

# Tek İlaçla Remisyondaki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler: Bir İzlem Çalışması



Vesile ŞENTÜRK CANKORUR<sup>1</sup>, Hilal DEMİREL<sup>2</sup>, Damla YÜCEL<sup>3</sup>,  
Sibel ÇAKIR<sup>4</sup>, Sermin KESEBİR<sup>5</sup>, Cem ATBAŞOĞLU<sup>6</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Bipolar bozuklukta (BB) bilişsel kusurların varlığı ve süreçte arttığı birçok kesitsel çalışma tarafından desteklenmektedir. Ancak bulguların yorumlanmasındaki önemli güçlükler izlem çalışmalarının sınırlı sayıda olması ve çoklu ilaç tedavilerinin rolünün dışlanamamasıdır. Bu çalışmanın amacı tek ilaçla remisyonunda olan BB hastalarının bilişsel işlevlerinin kesitsel olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve BB'si olan hastaların bilişsel işlevlerinin uzunlamasına incelenmesidir.

**Yöntem:** En az 1 ay boyunca tek ilaçla remisyonunda olan 27 BB hastasının bilişsel işlevleri (premorbid IQ, dikkat, yürütücü işlevler, bellek, görsel-uzaysal beceriler ve psikomotor hız) 35 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve hasta grubu ortalama 18 ay (6-77 ay) sonra tekrar değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** BB grubu bilişsel işlevlerden dikkat, kavram oluşturma ve zihinsel esneklik, tepkiyi ketleyebilme, set değiştirme ve akıl yürütmeyi içeren yürütücü işlevler, sözel bellek ve psikomotor hız alanlarında kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterirken ilk ve izlem değerlendirmelerinde farklılık göstermemiştir.

**Sonuç:** Tek ilaçla izlemde ve remisyonunda BB hastalarının bilişsel işlevlerinin kesitsel olarak sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bozuk olduğu, izlemde ise bilişsel işlevlerin aynı düzeyde seyrettiği saptanmıştır. Bilişsel işlevlerin süreçte bozulma göstermemesi hastaların iyi gidişli bir grubu temsil etmeleriyle ilişkili olabileceği gibi tekli ilaçla tedavinin bilişsel işlevler üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı biçiminde de yorumlanabilir. Ancak bilişsel işlevlerde bozulmanın daha uzun zaman dilimlerinde ortaya çıkabileceği de akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar Bozukluk, bilişsel işlev, ötimi, tek ilaç, uzunlamasına desen

## SUMMARY

### Cognitive Functions of Bipolar Disorder Patients in Remission on Monotherapy: A Follow-Up Study

**Objective:** Multiple sectional studies indicate that the cognitive functions of bipolar disorder (BD) patients in remission are damaged. These studies also suggest that cognitive functions get worse over time. Although the results are inconsistent, there are limited follow-up studies that reveal any contradictory results. Interestingly, there have been major difficulties in the interpretation related to this subject. In particular, scarcity of longitudinal studies and not eliminating the role of multidrug side effects on cognitive functions are just a few. Due to these aforementioned limitations, the longitudinal course of cognitive functions and their sectional differences were investigated in BD patients that underwent remission with monotherapy in this study.

**Methods:** In this study, the cognitive functions (premorbid IQ, attention, executive functions, memory, visual-spatial skills, and psychomotor speed) of BD patients (n=27) in remission and on monotherapy for at least 1 month were assessed at baseline and at an 18 (6-77) month follow-up period and compared to healthy controls (n=35).

**Results:** The BD group's performance was worse than those of the control group on tests that evaluated attention, executive functions including concept formation, mental flexibility, response inhibition, set shifting, and reasoning, verbal memory, and psychomotor speed. On the other hand, the BD group showed no significant differences at baseline and follow-up examinations.

**Conclusion:** All cognitive functions of BD patients on monotherapy remained stable during the follow-up. This suggests that this group might be a sub-group of BD with good prognosis, and monotherapy may not be harmful on cognitive functions. On the other hand, it needs longer time to detect cognitive dysfunctions.

**Keywords:** Bipolar disorder, neurocognition, euthymia, monotherapy, prospective design

**Geliş Tarihi:** 01.10.2016 - **Kabul Tarihi:** 19.02.2017

<sup>1,6</sup>Prof., Psikiyatri AD., Ankara Üniv. Tıp Fak., <sup>2</sup>Psik., Serbest çalışan, <sup>3</sup>Uzm., Serbest çalışan, Ankara. <sup>4</sup>Doç., Psikiyatri AD., İstanbul Üniv. Tıp Fak., <sup>5</sup>Prof., Psikiyatri AD., Üsküdar Üniv. Nöropsikiyatri Hastanesi, İstanbul.

Dr. Vesile Şentürk Cankorur, e-posta: vesile.senturk@kcl.ac.uk

doi: 10.5080/u20433

## GİRİŞ

Remisyondaki Bipolar Bozukluğu (BB) olan hastaların bilişsel işlevlerini değerlendiren metaanaliz çalışmaları BB'de remisyon döneminde bilişsel işlev bozukluğu olduğunu bildirmektedir (Robinson ve Ferrier 2006, Robinson ve ark. 2006, Torres ve ark. 2007, Arts ve ark. 2008, Bora ve ark. 2009, Bourne ve ark. 2013). Metaanaliz bulgularına göre remisyon döneminde kelime belleği, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu bulunmaktadır (Bourne ve ark. 2013). Artan bilgi birikimine rağmen, bu alandaki veriler kesitsel nitelikteki çalışmalara dayanmaktadır (Şentürk ve ark. 2007, Mann Wrabel ve ark. 2011) ve BB ile bilişsel işlev bozukluğu ilişkisini inceleyen izlem çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır (Bora ve ark. 2016). Ancak BB - bilişsel işlev bozukluğu ilişkisini inceleyen izlem çalışmaları sınırlı sayıdadır (Balanza-Martinez ve ark. 2005, Mur ve ark. 2008, Depp ve ark. 2008, Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008, Martino ve ark. 2009, Bonnin ve ark. 2010, Bearden ve ark. 2010, Chaves ve ark. 2011, Lewandowski ve ark. 2013, Torres ve ark. 2014, Yazıhan ve ark. 2015).

BB'si olan hastaların şizofrenisi olan hastalarla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı iki izlem çalışmasında (Depp ve ark. 2008, Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008) bilişsel işlevlerin sağlıklı kontrollerden daha iyi olduğu bildirilmiştir. Depp ve arkadaşlarının çalışmasında (2008) hasta gruplarının bilişsel işlevleri arasında fark bulunmazken, diğer çalışmada (Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008) BB grubunun şizofreni grubuna oranla daha iyi bilişsel işlevsellik düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmalarda uzunlamasına değerlendirmede ise BB grubunun bilişsel işlevlerinde iyileşme saptanmıştır (Depp ve ark. 2008, Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008). Lewandowski ve arkadaşlarının (2013) şizofreni, şizo-afektif bozukluk ve psikotik özellikli BB tanılı hastalarla yürüttükleri çalışmada ise bilişsel işlevlerin tüm tanı gruplarında bozuk olduğu ve izlemde klinik belirtilerdeki düzelmelere rağmen bilişsel işlevlerin birçok alanında düzelmelerin olmadığı bildirilmiştir.

Balanza-Martinez ve arkadaşlarının (2005) çalışma bulgularına göre BB'si olan hastaların bilişsel işlevleri zaman içinde değişiklik göstermemektedir. Mur ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında da BB grubunda yürütücü işlevler, dikkat ve işlem hızı kontrollere göre bozuk bulunurken bu bozulma zamanla devamlılık göstermektedir.

Kesitsel çalışmalardan elde edilen veriler bilişsel işlev bozukluğunun zaman içinde arttığını düşündürmektedir. Ancak çalışmaların kesitsel nitelikte olması bu sonuca ulaşılmasındaki en önemli yöntemsel engeldir. Dahası izlem çalışmalarının bulguları bu kanıtı desteklememektedir. Sınırlı sayıdaki izlem çalışmalarının bulguları tutarlılık göstermemekle birlikte BB'si olan hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bilişsel işlev bozukluğu gösterdiği; ancak bu bozulmanın zaman

içinde sabit kaldığı yönündedir. Dahası Torres ve arkadaşları (2014) yeni tanı konmuş BB hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında birçok bilişsel işlevde tutarlı biçimde daha kötü performans gösterdiklerini; fakat işlem hızı ve yürütücü işlevlerin zaman içinde iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Alkol/madde kötüye kullanımı öyküsü olmayanların ve antipsikotik tedavisi kesilenlerin bilişsel işlevlerinin ise daha iyi gelişme gösterdiği bildirilmiştir (Torres ve ark. 2014). Diğer yandan bilişsel işlev bozukluğunun klinik ve farmakoterapötik unsurlardan etkilenmediğini bildiren izlem çalışmaları da bulunmaktadır (Mur ve ark. 2008, Depp ve ark. 2008, Lewandowski ve ark. 2013). Kesitsel çalışmaların değerlendirildiği görece güncel bir metaanalizde ise ötimik BB hastalarında, bilişsel işlev bozukluğu ile klinik ve farmakoterapötik unsurlar arasında ilişki bulunduğu; ancak bilişsel işlevlerdeki bozulmanın bu unsurlarla tam olarak açıklanamayacağı ileri sürülmüştür (Bourne ve ark. 2013).

İzlem çalışmalarının bulgularındaki bu farklılıkların nedeni araştırmalara ötimik olmayan (Depp ve ark. 2008, Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008, Lewandowski ve ark. 2013) ve çoklu tedavi protokolleri ile izlenen hastaların dahil edilmesi (Depp ve ark. 2008, Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008, Lewandowski ve ark. 2013, Torres ve ark. 2014); dolayısıyla BB-bilişsel işlevler ilişkisinde etkili olabilecek klinik özellikler ve tedavi modellerinin, özellikle çoklu ilaç tedavilerinin karıştırıcı etkilerinin kontrol edilmemesi olabilir. Martino ve arkadaşları (2009) olguların kullandıkları ilaçlara ilişkin bilgiye yer vermeksizin kullanılan ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin dışlanamadığını ve bunun çalışmanın bir sınırlılığı olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise (Bonnin ve ark. 2010) çoklu ilaç kullanımının çalışmanın temel sınırlılıklarından biri olduğu bildirilmiş ve çoklu ilaç kullanımının sadece duygudurum düzenleyicilerle sınırlı olmadığı, anti-depresan, antipsikotik ve anksiyolitiklerden oluşan çeşitli ilaç gruplarını içerdiğini belirtmiştir. Mur ve arkadaşları (2008) ise sadece lityum kullanan hastaları incelemişlerdir. Chaves ve arkadaşları (2011) ise duygudurum belirtilerindeki değişim ile bilişsel işlevlerin değişimi arasındaki ilişkiye odaklanmışlar ve depresif belirtilerin sözel akıcılıkla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Benzer biçimde Yazıhan ve arkadaşları (2015) da duygudurum belirtileri bilişsel işlevler arasındaki ilişkiye odaklandıkları çalışmada 9 erkek hastanın manik ve ötimik dönemdeki bilişsel işlevlerini incelemişler ve manik dönemde dikkat, bellek ve öğrenmenin ötimik döneme oranla bozuk olduğunu bildirmişlerdir. Duygudurum belirtileri ile bilişsel işlevler ilişkisini araştıran çalışmalar (Chaves ve ark. 2011, Yazıhan ve ark. 2015) izlem çalışmaları olmakla birlikte ötimik hastaların bilişsel işlevlerinin zaman içindeki değişimine ilişkin bilgi sunmamaktadır.

Yazındaki bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı; tek ilaçla izlemde olan remisyondaki BB hastalarının bilişsel işlevlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve BB'si olan hastaların

bilişsel işlevlerinin uzunlamasına incelenmesidir. Bu çalışmada BB'si olan tek ilaçla izlemedeki remisyondaki hastaların bilişsel işlevlerinin sağlıklı kontrollere göre daha kötü olacağı ve zaman içinde bilişsel işlev bozukluğunun artmış olacağı hipotezleri test edilmiştir.

## YÖNTEM

### Örneklem

Örneklem tek duygudurum dengeleyici (DDD) veya atipik antipsikotik (AP) ilaçla (n= 27) bir aydan uzun süre remisyonda kalmış olan BB hastaları (BB I grubu, n=24 ve BB II grubu, n=3) ile nörolojik ve psikiyatrik hastalığı bulunmayan sağlıklı kişilerden (kontrol grubu, n=35) oluşmaktadır.

Daha önceki çalışmalarımızda (Şentürk ve ark. 2007, Cankorur Şentürk ve ark. 2016) yer alan ve izlemleri devam eden hastalarımıza (n=55) bu proje kapsamında ulaşılmış; ancak hastaların manik ya da depresif dönemde olmaları (n=8), araştırma ölçütlerini karşılamamaları (n=9), çalışmaya katılmayı kabul etmemeleri (n=11) veya lojistik sorunlar (n=16) nedeniyle çalışmaya bu gruptan 11 hasta dahil edilmiştir. Örneklemi oluşturan diğer hastalar (n=16) iki farklı üniversite hastanesinde izlemede olan hastalardan oluşmaktadır. Deneklerin değerlendirmelerini yapan yazar (H.D.) hastaların bulunduğu merkezlere seyahat etmiş ve farklı iki zaman diliminde ilk ve izlem değerlendirmelerini yapmıştır. Kullanılan ilaç dağılımı şöyledir: Lityum karbonat (n=9), sodyum valproat (n=10), lamotrijin (n=1), olanzapin (n=3), ke-tiapin (n=3), risperidon (n=1). Kontrol grubu ise tek bir merkezden; bu merkeze başvuran ve bu merkezde çalışan sağlıklı kişilerden gönüllülük esasına dayanılarak oluşturulmuştur.

Çalışmaya son bir yıl içinde Elektrokonusif terapi (EKT) görmüş, son üç ay içinde depo AP tedavisi uygulanmış, alkol veya madde kullanımı olan; demans, mental retardasyon gibi bilişsel işlevleri etkileyebilecek herhangi bir hastalığı veya ilaç kullanımı olan ve anksiyete bozukluğu dışında ek psikiyatrik tanısı bulunan hastalar dahil edilmemiştir. Etik kurul izni Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan alınmıştır.

### Sosyodemografik ve Klinik Değerlendirme Araçları

Katılımcıların sosyodemografik bilgileri; klinik özellikleri, hastalık seyirleri ve ilaç kullanım öyküleri Sosyodemografik Bilgi Formu ile değerlendirilmiştir. DSM-IV eksen I tanıları DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) ile konulmuştur (Çorapçıoğlu ve ark. 1999).

Çalışmamızda remisyondaki hastalarda rezidüel duygudurum belirtilerinin değerlendirilmesinde Hamilton Depresyon

Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) (Williams 1978, Akdemir ve ark. 2001) ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young ve ark. 1978, Karadağ ve ark. 2002) kullanılmış; hem YMDÖ, hem de HDDÖ puanları 7'nin altına düştüğünde hastanın remisyona girdiği kabul edilmiştir. Remisyonda olduğu belirlenen hastalar 1 ay sonra yeniden değerlendirilmiş ve dahil edilme ölçütlerini karşılayanlar çalışmaya alınmıştır. İlk ölçümü yapılmış; ancak çalışma sürecinde atak geçirdiği veya çoklu ilaca geçildiği belirlenen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. İzlem değerlendirmesinde remisyon sürelerine ilişkin bilgiler hastaların kendilerinden ve hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek diğer psikiyatrik belirtiler Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) (Hamilton 1959, Yazıcı ve ark. 1998) ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) (Overall ve Gorham 1962, Soykan 1990) ile değerlendirilmiştir. İlaçların yol açabileceği motor yavaşlık nedeniyle bilişsel işlevler üzerindeki olası etkilerini kontrol etmek amacıyla Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği-Motor Alt Ölçeği (BPHDÖ-M) kullanılmıştır (Post ve ark. 2005).

### Bilişsel İşlev Değerlendirmesi

#### Premorbid IQ

Premorbid IQ'nun değerlendirilmesinde Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WAIS-R) Genel Bilgi alt testi kullanılmıştır (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989). Bu testin IQ değerlendirmesinde genel olarak kabul gören WAIS-R Kelime alt testine tercih edilmesinin nedeni Kelime alt testi puanlarının bilişsel bozukluğu olduğu tahmin edilen hasta gruplarında premorbid bilişsel işlevleri yansıtmayabilmesidir (Russel ve ark. 2000).

#### Dikkat

Dikkatin değerlendirilmesinde WAIS-R Sayı Dizisi alt testi kullanılmıştır (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989).

### Yürütücü işlevler

#### Kavram Oluşturma ve Zihinsel Esneklik

Kavram oluşturma Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Tamamlanan Kategori (Heaton 1981) ve WAIS-R Benzerlikler alt testleri (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989), zihinsel esneklik ise WKET Perseveratif Hata (Heaton 1981) alt testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

#### Tepkiyi Ketleyebilme

Tepkiyi ketleyebilme becerisinin değerlendirilmesinde Stroop Testi (Golden 1978) kullanılmıştır. Algısal kurulumu, değişen istekler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme kolaylığını; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme

ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyan (Spreen ve Strauss 1998) testin farklı formları bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan form, Karakaş ve arkadaşları (1999) tarafından uyarlanan TBAG formudur.

### Set Değişirme

Set değiştirme becerileri İz Sürme Testi (İST) (Reitan ve Wolfson 1985) kullanılarak değerlendirilmiştir. İST A ve B olarak iki bölüme oluşur. A bölümü dikkat, görsel tarama ve motor hızla bağımlıdır (Spreen ve Strauss 1998), B bölümü bunlara ek olarak set değiştirme becerilerinin göstergesidir (Libon ve ark. 1994). Bu çalışmada set değiştirme becerisi her iki bölümü tamamlama süresinin farkına dayalı olan ve hız bileşeninin etkisini ortadan kaldıran B-A puanı kullanılarak ölçülmüştür (Holtzer ve ark. 2005).

### Akıl Yürütme

Akıl yürütme becerisinin değerlendirilmesinde WAIS-R Resim Tamamlama alt testi (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989) kullanılmıştır.

### Soyutlama

Soyutlama ise WAIS-R Yargılama alt testi (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989) kullanılarak değerlendirilmiştir.

### Bellek

İşlem belleğinin değerlendirmesinde WAIS-R Aritmetik alt testi (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989) ile İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (İÜSHST) (Brown 1958, Anıl ve ark. 2003) kullanılmıştır. İÜSHST’de performans; kısa süreli belleğe, dikkati ayrı görevlere bölüştürmeye (divided attention, attention allocation) ve çevrimiçi (online) bilgi işleme kapasitesine bağlıdır (Anıl ve ark. 2003). Eğitimden nispeten bağımsız olması önemli bir avantajdır. Sözel belleğin değerlendirilmesinde ise Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R) Mantıksal Bellek alt testi (Wechsler 1987) kullanılmıştır. Bu test belleğin ölçülmesi konusunda en kapsamlı ve psikometrik bakımdan en gelişmiş ölçme aracı olarak gösterilmektedir.

### Diğer bilişsel işlevler

Görsel-Uzaysal Beceriler Görsel-uzaysal beceriler WAIS-R Küplerle Desen alt testi kullanılarak değerlendirilmiştir (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989).

### Psikomotor Hız

Psikomotor hızın değerlendirilmesinde WAIS-R Şifre alt testi kullanılmıştır (Wechsler 1981, Atkinson ve ark. 1989).

Uygulamalar; nöropsikolojik değerlendirme eğitimi ve deneyimi olan bir klinik psikolog (H.D.) tarafından yürütülmüştür. Bilişsel işlevlerin değerlendirmesi 2 saat kadar sürmüştür. Değerlendirmeler sabah saatlerinde yapılmıştır. Nöropsikolojik testler her deneğe aynı sıra ile uygulanmıştır. Değerlendirmeciye klinik özellikler ve kullanılan ilaçlar hakkında bilgi verilmemiştir. Bütün bilişsel işlev test puanları düzeltilmiş puanlar olarak bildirilmiştir. BB grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında BB grubunun ilk değerlendirmedeki verileri kullanılmıştır. İlk değerlendirme ile izlem değerlendirmesi arasında geçen süreler 6 ile 77 ay arasında değişmekte olup ortancası 18 aydır (6 ay n=3; 7-11 ay n=8; 1-2 yıl n=6, 2-4 yıl n=3, 4-7 yıl n=7).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır. BB grubu ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplar T-testi; BB grubunun ilk değerleri ile izlem değerlerinin karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş Gruplar T-testi kullanılmış ve gruplar arası fark analizlerinde anlamlılık ölçütü  $p<0.05$  kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Bipolar Bozukluk Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Bipolar ve kontrol grupları, yaş ve eğitim süresi bakımından benzerdir. Ortalama yaş (ve aralık) BB grubunda  $36,6\pm 11,1$  (18-63), kontrol grubunda  $37,8\pm 9,4$  (22-61) ( $p=0,64$ ) ve ortalama eğitim süreleri sırasıyla  $13,2\pm 4,3$  ve  $12,9\pm 2,9$  yıldır ( $p=0,80$ ). BB grubunun %56,7’si, kontrollerin %40,0’ı kadındır ( $p<0,01$ ) (Tablo 1).

BB grubunun HDDÖ puanı ilk değerlendirmede ortalama  $3,7\pm 3,5$  iken kontrol grubunun puan ortalamaları  $1,8\pm 1,6$  olup, kontrol grubunun depresyon puanları anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,01$ ). Benzer biçimde HADÖ puanları sırasıyla ortalama  $7,0\pm 4,0$  ve  $1,6\pm 1,7$  olup kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,01$ ). Ortalama YMDÖ değerleri de kontrol grubunda ( $0,0\pm 0,0$ ) hasta grubuna göre ( $1,3\pm 2,7$ ) anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,01$ ) (Tablo 1).

### Bipolar Bozukluk ve kontrol gruplarının bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması

#### Premorbid IQ

BB ve kontrol gruplarının ortalama WAIS-R Genel Bilgi alt testi puanı sırayla  $11,4\pm 3,4$  ve  $11,5\pm 2,3$  olup her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,83$ ) (Tablo 2).

#### Dikkat

WAIS-R Sayı Dizisi alt testi performansı BB grubunda kontrol grubununkinden bozuk bulunmuştur (sırayla;  $6,7\pm 2,4$  ve  $8,7\pm 2,6$ ,  $p<0,01$ ) (Tablo 2).



**TABLO 1.** Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.

Değişkenler	Bipolar bozukluk (n=27)				Kontrol (n=35)	Kontrol ve hasta ilk ölçüm karşılaştırması T-testi		
	İlk değerlendirme		T testi			Ort. (SD)	t	P
	Ort. (SD)	İzlem	t	P				
Yaş	36,6 (11,1)	39,1 (11,8)	-6,061	0,01	37,8 (9,4)	-0,473	0,64	
Eğitim süresi (yıl)	13,2 (4,3)	13,2 (4,3)			12,9 (2,9)	0,258	0,80	
Hastalık süresi (ay)	141,0 (138,2)	167,9 (141,6)	-4,676	0,01				
Hastaneye yatış sayısı	1,1 (0,9)	1,3 (1,2)	-1,295	0,21				
Hastalığın başlangıç yaşı	23,4 (8,3)	23,4 (8,3)						
Geçirilen depresyon sayısı	3,7 (4,6)	3,7 (4,7)	-0,170	0,87				
Geçirilen mani sayısı	1,4 (1,4)	1,5 (1,7)	-0,698	0,49				
Geçirilen hipomani sayısı	2,2 (4,6)	2,5 (4,7)	-1,558	0,14				
HDDÖ	3,7 (3,5)	4,0 (3,4)	-0,331	0,74	1,8 (1,6)	2,921	0,01	
HADÖ	7,0 (4,0)	8,0 (4,0)	-1,129	0,28	1,6 (1,7)	6,827	0,01	
YMDÖ	1,3 (2,7)	1,6 (2,1)	-0,685	0,50	0,0 (0,0)	2,756	0,01	
KPDÖ	3,9 (5,0)	5,4 (3,5)	-1,381	0,18				
BPHDÖ-M	2,6 (2,3)	3,9 (3,7)	-1,824	0,08				

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HADÖ: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, BPHDÖ-M: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Motor Muayene.

### Yürütücü İşlevler

#### Kavram Oluşturma ve Zihinsel Esneklik

WAIS-R Benzerlikler alt testi puanlarında BB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmazken (sırayla 9,7±3,3 ve 10,0±2,0, p=0,75), WKET Tamamlanan Kategori ve Perseveratif Hata alt testlerinde BB grubunun performansı kontrol grubununkinden bozuk bulunmuştur. BB grubunda kontrol grubuna göre Tamamlanan Kategori sayısı daha düşük (sırasıyla 5,3±1,4 ve 6,0±0,2, p<0,01), Perseveratif Hata sayısı daha yüksektir (sırasıyla 13,5±12,4 ve 7,3±2,8, p<0,01) (Tablo 2).

#### Tepkiyi Ketleyebilme

Stroop Testi'ndeki düzeltme sayısının düşüklüğüyle değerlendirilen ketleme becerisi, kontrol grubunda daha iyi bulunmuştur (düzeltme sayısı BB grubunda 0,8±0,8, kontrol grubunda 0,3±0,6, p<0,01) (Tablo 2).

#### Set Değiştirme

İST B-A puanına göre set değiştirme becerileri BB grubunda daha düşüktür (BB grubunda 44,6±29,9, kontrol grubunda 27,7±7,5, p<0,01) (Tablo 2).

#### Akil Yürütme

WAIS-R Resim Tamamlama alt testi puanları kontrol grubunda BB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırayla 9,4±2,1 ve 6,4±2,6 p<0,01) (Tablo 2).

#### Soyutlama

WAIS-R Yargılama alt testi puanlarında BB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla 11,9±2,4 ve 11,7±2,4, p=0,82) (Tablo 2).

### Bellek

#### İşlem Belleği

WAIS-R Aritmetik alt testi ve İÜSHST puanlarında BB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (WAIS-R Aritmetik alt testi BB grubunda 9,1±3,6, kontrol grubunda 10,3±3,8, p=0,18; İÜSHST BB grubunda 46,6±8,5, kontrol grubunda 48,5±6,5, p=0,38) (Tablo 2).

#### Sözel Bellek

WMS-R Mantıksal Bellek toplam puan ortalamaları BB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür (sırayla 10±3,4 ve 17,3±4,9, p<0,01) (Tablo 2).

### Diğer Bilişsel İşlevler

#### Görsel-Uzaysal Beceriler

WAIS-R Küplerle Desen alt testi puanlarında BB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla 8,7±3,1 ve 8,9±2,7, p=0,75) (Tablo 2).

#### Psikomotor Hız

WAIS-R Şifre alt testi puanları BB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırayla 7,9±2,7 ve 9,9±2,9, p<0,01) (Tablo 2).

### Bipolar Bozukluk Grubunun İlk ve İzlem Değerlendirmelerindeki Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

BB grubunun yaş ortalamaları ilk değerlendirmede 36,6±11,1 iken izlemde 39,1±11,8'dir (p<0,01). Ortalama HDDÖ ve HADÖ puanları her iki değerlendirmede de (sırayla 3,7±3,5; 4,0±3,4 ve 7,0±4,0; 8,0±4,0) farklı bulunmamıştır (p=0,74; p=0,28). Benzer biçimde ortalama YMDÖ değerleri

**TABLO 2.** Bipolar Bozukluk ve Kontrol Gruplarının Bilişsel İşlevleri.

Bilişsel işlev alanları	Bipolar bozukluk (n=27)				Kontrol (n=35)	T-testi Kontrol ve hasta ilk ölçüm karşılaştırması	
	İlk değerlendirme Ort. (SD)	İzlem Ort. (SD)	T	P		T	P
<i>Premorbid IQ</i>							
WAIS-R genel bilgi	11,4 (3,4)	10,9 (3,4)	1,317	0,20	11,5 (2,3)	-0,218	0,83
<i>Dikkat</i>							
WAIS-R sayı dizisi	6,7 (2,4)	6,6 (1,6)	0,436	0,67	8,7 (2,6)	-2,666	0,01
<i>Yürütücü işlevler</i>							
<i>Kavram oluşturma ve zihinsel esneklik</i>							
WAIS-R benzerlikler	9,7 (3,3)	10 (3,6)	-0,361	0,73	10,0 (2,0)	-0,324	0,77
WKET tamamlanan kategori	5,2 (1,4)	5,2 (1,6)	0,198	0,84	6,0 (0,2)	-2,982	0,01
WKET perseveratif hata	13,5 (12,4)	15 (14,3)	-0,668	0,51	7,3 (2,8)	2,864	0,01
<i>Tepkiyi ketleyebilme</i>							
Stroop düzeltme sayısı	0,8 (0,8)	1,2 (0,8)	-1,514	0,15	0,3 (0,6)	2,945	0,01
<i>Set değiştirme</i>							
İST B-A	44,6 (29,9)	32,3 (18,9)	1,991	0,07	27,7 (7,5)	3,155	0,01
<i>Akıl yürütme</i>							
WAIS-R resim tamamlama	6,4 (2,6)	6,8 (2,5)	-1,500	0,17	9,4 (2,1)	-3,779	0,01
<i>Soyutlama</i>							
WAIS-R yargılama	11,9 (2,4)	11,6 (3,6)	0,297	0,77	11,7 (2,4)	0,218	0,83
<i>Bellek</i>							
<i>İşlem belleği</i>							
WAIS-R Aritmetik	9 (3,6)	9,6 (2,8)	-1,209	0,24	10,3 (3,8)	-1,377	0,17
İÜSHST	46,6 (8,5)	48,6 (8,7)	-1,351	0,20	48,5 (6,5)	-0,881	0,38
<i>Sözel bellek</i>							
WMS mantıksal bellek	10 (3,4)	10 (3,1)	-0,057	0,96	17,3 (4,9)	-6,517	0,01
<i>Diğer bilişsel işlevler</i>							
<i>Görsel-uzaysal beceriler</i>							
WAIS-R küplerle desen	8,7 (3,1)	9,4 (2,6)	-1,903	0,07	8,9 (2,7)	-0,323	0,75
<i>Psikomotor hız</i>							
WAIS-R Şifre	7,8 (2,7)	7,6 (2,8)	0,486	0,63	9,9 (2,9)	-2,838	0,01

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, WAIS-R: Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi-Düzeltilmiş, İÜSHST: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, İST: İz Sürme Testi, WMS: Wechsler Bellek Ölçeği.

(ilk değerlendirmede 1,3±2,7 ve izlemde 1,6±2,1) arasındaki fark anlamlı değildir (p=0,50). Ortalama KPDÖ toplam puanları ilk değerlendirme (3,9±5,0) ile izlemde (5,4±3,5) anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,18). Benzer biçimde ortalama BPHDÖ-M puanları da ilk değerlendirme (2,6±2,3) ile izlemde (3,9±3,7) anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,08) (Tablo 1).

İlk hastalık atağı üzerinden geçen ortalama süre ilk değerlendirmede 141,0±138,2 ay iken izlemde 167,9±141,6 aydır (p<0,01). Geçirilmiş depresyon, mani ve hipomani sayıları ortalamaları her iki değerlendirmede anlamlı farklı bulunmamıştır.

Tekli ilaçla izlemdeki remisyon süreleri ilk değerlendirmede en az 1 ay; izlem değerlendirmelerinde ise en az 6 ay ve en fazla 92 ay olarak belirlenirken ortanca değer 18 ay olarak saptanmıştır.

Lityum karbonat ve sodyum valproat kan düzeyleri ilk değerlendirmede (sırasıyla 0,7±0,1 ve 73,7±8,1) ve izlemde (sırasıyla 0,7±0,1 ve 66,3±14,1) terapötik doz aralığında

saptanmıştır ve iki değerlendirme arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=0,59, p=0,42).

### **Bipolar Bozukluk Grubunun Bilişsel İşlevlerinin İlk ve İzlem Değerlerinin Karşılaştırılması**

#### **Premorbid IQ**

BB grubunun WAIS-R Genel Bilgi alt testi puan ortalamaları ilk (11,4±3,4) ve izlem (10,9±3,4) değerlendirmelerinde (p 0,20) farklı bulunmamıştır.

#### **Dikkat**

BB grubunun ilk ve izlem değerlendirmelerindeki ortalama WAIS-R Sayı Dizisi alt testi puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla 6,7±2,4 ve 6,6±1,6, p=0,67).

#### **Yürütücü İşlevler**

##### **Kavram Oluşturma ve Zihinsel Esneklik**

Sırasıyla ilk ve izlem değerleri olmak üzere ortalama WAIS-R Benzerlikler alt testi puanları (9,7±3,3 ve 10±3,6) anlamlı

## TARTIŞMA

farklı bulunmamıştır ( $p=0,73$ ). WKET Tamamlanan Kategori ortalama puanları ( $5,2\pm 1,4$  ve  $5,2\pm 1,6$ ) ve Perseveratif Hata ortalama puanlarında ( $13,5\pm 12,4$  ve  $15\pm 14,3$ ) da ilk ve izlem değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla  $p=0,84$ ,  $p=0,51$ ).

### Tepkiyi Ketleyebilme

Stroop Testi düzeltme sayısı ortalamaları ilk değerlendirmede  $0,8\pm 0,8$ , izlemde  $1,2\pm 0,8$  olarak hesaplanmış ve farklı bulunmamıştır ( $p=0,15$ ).

### Set Değiştirme

İST B-A puanı ilk değerlendirmede ortalama  $44,6\pm 29,9$  ve izlemde ortalama  $32,3\pm 18,9$  olarak hesaplanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,07$ ).

### Akıl Yürütme

WAIS-R Resim Tamamlama alt testi puanlarında ilk ve izlem değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla  $6,4\pm 2,6$  ve  $6,8\pm 2,5$ ,  $p=0,17$ ).

### Soyutlama

İlk ve izlem değerlendirmelerindeki WAIS-R Yargılama alt testi puanları anlamlı farklı bulunmamıştır (sırayla  $11,9\pm 2,4$  ve  $11,6\pm 3,6$ ,  $p=0,77$ ).

### Bellek

#### İşlem Belleği

WAIS-R Aritmetik alt testi ve İÜSHST puanlarında ilk ve izlem değerlendirmeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (WAIS-R Aritmetik alt testi ilk değerlendirmede  $9\pm 3,6$  ve izlemde  $9,6\pm 2,8$ ,  $p=0,24$ ; İÜSHST ilk değerlendirmede  $46,6\pm 8,5$  ve izlemde  $48,6\pm 8,7$ ,  $p=0,20$ ).

#### Sözel Bellek

WMS-R Mantıksal Bellek toplam puan ortalamaları ilk değerlendirmede  $10\pm 3,4$ , izlemde ise  $10\pm 3,1$  olup farklı değildir ( $p=0,96$ ).

### Diğer Bilişsel İşlevler

#### Görsel-Uzaysal Beceriler

WAIS-R Küplerle Desen alt testi puanı ilk değerlendirmede  $8,7\pm 3,1$ , izlemde ise  $9,4\pm 2,6$  olup farklı değildir ( $p=0,07$ ).

#### Psikomotor Hız

WAIS-R Şifre alt testi puanlarında ilk ve kontrol değerlendirmeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırayla  $7,8\pm 2,7$  ve  $7,6\pm 2,8$ ,  $p=0,63$ ).

Bu çalışmada BB'si olan tek ilaçla izlemdeki remisyonadaki hastaların bilişsel işlevleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve BB'si olan hastaların bilişsel işlevleri uzunlamasına değerlendirilmiştir. BB grubu WKET Tamamlanan Kategori ve Perseveratif Hata, İST B-A, Stroop, WMS-R Mantıksal Bellek, WAIS-R Sayı Dizisi, WAIS-R Şifre ve WAIS-R Resim Tamamlama testlerinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü bilişsel işlevsellik düzeyi sergilemiştir. Diğer yandan her iki grubun WAIS-R Aritmetik, Küplerle Desen, Yargılama, Benzerlikler ve İÜSHST test puanları benzer bulunmuştur. BB grubunun tüm test puanları zaman içinde farklılık göstermemiştir. BB grubu sağlıklı kontrol grubuna oranla yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin hemen hepsinde; bellek, dikkat ve diğer bilişsel alanları değerlendiren testlerin ise bazılarında daha kötü işlevsellik düzeyi göstermiştir. Bu bulgular BB'si olan tek ilaçla izlemdeki remisyonadaki hastaların bilişsel işlevlerinin sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğu hipotezimizi desteklerken, BB grubunun zaman içinde bilişsel işlev bozukluğunun artmış olacağı hipotezimizi desteklememektedir. Çalışmamızın bulguları literatürdeki diğer izlem çalışmalarının bulgularıyla uyumludur (Mur ve ark. 2008, Depp ve ark. 2008, Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008, Torres ve ark. 2014) ve literatürdeki tekli ilaçla izlemdeki hastaların bilişsel işlevlerinin süreçteki değişimlerine ilişkin bilgi boşluğunun giderilmesinde katkı sağlamaktadır.

BB ile kontrol grubu arasında bilişsel işlev farklılıkları eşik altı duygudurum belirtileri ile ilişkili olabilir. Her ne kadar remisyon döneminde olsalar da hasta grubunun duygudurum belirtileri kontrol grubunun duygudurum belirtilerinden anlamlı olarak daha fazladır. Benzer biçimde hasta grubunun başlangıçtaki ve izlemdeki duygudurum belirtilerinin farklı olmaması da bilişsel işlevlerin izlemde farklı saptanmamasının açıklaması olabilir.

Mann Wrabel ve arkadaşlarının (2011) metaanalizine göre eğitim seviyesinin yüksek oluşu ile bilişsel işlev bozukluğu ters orantılı olarak ilişkilidir. Mann Wrabel ve arkadaşlarının (2011) yorumu erken başlayan ve prognozu kötü olan bipolar bozukluğun eğitime olanak vermemesi, dolayısıyla yüksek eğitimlilerde hastalığın daha iyi seyirli olduğu ve bu nedenle bilişsel işlev bozukluğunun daha az görüldüğü yönündedir. Bu çalışmada izlem grubunun eğitim seviyesinin yüksek oluşu ve zaman içinde bilişsel işlevlerin stabil kalması Mann Wrabel ve arkadaşlarının (2011) metaanaliz bulguları ve yorumu ile örtüşmektedir. Çalışma bulgularına göre monoterapi ile izlemde olan hastaların daha iyi prognoza sahip olup bilişsel işlevlerinin görece korunduğu öne sürülebilir. Yine bu hastaların uzun dönemde iyilik hallerinin sürmesi ve yeni atak olmaması / sayısının az olması bu hasta grubunun iyi prognozlu olduğunun göstergeleri olarak kabul edilebilir. Yazihan ve arkadaşlarının (2015) izlem çalışmasında manik dönemle

iyileşme dönemi karşılaştırıldığında dikkat, bellek ve öğrenme işlevlerinde yetersizliklerin olduğu bildirilmiştir. Yeni atakların özellikle şiddetli mani ataklarının bilişsel işlevlerde bozulma yarattığı öne sürülebilir. Çalışmamızın bulguları da izlem grubunda yeni atak olmaması / sayısının az olmasının bilişsel işlevlerin korunmasında etkili olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Torres ve arkadaşları (2014) işlem hızı ve yürütücü işlevlerin zaman içinde doğrusal bir gelişme kaydettiklerini bildirmişler ve alkol/madde kötüye kullanımı öyküsü olmayanlar ile antipsikotik tedavisi kesilenlerde ise daha iyi gelişme gösterdiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bilişsel işlevlerin zamanla sabit kalması örnekleme alkol/madde kullanımının olmaması ve çoklu tedavilerin uygulanmaması ile de ilişkili olabilir. Bora ve arkadaşlarının çalışmasında (2016) BB'de bilişsel işlev bozukluğunun hasta gruplarına göre farklı olduğu ileri sürülmüş ve kötü bilişsel işlevlere sahip olan hastalar olduğu gibi, iyi bilişsel işlevler gösteren hastaların olduğu alt grupların varlığından da söz edilmiştir. Bizim çalışmamızda yer alan hastalar uzun remisyon süreleri ve tekli ilaçla tedaviye olanak sağlayan klinik seyirleri nedeniyle iyi bilişsel işlev sergileyen alt grubu temsil ediyor olabilir.

Bu çalışmanın güçlü yanları kapsamlı bir bilişsel işlevler değerlendirmesinin yapılması, BB - bilişsel işlevler ilişkisini etkileyebilecek klinik belirti ve çoklu ilaç tedavisi gibi karıştırıcı faktörlerin kontrol edilmesi ve bu hastaların bilişsel işlevlerinin süreçte yeniden değerlendirilmesidir. Özellikle anksiyete belirtilerinin değerlendirilmesiyle diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Örneklem büyüklüğü olarak diğer çalışmalarla kıyaslandığında oldukça iyi bir örneklem büyüklüğüne sahiptir ve değerlendirmelerde uluslararası çalışmalarda kabul edilmiş ölçekler kullanılmıştır. Literatürdeki izlem çalışmalarında iki değerlendirme arasındaki izlem süresinin 1-3 yıl aralığında olduğu görülmektedir (Mur ve ark. 2008, Depp ve ark. 2008, Tabarés-Seisdedos ve ark. 2008, Lewandowski ve ark 2013, Torres ve ark 2014). Bizim çalışmamızda izlem süresinin ortalama 2.4 yıl olması nedeniyle çalışmamızın bilişsel işlevlerin uzun dönemdeki seyri konusunda aydınlatıcı olduğu düşünülmektedir.

Bulguların, örneklem grubunun tekli ilaçla izlemde olan hastalardan oluşması nedeni ile bu özelliklere sahip hastalara genellenebileceği; olasılıkla da iyi prognozlu hasta grubuna genellenebilirken, kötü prognozlu hastaların bilişsel işlevlerine ilişkin yorum yapılmasına olanak vermediği söylenebilir.

Kontrol grubunun izlem verilerinin olmaması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çalışmanın bir diğer sınırlılığı izlem süresinin her hastada aynı olmamasıdır. Yine, her ne kadar hastalar tek ilaç kullanıyor olsalar da bilişsel işlevler - ilaç etkileşimi kontrol edilememiştir. Örneklem küçük olması nedeniyle ilaç gruplarına göre bilişsel işlevler karşılaştırılmamıştır. Çalışmanın bir diğer sınırlılığı ise izlem boyunca iki değerlendirme arasındaki döneme ilişkin klinik (atak dönemleri ve tedavinin tekli veya çoklu ilaçla sürdürüldüğü)

bilgilerin tartışmalı olmasıdır. İzlem boyunca hastaların atak geçirmiş olabilecekleri ve ek psikotrop kullanmış olabilecekleri akla gelmektedir. Ancak kayıtlardan ve hastalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda arada geçirilen atakların çok az olduğu veya olmadığı görülmektedir; hastaneye yatış, mani ve hipomani dönemlerinin sayıları ilk ve izlem değerlendirmeleri arasında farklı olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Çalışmamızda bilişsel işlevlerin mevcut durumunu koruması bu hasta grubunun görece iyi klinik seyir gösterdiğini ve genel olarak tekli ilaçla tedavilerinin sürdürülebildiğini düşündürmektedir.

Bundan sonraki çalışmalarda özellikle farklı ilaçlarla izlemde olan hastaların bilişsel işlevlerinin uzunlamasına araştırılması, eşlik eden eşik altı depresyon ve anksiyete belirtilerinin bilişsel işlevlerle ilişkinin araştırılması ve bilişsel işlev, genetik ve nöro-görüntüleme çalışmalarının birbiri ile korele yürütülmesi bilimsel yazına katkı sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

- Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD ve ark. (2001) Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 42:161-5.
- Anıl EA, Kıvrıkcı BB, Batur S ve ark. (2003) The Turkish version of the auditory consonant trigram test as a measure of working memory: a normative study. *Clinical Neuropsychology* 17:159-69.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L ve ark. (2008) Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 38(Suppl. 6):771-85.
- Atkinson L, Cyr JJ, Doxey NC ve ark. (1989) Generalizability of WAIS-R factor structure within and between populations. *J Clin Psychol* 45:124-9.
- Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G ve ark. (2005) Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenia patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 74(Suppl. 2):113-9.
- Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES ve ark. (2006) Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features. *Psychiatry Res* 40:47-58.
- Bonnin CM, Martínez-Arán A, Torrent C ve ark. (2010) Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 121:156-60.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C (2009) Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 113 (Suppl. 1-3):1-20.
- Bora E, Hidroğlu C, Özerdem A ve ark. (2016) Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 26:1338-47.
- Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V ve ark. (2013) Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 128(Suppl. 3):149-62.
- Brown J (1958) Some tests of the decay of immediate memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 10:12-21.
- Chaves OC, Lombardo LE, Bearden CE ve ark. (2011) Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar Disord* 13:118-23.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12(Suppl. 4):33-6.



- Depp CA, Savla GN, Moore DJ ve ark. (2008) Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 10(Suppl. 6):684-90.
- Golden CS (1978) *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, Stoelting Co.
- Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-5.
- Heaton RK (1981) *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL, Psychological Assessment Resources.
- Holtzer R, Stern Y, Rakitin BC (2005) Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychol* 19:18-27.
- Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark. (2002) Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 13:107-14.
- Karakaş S, Erdoğan E, Sak L ve ark. (1999) Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2(Suppl. 2):75-88.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Keshavan MS ve ark. (2013) Neuropsychological functioning predicts community outcomes in affective and non-affective psychoses: a 6-month follow-up. *Schizophr Res* 148(Suppl. 0):34-7.
- Libon DJ, Glosser G, Malamut BL ve ark. (1994) Age, executive functions, and visiospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology* 8:38-43.
- Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D (2011) Meta-Analysis Of Neuropsychological Functioning In Euthymic Bipolar Disorder: An Update And Investigation Of Moderator Variables. *Bipolar Disord* 13(Suppl. 4):334-343.
- Martino DJ, Marengo E, Igoa A ve ark. (2009) Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 116:37-42.
- Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A ve ark. (2008) Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 69(Suppl. 5):712-719.
- Overall JE, Gorham DR. (1962) The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 10:799-812.
- Post B, Merkus MP, de Bie RM ve ark. (2005) Unified Parkinson's disease rating scale motor examination: are ratings of nurses, residents in neurology, and movement disorders specialists interchangeable? *Mov Disord* 20:1577-1584.
- Reitan RM, Wolfson D (1985) *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, AZ, Neuropsychology Press.
- Robinson LJ, Ferrier IN (2006) Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 8:103-116.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P ve ark. (2006) A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 93:105-115.
- Russel AJ, Munro J, Jones PB ve ark. (2000) The National Adult Reading Test as a measure of premorbid IQ in schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 39:297-305.
- Soykan Ç (1990) Institutional differences and case typically related to diagnosis, symptom severity, prognosis and treatment. *Uzmanlık tezi, ODTÜ Klinik Psikoloji Bölümü, Ankara*.
- Spreen O, Strauss E (1998) *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*, 2. baskı, New York. Oxford University Press, s. 171-173.
- Şentürk V, Göker C, Bilgiç A ve ark. (2007) Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium and valproate. *Bipolar Disord* 9:136-44.
- Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J ve ark. (2008) Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 109:286-99.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN (2007) Neuropsychological Functioning In Euthymic Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. *Acta Psychiatr Scand (Suppl. 434):17-26*.
- Torres IJ, Kozicky J, Popuri S ve ark. (2014) 12 -month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 16(Suppl. 2):159-71.
- Weschler D (1981) *Weschler Adult Intelligence Scale-Revised Manual*. New York, Psychological Corporation.
- Weschler D (1987) *Weschler Memory Scale-Revised*. New York, The Psychological Corporation.
- Williams BW (1978) A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatr* 45:742-7.
- Yazici MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 9 (Suppl. 2):114-7.
- Yazihan N, Doruk A, Balıkcı A ve ark. (2015) İki uçlu bozukluk manik ve iyileşme dönemlerindeki bilişsel işlevler: bir izlem çalışması. *Journal of Mood Disorders* 5(Suppl. 2):62-8.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE ve ark. (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensibility. *Br J Psychiatry* 113:429-35.