,47,48).

Çalışmamızda toplam dönem sayısı ile sözel bellek, görsel mekansal bellek ve sürdürülebilir dikkat arasında anlamlı negatif ilişki saptadık. El Badri ve arkadaşları (49), Schneider ve arkadaşları (1) da, toplam dönem sayısının yürütücü işlevler ve görsel bellek performansı ile negatif ilişkili olduğunu bildirmektedir. Tersine Krabbendam ve arkadaşları (50) ve Kieseppe ve arkadaşlarının (51) çalışmalarında ise toplam dönem sayısı herhangi bir Nöropsikolojik ölçüm ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı ile sürdürülebilir dikkat arasında düşük düzeyde anlamlı bir ilişki saptadık.

Başlangıç yaşı ile yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek testleri açısından anlamlı bir ilişki bulunmamaktaydı. Martinez ve arkadaşları da bilişsel bozulma ile hastalığın başlangıç yaşı arasında düşük düzeyde anlamlı bir sonuç bildirmektedir (46).

5. Sonuç

Çalışmamızda, İUDB tanılı hastalarda hastaneye yatış sayısı ile sözel bellek ve görsel mekansal bellek arasında anlamlı negatif ilişki saptadık. Yazında hastane yatış sayısı ile görsel bellek, yürütücü işlevler, sözel akıcılık arasında anlamlı ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktadır (47,48).

Çalışmamızın kesitsel olması önemli bir kısıtlılıktı, İUDB olan hastalarda bilişsel bozuklukların seyri ile ilgili daha çok bilgi edinilebilmesi için uzunlamasına çalışmalara gereksinim vardır. İlaç kullanımı, İUDB'da

yapılan çalışmaların önemli bir kısıtlılığıdır (9). İUDB olan hastaların çoğu duygudurum dengeleyiciler, antidepresan, antipsikotik ve anksiyolitik ilaçlar ile tedavi edilmektedir ve bu ilaçların kombine kullanımının bilişsel duruma etkisi tartışma konusudur. Ayrıca ilaç kullanmayan örnekleme daha hafif patolojiler ağırlıklı olacağı için örneklem genel İUDB populasyonunu yansıtmayabilir.

İUDB olan hastalarda işlevselliğin ötimik dönemi de kapsayacak şekilde bozulduğu gözönüne alındığında hastalığın ele alınmasında klinik belirtilerin kontrolünün sağlanmasının yanında bilişsel bozuklukların küçümsenmemesi gerektiği açıktır. İUDB tanılı hastalardaki farmakolojik tedavilerin iyileşme üzerinde kısıtlılıkları mevcuttur, bu yüzden psiko eğitim, ailenin hastalık ve tedavi ile ilişkili bilişlendirilmesi, bilişsel rehabilitasyon gibi psikososyal müdahaleler yerine getirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Schneider, J. J., Candiago, R. H., Rosa, A. R., Ceresér, K. M., & Kapczinski, F. (2008). Cognitive impairment in a Brazilian sample of patients with bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30(3), 209-214.
- McKay, A. P., Tarbuck, A. F., Shapleske, J., & McKenna, P. J. (1995). Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *The British Journal of Psychiatry*, 167(1), 51-57.
- Gallagher P, Grey J.M, Watson S, Young AH, Ferrier IN. (2014). Neurocognitive functioning in bipolar depression: a component structure analysis. *Psychological Medicine*. 44:961-974.
- Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., & Janowsky, D. (1987). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 13(1), 83-92.
- Brissos, S., Dias, V. V., Soeiro-de-Souza, M. G., Balanzá-Martínez, V., & Kapczinski, F. (2011). The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33(4), 353-361.
- Halari, R., Leung, S. K., & Young, A. H. (2013). Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*, 151(1), 156-163.
- Demirel, A., Demirel, Ö. F., Kadak, M. T., & Duran, A. (2012). Ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4(3).
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M. I. A., Benabarre, A., Gastó, C., & Salamero, M. (1999). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and psychosomatics*, 69(1), 2-18.
- Kaya, E., Aydemir, Ö., & Selçuki, D. (2009). Remisyondaki iki uçlu hastalarda kalıntı duygudurum belirtilerinin bilişsel ve toplumsal işlevsellik üzerine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 10, 124-30.
- Cankoru VS. (2013). İkiuçlu bozukluk ve bilişsel işlevler. *Journal of Mood Disorders*.556-558.
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 313-319.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175(3), 246-251.
- Watson, S., Thompson, J. M., Ritchie, J. C., Nicol Ferrier, I., & Young, A. H. (2006). Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar disorders*, 8(1), 85-90.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F. (2008). Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi. *Türk Psikiyatri dergisi*.19:81-93.
- 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.
- Doruk A, Yazihan NT, Balıkcı A, Erdem M, Bolu A, Ateş MA. (2014). Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.24:59-68.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1997). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. Washington DC and London.

18. Özkürküçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. (1999). DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*.12:233-6.
19. Williams BW. (1978). A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 45:742-747.
20. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. (1996). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi*. 4:251-259.
21. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*,133(5), 429-435.
22. Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., & Erten, E. (2001). Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 107-114.
23. Heaton RK, Chelune GS, Talley JL, Kay GG, Curtis G. (1993). Wisconsin card sorting test. *Psychological Assessment Resources*.
24. Karakaş S. (2006). Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2. Baskı, Ankara, Eryılmaz Offset.
25. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
26. Mesulam MM. (2000). Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. 2. Baskı. New York, Oxford University Press.
27. Rey, A. (1958). L'examen clinique en psychologie.
28. Genç-Açıkgöz, D., & Karakaş, S. (1996). Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı. *IX. Ulusal Psikoloji Kongresi*, 591-596.
29. Benton AL, Hamsher K, Varney N, Spreen O. (1998).Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual. 2. Baskı, New York, Oxford University Press.
30. Boone KB, Lesser IM, Hill-Gutierrez E. (1993). Rey-Osterrieth Complex Figure Performance in Healthy, Older Adults: Relationship to Age, Education, Sex and IQ. *The Clinical Neuropsychologist*. 7:22-28.
31. Lu, P. H., Boone, K. B., Cozolino, L., & Mitchell, C. (2003). Effectiveness of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and the Meyers and Meyers recognition trial in the detection of suspect effort. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(3), 426-440.
32. Varan, E., Tanör, Ö. Ö., & Gürvit, H. (2007). Rey Karmaşık Figür Testi ve Tanıma Uygulaması (RKFT-T): Bir Yetişkin Türk Örnekleme Üzerinde Norm Belirleme Çalışması (Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT): Norm Determination Study on Turkish Adult Sample). *Türk Nöroloji Dergisi*, 13, 387-394.
33. Bearden, C. E., Hoffman, K. M., & Cannon, T. D. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar disorders*, 3(3), 106-150.
34. Tham A, Englebreston K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 58: 26–29.
35. McClellan J, Prezbindowski A, Breiger D, McCurry C. (2004). Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophr Res*.68: 21–26.
36. Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological medicine*, 28(05), 1027-1038.
37. Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A.(2004). Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry*. 49:813–819.
38. Psychol, B. I. S., Psychol, M. C., & Neuropsych, A. O. M. C. (2004). Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(12), 813.
39. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270.
40. 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.
41. Wingo, A. P., Baldessarini, R. J., Holtzheimer, P. E., & Harvey, P. D. (2010). Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar disorders*, 12(3), 319-326.
42. Deckersbach, T., Savage, C. R., Reilly-Harrington, N., Clark, L., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004). Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disorders*, 6(3), 233-244.
43. Deckersbach, T., McMurrich, S., Ogutha, J., Savage, C. R., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004). Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychological medicine*, 34(05), 823-832.
44. Pavuluri MN, Schenkel LS, Arval S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. (2006). Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am. J. Psychiatry*,163:286-93.
45. Altschuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological psychiatry*, 56(8), 560-569.
46. Cavanagh, J. T. O., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D. H. R. (2002). Case—control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 320-326.
47. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders*, 6(3), 224-232.
48. Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 186(1), 32-40.

49. Zubieta, J. K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry research, 102*(1), 9-20.
50. El-Badri, S. M., Ashton, C. H., Moore, P. B., Marsh, V. R., & Ferrier, I. N. (2001). Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar disorders, 3*(2), 79-87.
51. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, Derix MM, Nolen WA, Jolles J.(2000). Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand.* 101:274–280.
52. Kieseppä, T., Tuulio-Henriksson, A., Haukka, J., Van Erp, T., Glahn, D., Cannon, T. D., & Lönngqvist, J. (2005). Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychological medicine, 35*(02), 205-215.