

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK İLE ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU HASTALARINDA**

MR SPEKTROSKOPİ BULGULARI

VE BİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN FARKLILIKLAR

UZMANLIK TEZİ

DR. MUHARREM EFE

DANIŞMAN

PROF. DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU

DENİZLİ - 2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK İLE ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU HASTALARINDA
MR SPEKTROSKOPİ BULGULARI
VE BİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN FARKLILIKLAR**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUHARREM EFE**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23/02/2011 tarih ve 2011TPF005 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2012

Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU danışmanlığında Dr. Muharrem EFE tarafından yapılan "Bipolar Bozukluk İle Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında MR Spektroskopi Bulguları ve Bilişsel İşlevler Açısından Farklılıklar" başlıklı tez çalışması 12.04/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Nalan Kalkan Oğuzhanoglu

ÜYE

Ömer İsmail Arslan

ÜYE

Gülfişan Verman

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım 22.04/2012



Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Nalan K. OĞUZHANOĞLU'na, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yılmaz KIROĞLU'na, yetişmemde katkıları ve emeği olan diğer değerli hocalarıma; Prof. Dr. Filiz KARADAĞ'a, Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, Prof. Dr. Figen ATEŞÇİ'ye, Doç. Dr. Osman ÖZDEL'e, Doç. Dr. Cem ŞENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Uzm. Dr. Selim TÜMKAYA'ya; istatistik konusunda yardımları için Dr. Tuğçe T. UĞURLU'ya, tez çalışmamın ilerlemesinde katkısı olan ve desteklerini esirgemeyen Asistan Dr. Duygu KIRTAŞ, Dr. Ayşe Gonca ÜNAL, Uzm. Dr. Neslihan LEVENT ve birlikte çalıştığım tüm değerli doktor arkadaşlarıma; tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı psikolog arkadaşlarıma, ayrıca bugünlere gelmemde büyük emeği olan, bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET	xiv
İNGİLİZCE ÖZET	xvi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
BİPOLAR (İKİ UÇLU) BOZUKLUK.....	3
Tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji.....	4
<i>Genetik Faktörler.....</i>	4
<i>Biyokimyasal Nedenler.....</i>	4
<i>Psikososyal Etkenler ve Psikodinamik Açıklamalar.....</i>	4
<i>Kindling Modeli.....</i>	5

<i>Bipolar Bozuklukta Görüntüleme.....</i>	5
<i>Bipolar Bozuklukta Manyetik Rezonans Spektroskopi</i>	
<i>Çalışmaları.....</i>	6
Klinik Özellikler.....	6
Hastalığın Gidişi.....	6
Eştanı.....	7
Bipolar Bozuklukta Nöropsikolojik Test Performansı.....	7
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB)	8
Tarihçe.....	8
Epidemiyoloji.....	9
Etiyoloji.....	9
<i>Nörokimyasal Etkenler.....</i>	9
<i>Genetik Etkenler.....</i>	10
<i>Biyokimyasal Etkenler.....</i>	10
<i>Prenatal ve Doğumsal Etkenler.....</i>	10
<i>Psikososyal ve Çevresel Etkenler.....</i>	11
<i>Beyin Görüntüleme.....</i>	11
Klinik Özellikler.....	12
Eştanı.....	13
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nöropsikolojik	
Test Performansı.....	13

DEHB VE BİPOLAR BOZUKLUK.....	14
Takip Çalışmaları.....	15
Aile ve Genetik Çalışmalar.....	15
Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	16
GEREÇ VE YÖNTEM	18
ARAŞTIRMA YÖNTEMİ.....	18
HASTA GRUPLARININ ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ....	18
Bipolar I Hasta Grubu.....	18
DEHB Hasta Grubu.....	18
HASTA GRUPLARININ ÇALIŞMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ	18
KONTROL GRUBUNUN ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ...	19
KONTROL GRUBUNUN ÇALIŞMADAN DIŞLAMA	
ÖLÇÜTLERİ.....	19
VERİ TOPLANMASI.....	19
Sosyodemografik Veri Formu.....	19
DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I).....	19
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ).....	19
Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	20
Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği	20
Nöropsikolojik Testler.....	20
<i>Stroop Testi</i>.....	20

<i>Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)</i>	21
Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS)	21
Proton MRS (H¹ MRS)	22
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	23
BULGULAR	25
NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME	27
TÜM GRUPLARDA MRS METABOLİTLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	29
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC:	Anterior Singulat Korteks
ADP:	Adenozin Dinükleotid Fosfat
AH:	Aşırı Hareketlilik
BP:	Bipolar
BTA:	Başka Türü Adlandırılmayan
CHESS:	Shift Selektif Puls
Cho:	Kolin
COMT:	Katekol-o-metil Transferaz
CSI:	Chemical Shift Imaging
Cr:	Kreatin/Fosfokreatin
DA:	Dopamin
DE:	Dikkat Eksikliği
DEHB:	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK:	Dorso Lateral Prefrontal Korteks
DRD2:	Dopamin D2 Reseptör Geni
DSM-IV	Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders (Zihinsel Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı)
FSE:	Fast Spin Eko
GABA:	γ -aminobutirikasit
Glx:	Glutamat-Glutamin
HDDÖ:	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
H¹ MRS:	Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi
ICD:	International Clacification of Disease (Uluslararası Hastalık Sınıflaması ve İlişkili Sağlık Sorunları)
Li:	Lityum
MAOİ:	Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Myo-l:	Myo-inositol
NA:	Noradrenalin
NAA:	N-Asetil Aspartat

PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PKC:	Protein Kinaz C
PRESS:	Point-Resolved Spectroscopy
SCID I:	Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)
SK:	Sağlıklı Kontrol
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
Str:	Striatum
SGİ:	Serotonin Gerilim İnhibitörü
WAIS-R:	Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised
WKET:	Wisconsin Kart Eşleme Testi
χ^2:	Ki Kare
YMDÖ:	Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Tek voksel tekniği ile her bir DLPFK, ACC ve striatum bölgelerine yerleştirilen MRS uygulaması.....	23
Şekil 2 MRS alışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi.....	23

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1	DEHB ve bipolar bozukluğun belirtilerinin karşılaştırılması.. 14
Tablo 2	Grupların sosyodemografik özellikleri..... 25
Tablo 3	Çalışma gruplarına göre sigara-alkol kullanımı..... 26
Tablo 4	Bipolar hastaların klinik özellikleri..... 26
Tablo 5	Bipolar hastaların kullandıkları ilaçlar..... 27
Tablo 6	DEHB hastalarının kullandığı ilaçlar..... 27
Tablo 7	Tanı gruplarına göre bellek ve dikkat testleri..... 28
Tablo 8	Tüm gruplarda sağ DLPFK MRS metabolitlerinin karşılaştırılması..... 29
Tablo 9	Tüm gruplarda anterior singulat kortekste MRS metabolitlerinin karşılaştırılması..... 30
Tablo 10	Tüm gruplarda sol striatumda MRS metabolitlerinin karşılaştırılması..... 31
Tablo 11	Bipolar hastaların klinik özelliklerinin MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi..... 32
Tablo 12	Metil fenidat kullanan ve kullanmayan DEHB'li hasta grubunda MRS metabolitlerinin karşılaştırılması..... 33
Tablo 13	Bipolar hasta grubunda sayı dizisi testinin standart puana göre MRS metabolitlerinin karşılaştırılması..... 34
Tablo 14	Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar hasta gruplarında MRS metabolitlerinin karşılaştırılması..... 35

Tablo 15	Lityum kullanan bipolar hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubunun MRS metabolitlerinin karşılaştırılması.....	37
-----------------	--	----

ÖZET

Bipolar bozukluk ile erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hastalarında MR spektroskopik bulguları ve bilişsel işlevler açısından farklılıklar

Dr.Muharrem EFE

Bu çalışmada bipolar bozukluk ile erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluklu (DEHB) hastalar arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi açısından, H^1 MRS ile beyindeki bölgesel biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması ve bu değişikliklerin her iki hastalık bağlamında bilişsel işlevlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 33 bipolar bozukluk tanılı, 22 DEHB tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol alınmıştır. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi SCID-I, Turgay Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ACC) ve striatum (Str) bölgelerinden H^1 MRS (Magnetik Rezonans Spektroskopik) çekilmiş ve stroop testi ile sayı dizileri testi yapılmıştır. H^1 MRS ile N-asetilaspartat (NAA), kolin-içeren bileşikler (Cho), kreatin (Cr) ve myo-inozitol (Myo-I) düzeylerine bakılmıştır. Örneklem grubuna uygulanan H^1 MRS sonucunda DLPFK'de gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. ACC'de bipolar bozukluk grubunda Myo-I düzeyleri DEHB'e göre daha düşük bulunmuştur. Striatumda bipolar bozukluk grubunda NAA düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bipolar hastalarda hastalık başlangıç yaşı arttıkça DLPFK'deki Cho/Cr oranı yükseldiği saptanmıştır. Hastalık süresi arttıkça striatumdaki Cr düzeyleri düşük, Cho/Cr oranı ise yüksek bulunmuştur. Depresif atak sayısı arttıkça striatumdaki NAA/Cr oranının yükseldiği, manik atak sayısı arttıkça DLPFK'deki Cr düzeylerinde yükselme olduğu saptanmıştır. Metil fenidat kullanmayan grupta kullanan gruba göre DLPFK'deki Cho konsantrasyonu yüksek, striatumda Myo-I konsantrasyonu ve Myo-I/Cr oranı düşük bulunmuştur. Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre striatumda NAA konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Bipolar hastalar genel olarak stroop ve sayı dizisi testlerinde sağlıklı kontrol ve DEHB grubundan daha kötü performans gösterirken, DEHB'li hastalar sağlıklı kontrol grubuyla benzer test

performansı göstermiştir. Bipolar hastalarda depresif atak sayısı arttıkça stroop okuma süresinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen bulgularda bipolar ve DEHB patofizyolojisinin farklı alanlarla ilişkili olduğu ve DEHB'in bilişsel testler açısından sağlıklı kontrol grubuna yakın olduğu izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, manyetik rezonans spektroskopisi, bilişsel işlev

SUMMARY

MR spectroscopic findings in adults with bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder and differences with regard to cognitive functions

Dr. Muharrem EFE

This study aims to compare H¹ MRS with regional biochemical measurements in the brain and assess the relationship between H¹ MRS changes and cognitive functions within the context of both disorders in order to gain an insight into the correlation between bipolar disorder and adult attention deficit disorder (ADHD). The study includes 33 bipolar disorder patients, 22 ADHD patients, and 30 healthy controls. The participants were subjected to socio-demographic data form, Hamilton Depression, Young Mania Grading Scale, DSM-IV Structured Clinical Interview SCID-I, Turgay's Adult Attention Deficiency Hyperactivity Grading Scale. H¹ MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), anterior cingulate cortex and striatum in patient and control groups have been performed and the stroop test and digit spans were also carried out. N-asetilaspartat (NAA), kolin-inclusive compounds (Cho), creatin (Cr) and myo-inozitol (Myo-I) levels were analyzed through H1 MRS. No significant difference was observed among DLPFC groups as a result of H¹ MRS conducted to the sample group, whereas Myo-I levels in bipolar disorder group in ACC were lower than ADHD. Moreover, NAA levels turned out to be lower in bipolar disorder group in Striatum than the healthy control group. It was revealed that as the age of illness onset increased in bipolar patients, the ratio of Cho/Cr in DLPFC increased, too. As the duration of illness increased, the Cr levels in striatum were lower and Cho/Cr ratio was higher. As the number of depressive episodes increased, NAA/Cr ratio in Striatum were found to be higher, and as the number of manic episodes increased, Cr levels in DLPFC proved to be higher. While Cho concentration in DLPFC was higher in non-methylphenidate group than its methylphenidate counterpart, Myo-I concentration and Myo-I/Cr ratio in Striatum were found to be lower. The bipolar patient group who took lithium and those who did not had lower NAA concentration in striatum than the healthy control group. Whereas the bipolar patients at large

performed worse in stroop and digit span tests than the healthy control group and the ADHD group, the ADHD patients exhibited similar performance to the healthy control group. It was observed that as the number of depressive episodes increased in the bipolar patients, so did the stroop reading duration. The findings of the study revealed that bipolar and ADHD pathophysiology had a relation with different parts in the brain and that ADHD patients and the healthy control group had similar test results as a result of the cognitive tests.

Key words: Bipolar disorder, adult attention-deficit hyperactivity disorder, magnetic resonance spectroscopy, cognitive function

GİRİŞ

Bipolar affektif bozukluk (iki uçlu duygudurum bozukluğu), belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma dönemlerle giden ve dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli duygulanım bozukluğudur (1). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluğun erken dönemlerinde başlayan, temel belirtileri erişkin dönemde de devam eden kronik ve gelişimsel bir psikiyatrik bozukluktur. Temel belirtileri dikkat dağınıklığı, dürtüsellik ve aşırı hareketlilik olan DEHB, erişkin dönemde de kişilerin psikolojik ve sosyal alanlar ile eğitim/meslek alanlarında sorunlar yaşamasına sebep olmaktadır (2). Çocukluk döneminde tanısı konulan DEHB olgularının %50-70'inin genç erişkinliğe kadar devam ettiği gösterilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen geniş örneklemlerle bir toplum çalışmasında erişkin dönemde %4,4 oranında DEHB olduğu tespit edilmiştir (4).

DEHB ve bipolar bozukluğun ortak ailevi risk faktörü taşıdıkları ve birbiriyle bağlantılı bozukluklar olabileceği ileri sürülmüştür (5). Bipolar ve DEHB hastalarında aşırı konuşma, dikkatsizlik, yerinde duramama, impulsivite gibi benzer belirtilerin olması ve çoğunlukla bir arada görülmesi bu iki hastalığın ilişkisine ilgiyi artırmıştır (6,7). Çelinebilirlik, dürtüsellik, hiperaktivite ve duygudurumda oynamalar gibi belirtilerin her iki bozukluk için de karakteristik olması ve yapılan görüntüleme çalışmalarında frontal bölge ve striatum gibi ortak anatomik yapılarda işlev bozukluğu saptanması (8-10), her iki bozukluk arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılması gerekliliğine işaret etmektedir.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı alan hastaların nöropsikolojik testlerinde yanıt inhibisyonu ile ilgili sorunlar bulunmuştur. Çocuklarda tanımlanan defisitlerle, erişkinlerde yapılan çalışmalarda bulunan nöropsikolojik defisitlerin benzer olduğu gözlemlenmiştir (11). Bipolar bozuklukta ise yaygın olmayan; ancak seçici bir yürütücü işlev bozukluğu olduğu belirtilmiştir (12).

Yapılan çalışmalarda DEHB'de frontostriatal döngünün (10), bipolar bozuklukta ise fronto-limbik şebekelerdeki işlev bozukluğunun önemine vurgu yapılmaktadır (8,9).

Nörogörüntüleme çalışmalarında, bipolar bozukluğu olan hastalarda MR spektroskopisi (H^1 MRS) uygulamalarında bazal gangliyonlar ve singulat kortekste kolin/kreatin (Cho/Cr) düzeyinde artış; dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve hipokampusta N-Asetil Aspartat (NAA) düzeyinde azalma bildirilmiştir (13,14). DEHB’de anterior singulat kortekste kolin düzeyinde artış saptanmıştır (15).

Çalışmamızın amacı, bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi anlamamız açısından ötimik bipolar bozukluk hastaları ile erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalarının, H^1 MRS ile beyindeki bölgesel biyokimyasal ölçümlerle karşılaştırılması ve bu değişikliklerin her iki hastalık bağlamında bilişsel işlevlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR (İKİÜÇLÜ) BOZUKLUK

Tarihçe

Duygudurum bozuklukları çok eski çağlardan beri bilinir. Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında ağır çökkünlük ve taşkınlık nöbetleri geçiren kişiler tanımlanmaktadır. Melankoli deyimini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır (İÖ V. yüzyıl). Bugün ağır çökkünlük olarak bildiğimiz bozukluğa Hipokrat, melankoli adını vermiş ve bunu “kara safra” ya bağlamıştır (16). 1840’ta Esquirol, melankolik ve ilişkili paranoid özelliklerin temelinde bir afektif bozukluğun bulunabileceğini belirtmiştir. Aretaeus ise, maninin temel belirtilerini (öfori, grandiyozite, psikomotor ajitasyon) tarif etmiş ve bunun irritabilite olduğunu belirterek günümüzdeki mani kavramını tarif etmiştir (17). Falret 1854’te değişen manik ve depresif belirtilerle seyreden rahatsızlığı “folie circularie” olarak tanımlamış, Kraepelin de 1899’da manik-depresif hastalık olarak isimlendirmiştir (18). 1994 yılında DSM-IV (*Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders*) sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluk yer almıştır (1).

Epidemiyoloji

Bipolar (BP) bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 0,5 ile % 1,6 arasında ifade edilmektedir (19). BP I bozukluğu kadınlarla erkeklerde eşit oranlarda bulunurken BP-II bozukluğu kadınlarda daha sık bulunur (20). Yaşam boyu yaygınlığının ırk ve ülkeler arasında değişkenlik göstermemesi, hastalığın çevresel faktörlerden daha az etkilendiğini düşündürmektedir (20-22). Ortalama başlangıç yaşı 20 civarındadır (1). Kadınlarda hızlı döngülülük, depresif ve karma dönemler sık izlenirken, erkeklerde; hastalığın manik dönemle başlaması, alkol kötüye kullanımı ve davranış bozukluğu daha sık izlenmektedir (18).

Etiyoloji

Genetik Faktörler

Bipolar bozuklukta genetik geçişin önemi birçok araştırmada gösterilmiştir. Bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk riski %3-8'dir. Monozigot ikizlerden birisi hasta ise, diğerinde de hastalığın görülme riski %79,5 aynı durum dizigotlarda %23'tür. Monozigot ikizlerdeki konkordansın %100 olmaması, genetik faktörlerden başka çevresel faktörlerin de duygudurum bozukluklarının gelişmesinde önemli olduğunu düşündürür (23). Bağımsız gruplar tarafından genomun birçok bölgesinde araştırmalar yapılmıştır, bunlar bipolar bozukluğun genetik kökenlerine katkıda bulunmaktadır (18p11, 18q22, 12q24, 21q21, 13q32, 4p15, 4q32, 16p12, 8q24 ve 22q11) (24).

Bipolar bozukluk olasılıkla birden çok mutasyona uğramış gen ve bu genlerin çevresel etkenlerle etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Hastalık geni bulunan ancak fenotipik olarak hastalık belirtileri olmayan kişiler de vardır. Yapılan araştırmalar, bipolar bozukluğun poligenik, multifaktöryel, heterojen bir hastalık olduğunu göstermektedir (25).

Biyokimyasal Nedenler

Bipolar bozuklukta biyokimyasal düzeneklerde ortaya çıkan değişikliklerin birer neden mi yoksa organizmanın strese karşı tepkisi sürecindeki moleküler düzeyde işlevler mi olduğu tartışma konusudur. Monoamin nörotransmitterlerinden öncelikle noradrenalin ve serotoninin etkinlik düzeninde bir bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (16). Yapılan diğer çalışmalarda ikincil mesaj taşıyıcı sistemlerin adenilat siklaz, fosfatidilinositol ve kalsiyum düzenlenmesinin nedensel ilişkili olabileceğini düşünülmüştür (20). Bipolar hastaların oksipital, prefrontal ve temporal kortekslerinde G protein konsantrasyonu ve aktivitesinde artış olduğu bulunmuştur (26).

Psikosozyal Etkenler ve Psikodinamik Açıklamalar

Duygudurum bozuklukları için öne sürülen duyarlılaşma modeli, ilk dönemlerin genellikle bir çevresel stres sonrası meydana gelmesi; ancak daha sonraki dönemler için böyle bir olayın eşlik etmesinin azalması gözlemine dayanır (23). İlk duygudurum bozukluğu dönemini tetikleyen yaşam olaylarının çoğunun özgül

olmadığı, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda rahatsızlığın başlamasında önemli bir neden oldukları bildirilmiştir (16). Duygudurum bozukluklarına ilişkin psikodinamik kuramlar genelde depresyonu açıklamaya yöneliktir. Mani ise bazen, altta yatan depresyona karşı bir savunma olarak sunulur (23).

Kindling Modeli

Stresli yaşam olayları sonrasında tetiklenen ilk manik ya da depresif atak, daha sonra oluşan ataklarda kişinin beyinde bazı biyokimyasal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler hastalarda duyarlılığı artırarak diğer stres etmenlerine de yatkınlık oluşturur. Bu duyarlaşma süreci, bir dış stresör olmadan da hastalık ataklarının kendiliğinden oluşmasına kadar devam eder. Böylece hastalığın ilerlemesine paralel olarak ataklardaki sıklığın da artmasına yol açar (1).

Bipolar Bozuklukta Görüntüleme

Bipolar bozuklukta manyetik rezonans görüntüleme araştırmalarında ventriküler genişleme, amigdala hacminde artış, singulat korteksin hacminde ve glial hücrelerde azalma, bazal gangliada hiperintens lezyon artışı, hipokampal alandaki hücre gruplarında atrofi ve yoğunluk azalması (1), prefrontal gri cevherde ve toplam kortikal gri cevher hacminde azalma, lityum ile tedavi sonrasında toplam gri cevher hacimlerinde artış olduğu bildirilmiştir (27,28). Dorsolateral ve subgenual prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus gibi medial temporal lob yapıları, talamus, bazal ganglia ve serebellum değişikliklerin en çok bildirildiği bölgelerdir. Prefrontal korteks hacmindeki azalma hem bipolar bozukluk hem de unipolar depresyonda benzer bir bulgudur. Frontal lobda işlev bozukluğu sonucu amigdala, anterior striatum ve talamusu da içeren anterior limbik ağ üzerindeki modülasyonun azalmasının duygudurum bozukluklarındaki semptomlarla ilgili olduğu belirtilmiştir (29). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan bir araştırmada ailesel bipolar bozukluğu olan ve tedavi edilmemiş depresif hastaların prefrontal korteks ventralinde ve korpus kallozumda kan akımı ve metabolizma azalması olduğu bulunmuştur (30). SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) ile yapılan bir araştırmada ötimik bipolar hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış, bipolar hastalarda bilateral medial basal temporal, oksipital, medial frontal, parietal bölge ve singulat gyrusda hipoperfüzyon tespit edilmiştir (31). Difüzyon MR ile yapılan bir araştırmada bipolar bozukluğu olan hastalarda prefrontal beyaz cevherde bir bütünlük kaybı bulunduğu

saptanmış ve bunun da prefrontal kortikal patolojiye katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (32).

Bipolar Bozuklukta Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışmaları

Manyetik Rezonans Spektroskopi (H^1 MRS), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi atom çekirdeğinin manyetik rezonans özelliği temeline dayanır, beyindeki lokalize bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan “frekans-sinyal şiddeti” spektrumu şeklinde bilgi sağlar. H^1 MRS ile çalışılan nörokimyasalların çoğu ya özellikle güçlü bir manyetik rezonans sinyaline [Örn. N-asetilaspargat (NAA), kolin-içeren bileşikler (Cho), Kreatin/Kreatin fosfat (Cr/CrP), taurin ve myo-inositol (Myo-I)] ya da özgül bir kimyasal işleve [Örn. glutamat, glutamin, γ -aminobutirikasit (GABA), laktat, glutatyon] sahiptir (13). Erişkin bipolar hastalarda NAA düzeyleri dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) (33) ve hipokampusta (34,35) azalmış, bilateral talamusta (36) artmış olduğu tespit edilmiştir. Lityum kullanımının, düşük NAA düzeylerini normale getirebileceği belirtilmiştir. Bipolar hastalarda, bazal ganglionlar ve singulat kortekste Cho/Cr oranının arttığı saptanmıştır (13).

Klinik Özellikler

DSM-IV’te bipolar bozukluklar başlığı altında, dört tip bozukluktan bahsedilmektedir. Bunlar: Bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluktur. Bipolar I bozukluğun esas özelliği, bir ya da daha çok manik dönem ya da karma (mikst) dönem geçirmiş olmaktır. Majör depresif dönemler bulunmasa bile ileride geçirilecekleri varsayılmaktadır. Bipolar II bozukluğun esas özelliği, en az bir majör depresif dönemle, en az bir hipomanik atağın varlığı gereklidir; fakat manik ya da karma dönem bulunmamalıdır (23).

Hastalığın Gidişi

Bipolar bozukluk, dönemsel ve yineleyici bir gidiş gösterir. İlk dönemin depresif olma olasılığı genelde daha fazla bildirilmektedir. Hastalığın başlangıcı tipik olarak ergenlik veya 20’li, 30’lu yaşlarda olmaktadır. Birkaç hafta veya birkaç ay süren hafif depresyon veya aşırı uyku artışı arkasından manik kayma ile karakterize

başlangıç tipi sıklıkla karşılaşılan durumdur (Kadınlarda %75, erkeklerde %67 oranında depresif dönemle başlama görülür). Ancak ilk olarak şizofreniform özelliklerin de yer aldığı şiddetli manik dönemle başlangıç tipleri de olabilir. Özkıyım girişimleri daha çok depresif ve karma dönemlerde görülmektedir. Özkıyım girişimi ilk hastalık döneminde daha sıktır, daha sonraki dönemlerde ise daha ciddidir (18,20,23). Daha önceki dönem sayısının sıklığı ileride yaşanacak dönemlerin de fazla olacağını ve daha olumsuz gidişi öngörmektedir. Hızlı döngülülük, hastalık öncesi düşük işlevsellik düzeyi, madde ve alkol kullanım öyküsü ve duygu durumu ile uygunsuz psicotik belirtiler, kötü gidiş ile ilişkili etmenlerdir. Kişilik bozukluğunun olması klinik gidişi olumsuz etkiler. Hastalığın yineleme sayısı ve şiddeti, gidişi belirleyen en önemli etmenlerdendir. Hastalığın erken başlangıcı kötü gidişi düşündürür. Hastalığın erken tanı alması ve başarılı tedavi, tedaviye iyi cevap alınması, iyi klinik gidiş göstergesidir. Depresif belirtilerin hem bilişsel hem de psikososyal işlevsellik üzerine olumsuz etkileri belirtilmiştir (18,37-39).

Eşitani

Hastaların %50-70'inde farklı bir psikiyatrik bozukluk eşlik etmektedir. Anksiyete bozukluğu (ortalama %71), madde kullanım bozukluğu (ortalama %65) ve alkol kötüye kullanım (%49-92) en sık görülenlerdir. Anksiyete bozukluklarının içinde en sık sosyal fobi (%47), travma sonrası stres bozukluğu (%39), panik bozukluk (%11), obsesif kompulsif bozukluk (%10) görülmektedir. Kişilik bozukluklarına ise % 29-38 oranında rastlanılmaktadır (18).

Bipolar Bozuklukta Nöropsikolojik Test Performansı

Bipolar bozukluğu olan hastaların hem akut hem de ötimik dönemde nöropsikolojik testlerinde bozukluklar saptanmıştır, bu bozukluklar dönem (depresif/manik) sayısı ile artmaktadır. Özellikle dikkat, öğrenme, bellek, yürütücü işlevler gibi nöropsikolojik alanlarda bozukluklar tespit edilmektedir (40). Çok sayıda hastalık dönemi bulunan bipolar hastaların bilişsel bozukluk belirtilerinin daha şiddetli olduğunu gösteren sonuçlar bulunmaktadır (41). Bipolar hastaların nöropsikolojik test performansı, hastalığın kötü gidişi, özellikle manik dönem sayısı,

hastaneye yatışlar ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Bilişsel bozukluğu fazla olan hastalar, hastalıklarını yönetememekte ve hastalık kötü seyretmektedir (42). Dikkat sorunları daha çok semptomatik bipolar hastalarda bulunmakla birlikte, remisyon da dikkatin sürdürülmesiyle ilgili sorunlar mevcuttur. Hastalığın kronikliği ve psikotik bulguların varlığı da dikkat ile ilgili sorunları daha da şiddetlendirir (43). Yürütücü işlevlerin tüm bölümleri (planlama, soyut kavram oluşturma, set değiştirme) semptomatik bipolar hastalarda bozuktur. Yürütücü işlev test performansı kalıntı belirtilerin varlığına duyarlıdır. Fakat komplike olmamış, tam olarak iyileşmiş bipolar bozukluğu olan hastalarda normal olabilir (44). Yürütücü işlevlerle yapılan diğer çalışmalarda bipolar bozukluğun remisyon döneminde de bozukluklar saptanmıştır. Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışan bellek (*working memory*) (45), bilişsel esneklik (*cognitive flexibility*) (46,47) interferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel işlevlerde bozukluklar bulunmuştur (41,42,48,49).

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB)

Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yedi yaşından önce başlayan ve kendini dikkat eksikliği, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtüsellikle gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur (50). DEHB ile ilgili yapılan ilk tanımlamalar 18. yy'da "Kötü Çocuklar" (*Bad Children*) (51), 19. yy'da ise "Çılgın Budalalar" (*Mad Idiots*), "fevri delilik" (*impulsive insanity*), "yetersiz inhibisyon" (*defektive inhibition*) şeklinde ifade edilmiştir (52). 1902 yılında George Still, bu hastalığı tıp literatüründe ilk tanımlayan kişi olmuştur. Still, "*Defects in Moral Control*" olarak tarif ettiği olguların kronik olduğunu düşünüyordu. Böylelikle ilk defa DEHB'in erişkin dönemde de devam edeceği, çocuklukta bulguların erişkinlikte de bulunabileceğinden bahsediliyordu (53). Bu tanımlamalara rağmen erişkinlerin bu bozukluğun belirtilerini sergileyebileceğine ilişkin ilk çalışmalar, 1960'ların sonlarına doğru yayımlanmaya başlanmıştır. Harticollis (1968) ergen ve genç erişkin dönemdeki olguların nörofizyolojik ve psikiyatrik değerlendirmelerini yayımladığı makalesinde, ilk defa DEHB'nin erişkin dönemde de devam ettiğini belirtti. Cantwell (1975) ve Morison (1973) ise hiperaktif çocukların ebeveynlerinin

de hiperaktif olduğunu ve erişkin dönemde sosyopati, histeri ve alkolizm sorunları yaşadığını bildiren araştırmalarını yayımladılar (54). Tanı ile ilgili geçeli ve güvenilir sınıflandırma çalışmaları ise Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-9 (*International Classification of Disease*) ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-II'de bu bozukluğu "çocuklukta hiperkinetik sendrom" olarak belirlemesiyle başlamıştır. DSM-III'te dikkat eksikliği bozukluğu, hiperaktiviteli veya hiperaktivitesiz olarak tanımlanmış, DSM-III-R'de dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olarak belirlenerek 14 belirti sıralanmış ve tanı için 8 belirti olması şarta bağlanmıştır (55). DSM-IV'te yine "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" adı altında en son şeklini alarak belirtilerin özelliğine göre üç alt tipe ayrılmaktadır: 1-Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip, 2- Hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği alt tip ve 3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu bileşik tip (50).

Epidemiyoloji

DEHB, erişkinlikte sık rastlanılan bozukluklardan biridir. ABD'de yapılan erişkin DEHB sıklığı araştırmasında, 18-44 yaş arası DEHB sıklığı %4,4 olarak tespit edilmiştir (4). Dünya çapında yaygınlığın araştırıldığı bir diğer araştırmada %3,4 tahmini sıklık tespit edilmiş ve gelişmiş ülkelerde daha yüksek (%4,2) olduğu belirtilmiştir (56). İstanbul'da genel erişkin psikiyatri polikliniğinde yapılan bir araştırmada, DEHB sıklığı %1,6 bulunmuştur (57). Erişkinlerde erkek/kadın oranı 1,7/1'dir (58). Kadınlara DEHB tanısının daha az konulmasının sebebi, erkeklerde agresif davranışların daha çok görülüyor olmasıdır (59).

Etiyoloji

Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, biyopsikososyal sebeplerin ortak bir biçimde bulunduğu düşünülmektedir (55,60).

Nörokimyasal Etkiler

Dikkat, konsantrasyon ve uyanıklık gibi bilişsel işlevlerde, dopamin (DA) ve dopaminden sentezlenen noradrenalinin (NA) önemli olduğu bilinmektedir (61). Metilfenidat terapötik dozlarda insan beyninde dopamin taşıyıcılarının %50 sinden çoğunu bloke ederek hücre dışı dopamini belirgin seviyede arttırmaktadır, bu nedenle dopamin, DEHB etiolojisinde üzerinde en fazla durulması gereken

nörotransmitterdir (62). Uygun prefrontal kortikal işlevler için dopaminde olduğu gibi noradrenalinin de ılımlı seviyeleri önemlidir. Noradrenalin, işleyen bellek, dikkatin düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu ve plan yapmayı içeren birçok prefrontal kortikal fonksiyonları özellikle postsinaptik alfa 2A reseptörleri vasıtasıyla düzenler (3). Dikkat sistemiyle alakalı iki nöronal döngüden bahsedilmektedir. Prefrontal sistem ve subkortikal bağlantılarını içeren ön dikkat döngüsü dopaminerjik; seçici dikkatin düzenlenmesinden sorumlu arka dikkat döngüsü ise primer olarak noradrenerjiktir (63).

Genetik Etmenler

Etiyolojik yönden heterojen bir bozukluk olan DEHB, psikiyatrik hastalıklar arasında genetik baskınlığı en yüksek olanlardandır. Yapılan aile araştırmalarında DEHB olan çocukların ebeveynlerinin de DEHB olma riskinin 2 ile 8 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat etiyolojide genetik geçişle birlikte çevresel faktörlerin de önemli olduğu belirtilmektedir (64-66). DEHB’de görülen mutasyonlar; 3. kromozom üzerinde bulunan insan tiroid reseptör beta geni, 11. kromozom üzerinde bulunan D4 reseptör geni ve 5. kromozom üzerinde bulunan dopamin taşıyıcı genindedir (67,65). Yapılan bir araştırmada dopamin D2 reseptör geninin (DRD2) a1 allelinin DEHB’li hastalarda % 46,2 oranında tespit edildiği ve bu genin DEHB’de modifiye edici etken olarak rol aldığı bildirilmiştir (68).

Biyokimyasal Etkenler

DEHB’li çocuklarda serum serbest yağ asitleri seviyesinin kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (69). Esansiyel yağ asidi suplemantasyonu ile minimal düzeyde iyileşme olduğu belirtilmiştir (70). Eser elementlerin psikiyatrik bakımdan önemi, santral sinir sisteminin gelişimi, metabolizması ve insan davranışındaki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Eser elementlerden magnezyum, kalsiyum, demir, bakır, kurşun ve çinkonun serum, idrar ve saç seviyeleri DEHB’li çocuklarda ölçülmüş; bakır ve kurşun dışındaki ölçümlerde genellikle düşük seviyeler bulunmuştur (71).

Prenatal ve Doğumsal Etkenler

Yapılan bir meta-analizde DEHB’li çocukların pre veya postnatal strese diğer çocuklara oranla daha fazla maruz kaldıkları tespit edilmiştir (72).

Psikososyal ve Çevresel Etkenler

DEHB'in etiolojisinden sorumlu olabilecek birçok çevresel faktör araştırılmış; fakat bu faktörlerin tüm olguları açıklamada yeterli olmadığı görülmüştür. Psikososyal çevrenin önemi de araştırılmış; ancak bu tür etkenlerin DEHB'de birincil rol almadığı düşünülmüş, psikososyal faktörlerin komorbid bozuklukların gelişimini etkileyebileceği belirtilmiştir (67). DEHB gelişimi için risk faktörleri; erken yaşta kayıplar ya da ayrılıklar yaşama, ciddi evlilik sorunları, evlat edinilmiş olma, düşük sosyoekonomik düzey, geniş aile yapısı, anne ve babanın suç işlemeye yatkın olması ve annenin ruhsal hastalığının bulunması olarak belirlenmiştir (73,74).

Beyin Görüntüleme

Yapısal MRG araştırmalarında tüm beyin hacminde azalma olduğu ve fronto-striatal işlev bozukluğundan söz edilmektedir (75). Yapılan birçok araştırmada, aşırı hareketlilik ve motor hareketlerin düzenlemesindeki bozulmaların frontostriatal yapılardaki bozulmalarla bağlantılı olduğundan bahsedilmektedir. Dikkat çeşitlerinden biri olan yönelimle ilgili özgül nöral yapılar her iki superior parietal lob, talamus ve orta beyindir. DEHB'de yönelim sürecinde belirgin bozulmalar meydana gelmektedir. Diğer bir dikkat çeşidi yönetici denetimdir; frontal bölge, anterior singulat girus ve bazal gangliyonlar beyindeki ilgili olduğu alanlardır. Yönetici denetim; hedef belirleyerek zihinsel işlevleri başlatıp durdurma ve çoğul tepkileri sıralayarak davranışı belirli bir amaca yöneltmeye özelleşmiştir. Uyanıklık, üçüncü dikkat çeşididir, sağ frontal bölge tarafından düzenlenir ve ard alandaki nöral gürültünün bastırılması, sürdürülen bedensel ve zihinsel etkinliği baskılama ve hedef uyarana tepki vermeye hazır olmayla ilişkilidir (76).

İlk erişkin DEHB MRG araştırmasında beyinin lateral bölgesinde dorsolateral prefrontal kortekste belirgin olarak hacimlerin azalmış olduğu ve beyinin medyal duvarında dorsoanterior singulatta belirgin hacim azalması bildirilmiştir. DEHB tanılı erişkinlerde beyaz cevher belirgin olarak daha büyük saptanmıştır, sonuç olarak DEHB'li erişkinler daha küçük neokortekse ve daha büyük beyaz cevhere sahiptir. Bu özellikler, yalnızca hacimsel küçülmeye neden olmaz, aynı zamanda işlevselliği de bozar (77).

DEHB konusunda yapılan EEG araştırmalarındaki bulguların özgül bir EEG bozukluğunu olmadığı, SPECT ile yapılan çalışmalarda, DEHB olan çocukların sağ

lateral prefrontal korteks, sağ orta temporal korteks, her iki orbital prefrontal korteks ve serebellar kortekste kan akımında azalma, bazı parietal ve oksipital lob alanlarında kan akımında artış bildirilmektedir (60,78,79).

Klinik Özellikler

DEHB'in, çoğunlukla çocukluk döneminde başladığı ve bu bireylerin %60'ında da bulguların devam ettiği bildirilmiştir (80). Çocukluk dönemindeki amaçsız hareketlilik erişkinlikte amaçlı bir duruma dönüşür. Aşırı koşan, tırmanan çocuklar erişkinlikte hareketli işlerle uğraşabilir ve bu bozukluk sonucunda oluşan sorunların bir kısmını kompanse edebilirler (81). DSM-IV'e göre erişkinlerde DEHB tanısı konurken; çocukluk başlangıcı, belirgin semptomların varlığı, bu semptomlarda bozulmanın olması gibi 3 ana konuya dikkat edilir (APA, 1994). Yetişkinlerde DEHB'i tanımlayan ölçüler; dikkatsizlik, hareketlilik, duygudurumda değişkenlik alınganlık kızgınlık, stresi tolere edememe, organize olamama ve dürtüsellik olarak belirtilmiştir (82). Çocuklarda ise; verilen ödevlerden çabuk sıkılma, çevresel uyaranların varlığında dikkatin kolay dağılması, hayallere dalma, yaş ve gelişimsel düzeyi ile uyumsuz olarak amaçsız ve görevle bağlantısız hareketlilik, düşünmeden hareket etme, sırasını beklememe semptomlarının tanı koymada en büyük etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (83). DEHB'nin yetişkinlikte nasıl bir klinik tablo sergileyeceğinin yordanmasında biyolojik gelişim, bilişsel düzey, hastalığın süresi, sosyal çevre, ailesel özellikler, deneyimler ve en önemlisi hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin şiddeti önemli görülmektedir (84).

Erişkinlikteki belirtilerin devamının sorgulandığı araştırmalarda, çoğunlukla sendromik bir düzelme olduğu ve ergenlikte önce hiperaktivite, sonra dürtüsellik semptomlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir. Bu semptomlar en belirginleridir; fakat bozukluğun en gizli semptomu olan dikkat eksikliği büyük oranda devam eder. Hiperaktivite semptomlarının görülemediği daha büyük yaştaki ergen ve erişkinlerde dikkat eksikliği semptomları muhakkak sorgulanmalıdır (85,86). Erişkin dönemde çoğunlukla başka psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi nedeniyle klinik uygulamalarda özellikle tedavide iyi yanıt alınmayan psikiyatrik bozukluklarda DEHB eş tanısı düşünölmelidir (87,88). DEHB ve bipolar bozukluğun birlikteliğiyle ilgili yeterince kanıt yoktur. DEHB ile bipolar bozukluk arasındaki semptomların

benzemesi tanısal karışıklığa neden olmaktadır. Çelinebilirlik, dürtüsellik, hiperaktivite ve duygudurumda oynamalar her iki bozukluk içinde karakteristik olup, bu hastalıklar arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılması gerekliliğine işaret etmektedir (89).

Eştanı

DEHB'i olan çocukların genç erişkin döneme (ortalama 22 yaş) kadar gözlemlendiği araştırmada olguların kontrol grubuna nispeten nikotin, alkol ve madde bağımlılığı, duygudurum ve anksiyete bozuklukları bakımından yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (90). DEHB'de yaşam boyu bulimia nervoza riskinin %3-9, yeme bozukluklarının %9-11'e kadar artan oranlarda olduğu; tıknırcasına yeme bozuklukları ve bulimia nervozanın genel topluma kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmektedir (91-93). Yapılan bir çalışmada DEHB'li hastalarda yaygın anksiyete bozukluğu, major depresif bozukluk, somatoform bozukluk ve distimik bozukluğun sıklıkla görüldüğü ve erişkin DEHB'in yaşam boyu psikiyatrik eş tanı için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (94).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nöropsikolojik Test Performansı

Erişkin araştırmaları gözden geçirildiğinde belirtilen nöropsikolojik defisitlerin çocuklardakine benzer defisitler olduğu belirtilmiştir (11). Erişkin DEHB grubunun, stroop testinin dikkatin devamını ölçen kısmında normal kontrollere oranla daha çok hata yaptığı saptanmıştır. Bu bulgular, DEHB'li erişkinlerin algısal kurulumu, olaylar karşısında yeni strateji oluşturma ve esnekliği, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağanüstü bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymada güçlük çektiklerini belirtmiştir (95). DEHB tanılı kişiler verilen kelime listelerini öğrenmekte zorlanmaktadırlar; çünkü öğrenilmesi gereken listenin zihinde düzenlenmesinde yetersizlik bulunduğu düşünülmektedir. Erişkin DEHB olgularındaki bellek bozuklukları depolama ve/veya pekiştirme sorunlarından çok, kodlama ve geri çağırmadaki sorunlardır (96). Yapılan diğer bir araştırmada erişkin DEHB'de bellekte bozulmanın olmadığı, ancak dikkat problemlerinin (özellikle dikkati sürdürme) ön planda olduğu saptanmıştır (95). Yürütücü işlevlerin

değerlendirilmesinde wisconsin kart eşleme testi (WKET), stroop ve iz sürme testi kullanılır (97). Stroop testi; algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda değiştirebilme becerisini ölçer, DEHB’i olan bireylerin frontal bölgeye duyarlı bir test olan stroop testinde düşük performans gösterdikleri bildirilmiştir (76).

DEHB VE BİPOLAR BOZUKLUK

Son zamanlarda, bipolar bozukluk ve DEHB arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik çalışmalar artmaktadır. DEHB’in en belirgin semptomları: Yerinde duramama, kıpırdanma veya düşünmeden cevaplama; bipolar için amaca yönelik aktivitede artış, distraktibilite, basınçlı konuşma, düşünce yarışması veya fikir uçuşması, iritabl duygudurum, uyku ihtiyacında azalma, ev-iş-kişilerarası işlevlerde orta düzeyde bozulma ve büyülenmecilik. DEHB ve bipolar tanılı erişkin bireylerde bu belirtilerin ayırt edici olabileceği belirtilmiştir (98).

Tablo 1’de DEHB ve bipolar bozukluğun DSM-IV ve ICD-10’a göre örtüşen ve örtüşmeyen belirtilerinin karşılaştırılması verilmektedir (59).

Tablo 1. DEHB ve bipolar bozukluğun belirtilerinin karşılaştırılması

Örtüşen Belirtiler	
DEHB	Bipolar Bozukluk
Aşırı konuşma	Genelden daha fazla konuşma
Kolay dağılma/ bir aktiviteden diğerine atlama	Distraktibilite / aktivite ve planları devamlı değiştirme
Yerinde duramama Oturup kalmada zorluk Uygunsuz şekilde koşma ya da tırmanma Sakince oynama güçlüğü Motor tarafından sürülüyormuş gibi davranma Başkalarının sözünü kesme ya da davetsiz olarak araya girme.	Aktivite artması ve fiziksel huzursuzluk Normal sosyal inhibisyon kaybı

Tablo 1 Devam: DEHB ve bipolar bozukluğun belirtilerinin karşılaştırılması

Örtüşmeyen Belirtiler	
DEHB	Bipolar Bozukluk
Günlük aktivitelerde unutkanlık	Şişmiş kendilik değeri(grandiyözite)
Sıra beklemede zorluk	Amaca yönelik etkinlikte artış
Kendini organize etmede zorluk	Düşünce uçuşması
Eşyaları kaybetme	Uyku ihtiyacında azalma
Sürekli mental eforlardan kaçınma	Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek zevk veren aktivitelere aşırı bağlılık
Dinliyormuş gibi görünmeme	Seksüel enerji veya düşüncesizce cinsel girişimlerde artma
Direktifleri izlemekte zorluk/işleri tamamlamakta zorluk	
Dikkati devam ettirmede zorluk	
Ayrıntılara dikkatini verememe/dikkatsizce hatalar yapma	

Takip Çalışmaları

DEHB ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı 4 yıllık bir izlem araştırmasının başında DEHB'li çocuklara %11 oranında bipolar eştanısı, takiplerde %12 bipolar bozukluk teşhisi konmuştur (99). DEHB belirtileri gelişimsel olarak ergenlikten erişkinliğe kadar ısrarla sürmektedir. Dikkatsizlikle alakalı problemler, hiperaktiviteden daha kalıcıdır ve yaşla azalmaya meyillidir. Çocukluktaki mani kronik seyirli iken erişkin manisi dönemselidir. Erişkin bipolarlarda dönemler yaşla beraber devam eder, daha da kötüleşebilir ve sıklıkla daha yaygınlaşır. Bunlara göre, DEHB ve bipolar bozukluğun farklı yönelimli bir görünüme sahip olduğu anlaşılır (59).

Aile ve Genetik Çalışmalar

DEHB ve bipolar bozukluğun her ikisi de yüksek ailesel özellikler gösterir. DEHB+bipolar, DEHB ve normal kontrol grubunun 1. derece yakınlarıyla yapılan bir araştırmada bütün DEHB alt gruplarının yakınlarında DEHB oranı yüksek saptanmıştır (5). Erişkin bipolar hastaların çocuklarında yapılan araştırmada duygudurum bozukluğu ve DEHB gelişme riskinin de arttığı bildirilmiştir (100). Tüm bu bulgular bipolar bozukluk ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun ilişkili bozukluklar olabileceği ve ortak ailesel risk etkenini paylaştıkları görüşüne katkı sağlamıştır. Aile araştırmaları, DEHB/bipolar alttipinin ayrılma ihtimalini desteklemektedir; ancak eşzamanlı DEHB ve bipoların araştırıldığı ikiz çalışması ve ortak genetik etiyojijiyi desteklemeye dair henüz kanıt bulunmamaktadır. DEHB ve

bipolarda araştırılan genler, dopamin transporter, serotonin transporter, DRD4, katekol-o-metil transferaz (COMT), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi geniş çeşitlilikte potansiyel aday genlerdir. Bu genlerin birçoğu DEHB ve bipolarlara özgü değildir, diğer psikiyatrik bozukluklarda da belirtilmiştir (59). Yapılan diğer bir çalışmada DEHB'li olanların akrabalarında bipolar bozukluk prevalansı kontrol grubundaki çocuklara göre yaklaşık iki kat fazla tespit edilmiş, aynı zamanda kontrollere göre, bipolar bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında DEHB'in tanı sıklığı yaklaşık üç kat artmış olarak bulunmuştur. DEHB ve bipolar bozuklukta genom boyu ilişki çalışmalarında genom boyunca anlamlı düzeye ulaşan ortak genetik polimorfizmler saptanmadığı belirtilmiştir (101,102).

Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmaları, bu iki bozuklukla ilişkili nöropsikolojiyi anlamamıza yardımcı çalışmalardır. Bipolar bozuklukta temel olarak prefrontal korteks, striatum ve amigdalada anormallikler (103), DEHB'li çocuklarda, toplam beyin hacimlerinin küçülmesi ve prefrontal korteks, caudate, pallidum, korpus kallosum ve serebellumda anormallikler bildirilmiştir (104). Yapılan araştırmalar karşılaştırıldığında bipolar gençlerde amigdala volümü düşerken striatal hacim yükselmiştir. Bu bulgular DEHB'li çocuklarda bulunmamıştır (105).

Ortak bulgular arasında hem bipolar bozukluk hem de DEHB'de de difüzyon tensor görüntüleme ile yapılan çalışmada prefrontal yolakta bozulmuş lif yoğunluğu veya azalmış myelinizasyon olduğu belirtilmektedir (106). Bir araştırmada, DEHB'i olan ve olmayan bipolar ergenlerin, basit dikkat performansı esnasında fonksiyonel MRG ile aktivasyon patternleri karşılaştırılmıştır. Basit dikkat performansı esnasında sağlıklılara göre bipolar hastalarda prefrontal bölge, frontal korteks ve superior parietal kortekste belirgin aktivasyon artışı görülmektedir. DEHB eşanlı bipolar ergenlerde, basit dikkat performansı esnasında prefrontal bölgede azalmış aktivasyon ve posterior parietal kortekste ve orta temporal girusta yüksek aktivasyon saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak basit dikkat performansı esnasında DEHB eşansı olan ve olmayan bipolar bireylerde, farklı nöronal yolların aktive olduğunu görebiliriz. Dolayısıyla bipolar bozukluk ve DEHB'in farklı klinik tanımlar olabileceğini düşünebiliriz (107).

Özetle, her iki bozukluk arasındaki ilişki karmaşık ve çok etkenlidir. Son yıllarda tanı araçları ve derecelendirme ölçekleriyle yapılan araştırmalarda bunların iki farklı hastalık olduğu daha kabul görmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Çalışmamız, PAÜTF psikiyatri polikliniğine başvuran ya da takip edilen DSM-IV tanı ölçütlerine göre bipolar I bozukluk (remisyon) tanısı konan 33 hasta, DEHB tanısı konan 22 hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol gruplarında gerçekleştirildi. Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra gönüllü olan kişilerden yazılı onay alındı. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunulmuş, 15.10.2010 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.01.00.00.400-3/97 sayısı ile onay aldı.

HASTA GRUPLARININ ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

Bipolar I Hasta Grubu

DSM-IV ölçütlerine göre; bipolar I bozukluk (ötimik dönem) tanısı konma ve en az 2 aydır remisyonunda olmak

18- 60 yaş arasında olmak

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 7 veya daha az puan almış olmak

Young Mani Değerlendirme Ölçeğinden 5 veya daha az puan almak

Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Okuduğunu anlayabilecek düzeyde okuma-yazma bilmek

DEHB Hasta Grubu

DSM-IV ölçütlerine göre; DEHB tanısı konma

18- 60 yaş arasında olmak

Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanterinde birinci ve ikinci bölümdeki 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevabı vermiş olmak

Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Okuduğunu anlayabilecek düzeyde okuma-yazma bilmek

HASTA GRUPLARININ ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ

Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşme ve yapılacak testlere engel olacak düzeyde eğitim ve zekâ probleminin olması

Çalışmadan önce belirti dağılımını etkileyebilecek madde kullanımı ve son 6 ay içinde elektrokonvulzif tedavinin varlığı

Nörolojik ve organik mental bozukluğun bulunması

KONTROL GRUBUNUN ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

Kontrol grubu, çalışma grubuna benzer yaş, eğitim ve cinsiyette olan, çalışma için onay veren, sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturuldu. Hastane ortamında bulunan personel ve yakınlarından, yaş aralığı 18-60 olan 30 gönüllü birey, kontrol grubunu oluşturdu. Olgular, çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

KONTROL GRUBUNUN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ

Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşme ve yapılacak testlere engel olacak düzeyde eğitim ve zekâ probleminin olması, psikiyatrik, nörolojik ve organik mental bozukluğun bulunması olarak belirlendi.

VERİ TOPLANMASI

Sosyodemografik Veri Formu

Vakaların sosyodemografik özellikleri, hastalık öyküleri ve klinik özelliklerine ilişkin bilgilerin kaydedilmesi için tarafımızca hazırlanmış formlar kullanılmıştır.

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I)

DSM-IV'e göre eksen I ruhsal bozuklukların tanısını araştırmak amacıyla görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Türkçeye uyarlaması ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (108).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyon ölçekleri içinde en çok kullanılan ve görüşmeci tarafından doldurulan bu ölçek, depresyonun şiddetini ölçmek ve belirti örüntüsünü saptamak amacıyla uygulanmaktadır. Toplam 17 madde 0-4 arasında puanlanır. Tüm maddelerin puanları toplanarak toplam puan elde edilir (109). HDDÖ ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğundan daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel semptomlarını belirler. En yüksek puan 53'tür. 0 -7 puan

depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (110). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (111) tarafından yapılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve ark. (112) tarafından geliştirilen bu ölçek, manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılır. Görüşmeci tarafından doldurulur ve toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu 11 maddenin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipinde hesaplanmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (113).

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği

Atilla Turgay tarafından 1995 yılında geliştirilen ölçek, beşli likert tipi derecelendirme ölçeği olup, üç alt bölümden oluşmaktadır (114):

1. Dikkat Eksikliği bölümü (DE): DSM-IV'teki dikkat eksikliği (DE) belirtileri alınarak oluşturulmuş, toplam 9 madde vardır.

2. Aşırı Hareketlilik/ Dürtüsellik Bölümü (AH): Bu bölümde DSM IV'teki aşırı hareketlilik belirtileri alınmış, toplam 9 maddeden oluşmaktadır.

3. DEHB ile ilgili özellikler ve sorunlar bölümü: Klinik deneyim ve gözlemlere göre oluşturulan bölüm toplam 30 maddeyi içermektedir.

Ölçek değerlendirilirken 0 ve 1 puanlar negatif, 2 ve 3 puanlar ise pozitif kabul edilmiştir. 3. bölümde ise 2 ve 3 olarak işaretlenen maddeler pozitif kabul edilmiş ve puanların toplamı "ham puan" olarak hesaplanmıştır. Yüksek puanlar daha büyük psikopatolojiyi göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğine ilişkin araştırma 2006 yılında yayımlanmıştır (115).

Nöropsikolojik Testler

Stroop Testi

Stroop tarafından 1935'te geliştirilen ve temelde, beynin frontal bölge faaliyetlerini gösteren nöropsikolojik bir testtir (116, 117). Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1999'da gerçekleştirilmiştir (118). Stroop testi, değişen

talepler doğrultusunda, özellikle de bir bozucu etki altında iken kişinin algısal kurulumu değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Stroop testi, bozucu etki yanında dikkat sürecini de ölçer (119). Testin etkisi sözcüğün yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop bozucu etkisi olarak bilinen olay, ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (120).

Stroop testi dodrill formu kullanılarak yapılan bu araştırmada test, beyaz üzerine ifade ettiği renkten farklı renklerde basılmış bir kart kullanılarak uygulanmıştır. Denekten ilk aşamada kartın üzerindeki kelimeleri okuması, ikinci aşamada ise kelimelerin basımında kullanılan renkleri söylemesi istenmektedir. İkinci aşama ölçüm için en önemli olanıdır. Deneğin her iki aşamayı bitirmesi için kullandığı süre, bu sürelerin farkı, doğru ve yanlış sayısı hesaplanır (118).

Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)

WAIS-R'ın (*Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised*) bir alt ölçeği olan, ileriye ve geriye doğru sayıların dizilmesiyle iki bölüm halinde uygulanan, dünya çapında en sık kullanılan dikkat ölçeğidir. WAIS-R'ın BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışması gerçekleştirilmiştir (121). Kısa süreli bellek değerlendirilmesi amacıyla da kullanılır. Düz sayı sayımı basit değerlendirmeye yarar. Kişinin söylenen karışık sayıları aynı sırada doğru olarak kaç sayıya kadar aklında tutup tekrar edebilmesine dayanır. Ters sayı sayımı ise zihinsel iz sürme gerektirdiği için karmaşık dikkati değerlendirmeye yarar. Kişinin, söylenen karmaşık sayıları, sondan başa doğru sırasını bozmadan söylemesine dayanır. Bir insanın düz ve ters sayı uzamı arasındaki fark normal durumlarda 1'dir. Eğer ters sayı sayımı daha çok azalmışsa, dikkat kontrolüyle ilgili bir soruna işaret eder (122,123).

Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

Çalışmamız 1.5 tesla manyetik rezonans cihazı (GE Medikal Sistem, Milwaukee, WI, USA) ile birlikte standart bir baş koili kullanılarak yapıldı. Manyetik rezonans protokolü horizontal planda ve 10 mm kalınlığında ve (TR/TE: 3000/88,2), FOV; 10, Matrix; 512x512, Next;1 parametreleri kullanılarak alınan T2

ağırlıklı fast spin eko (FSE) sekansı ile yapıldı. MR spektroskopisi ise her bir anterior singulat korteks, striatum ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerine yerleştirilen tek voksel (1H -voksel) tekniği ile yapıldı (Şekil 1). İncelenen volüm miktarı (VOI; *volume of interest*) ağırlıklı olarak belirlenen bölgeler ile ilgili beyin dokusunu kapsadığından emin olunacak şekilde el ile ve görsel olarak ilgili bölgelere yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında kimyasal *shift selektif puls* (CHESS) yöntemi kullanıldı. Bunu takiben spektroskopisi volümünü lokalize eden *point-resolved spectroscopy* (PRESS) tekniği kullanıldı (TR/TE: 3000 - 35). Sonuçta anterior singulat korteks, striatum ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerindeki VOI içinden kısa TE süreli spektrumlar elde edildi ve 'General Electric software spectral analiz programı' ile elde edilen metabolit oranları değerlendirildi (Şekil 2).

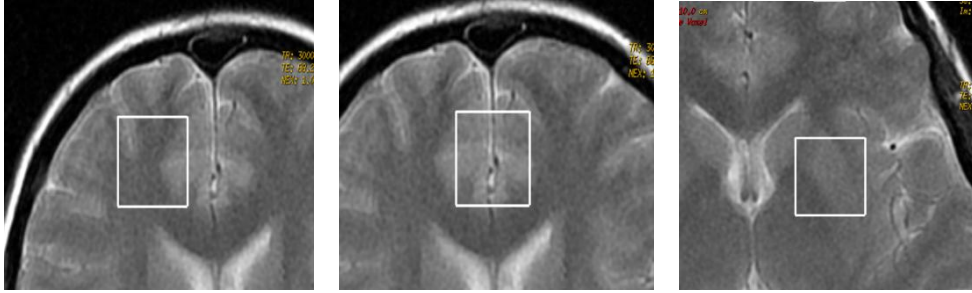
H^1 MRS analizleri bir radyoloji uzmanı tarafından yapılmış ve DLPFK, anterior singulat korteks ve striatum alanlarında NAA/Cr, Cho/Cr, Myo-I/Cr metabolit oranlarına bakılmıştır.

MRS ve manyetik rezonans görüntülemenin her ikisi de atom çekirdeğinin manyetik rezonans özelliği temeline dayanır. Beyindeki belirli bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan "frekans-sinyal şiddeti" spektrumu şeklinde veriler sağlar. Veriler üç boyutlu tek bir hacimden (*voksel*), "*Chemical Shift Imaging* (CSI)" adı verilen yöntem ile tek bir kesitsel dilim üzerinden ya da birden fazla dilime yerleştirilmiş çok sayıda voksel üzerinden sağlanabilir (13).

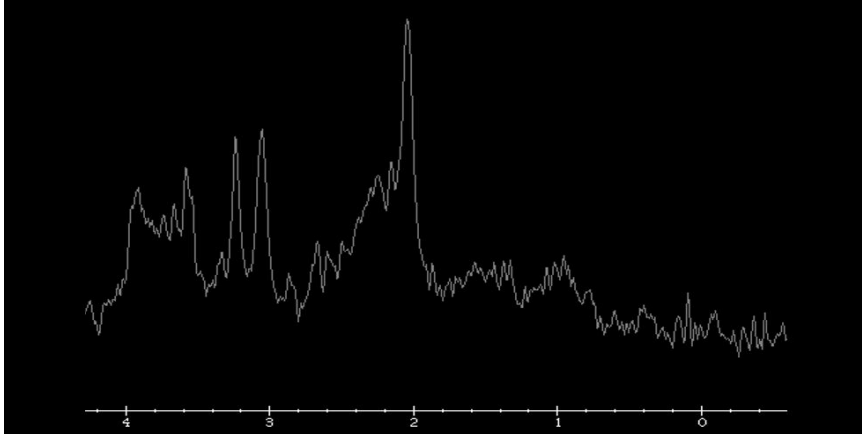
Proton MRS (H^1 MRS)

H^1 -MRS ile çalışılan nörokimyasalların özellikle güçlü bir manyetik rezonans sinyaline sahip olanlar: N-asetilaspartat (NAA), kolin-içeren bileşikler (Cho), kreatin/kreatin fosfat (Cr/PCr), taurin ve myo-inozitol (Myo-I), özgül bir nörokimyasal işleve sahip olanlar ise glutamat, glutamin, γ -aminobutirik asit (GABA), laktat ve glutationdur (13). N-asetil aspartat (NAA) erişkin insan beyninin proton MRS spektrumlarında en belirgin rezonanstır. Erişkin nöronlarda bulunan NAA; nöronal bütünlük, canlılık ve işlevin bir belirleyicisi olarak kabul edilir (13). NAA'nın azalması nöronal disfonksiyonu göstermektedir (124). Kreatin (Cr), total kreatin: kreatin ve fosfokreatinden oluşur, enerji metabolizmasında belirleyicidir. MRS'de kreatin piki sabit olduğu için testte referans değer olarak kullanılır (125).

Kolin (Cho), bu rezonansı: fosfokolin, gliserofosfokolin ve serbest kolinden meydana gelir. Bu rezonans hücre zarı fosfolipid metabolizmasının potansiyel bir işareti olarak bilinmektedir (13). Glutamat ve glutamin (Glx) rezonansı, glutamat, hücre içine Ca^{++} girişi, nöronal toksisite ve öğrenme gibi işlevleri vardır. MRS’de Glx (glutamat ve glutamine) olarak isimlendirilir. Sodyum valproat ve lityumun glutamat geri alımını arttırdığı belirtilmiştir (124).



Şekil 1: Tek voksel tekniği ile her bir DLPFK, ACC ve striatum bölgelerine yerleştirilen H^1 MRS uygulaması.



Şekil 2: H^1 MRS çalışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Uygunluk Testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için nonparametrik istatistiksel yöntemler olan Kruskal Wallis ve

Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testleri kullanıldı. Tüm grupların nöropsikolojik test performans ve H¹ MRS metabolit değerleri açısından farklılık gösterip göstermediği One-Way ANOVA testi ile araştırıldı. Kategorik veriler χ^2 (Ki Kare) testi ile değerlendirildi. Sosyodemografik veriler ve bilişsel işlev testleri verilerinin H¹ MRS değerleri ile korelasyon gösterip göstermediği pearson bağıntı analizi ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilirken Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi için $p<0.016$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız 18-60 yaş aralığında olan 45 (% 52,9) kadın, 40 (% 47,1) erkek; 33'ü bipolar I, 22'si DEHB'li hasta ve 30 sağlıklı kontrol vaka grubu olmak üzere toplam 85 kişinin katılımıyla oluşturulmuştur. Bipolar bozukluk, DEHB ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	Bipolar		DEHB		Sağlıklı Kontrol		χ^2	P
	Ort. \pm SS		Ort. \pm SS		Ort. \pm SS			
Yaş	35,72 \pm 9,18		30,54 \pm 8,28		32,16 \pm 8,32		2,649	0,077*
Eğitim süresi(yıl)	9,84 \pm 4,13		11,90 \pm 3,67		11,53 \pm 3,61		5,567	0,473**
Cinsiyet	s	%	s	%	s	%	4,102	0,129**
Kadın	22	66,7	10	45,5	13	43,3		
Erkek	11	33,3	12	54,5	17	56,7		
Medeni durum							4,305	0,116**
Bekar	9	27,3	11	50,0	15	50,0		
Evli	24	72,7	11	50,0	15	50,0		
Meslek								
İşsiz	-	-	1	4,5	-	-		
İşçi	5	15,2	2	9,1	11	36,7		
Serbest meslek	5	15,2	4	18,2	8	26,7		
Öğrenci	4	12,1	4	18,2	1	3,3		
Ev hanımı	12	36,4	5	22,7	2	6,7		
Memur	6	18,2	6	27,3	8	26,7		
Emekli	1	3,0	-	-	-	-		

* One-Way ANOVA.

** X2 (Pearson).

Tablo 3'te çalışma gruplarına göre sigara-alkol kullanımı gösterilmiştir. DEHB grubunda, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre oransal olarak alkol kullanımının daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3: Çalışma gruplarına göre sigara-alkol kullanımı

	Bipolar		DEHB		Kontrol	
	s	%	s	%	s	%
Yok	23	69,7	11	50,0	17	56,7
Sigara	6	18,2	-	-	10	33,3
Alkol	3	9,1	6	27,3	1	3,3
Sigara-alkol	1	3,0	5	22,7	2	6,7

Bipolar hastaların % 54,5'inde ilk atağın depresif bir dönemle başladığı ve hastaların % 72,7'sinin hastanede yatarak tedavi gördüğü saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Bipolar Bozukluk hastalarının klinik özellikleri

		Bipolar Bozukluk S:33 Ort. ± SS	
Hastalık başlangıç yaşı		25,06 ± 7,53	
Hastalık süresi		10,66 ± 7,52	
Depresif dönem sayısı		1,60 ± 1,93	
Manik dönem sayısı		2,36 ± 1,41	
Toplam dönemlerin sayısı		4,00 ± 2,04	
		S	%
İlk dönem tipi			
Depresif		18	(% 54,5)
Manik		10	(% 30,3)
Karma		5	(% 15,2)
İntihar girişimi		3	(% 9,1)
Hastaneye yatış sayısı			
Yok		9	(% 27,3)
1 defa		12	(% 36,4)
2 defa		9	(% 27,3)
3 defa		3	(% 9,1)

Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite değerlendirme (Turgay) ölçeğine göre DEHB grubundaki vakaların dikkat eksikliği puanı $18,36 \pm 5,14$; hipeaktivite puanı ise $15,13 \pm 6,03$ 'tür. Bipolar grubundaki vakaların dikkat eksikliği puanı $6,15 \pm 2,50$; hipeaktivite puanı $3,84 \pm 2,41$ 'dir. Sağlıklı kontrol grubundaki vakaların dikkat

eksikliği puanı $5,11 \pm 3,17$ iken hiipeaktivite puanı $3,80 \pm 3,64$ olarak değerlendirildi. DEHB grubunun puan yüksekliğinin, diğer tanı gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır.

Bipolar hastaların kullandıkları ilaç tedavileri tablo 5'te gösterilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunun (%66,7) bir duygudurum düzenleyici ve bir antipsikotik ilaç kullandığı görülmüştür. Ayrıca kombine tedavi alan hastaların 14'ünün (%42,4) lityum kullandığı tespit edilmiştir.

Tablo 5: Bipolar bozukluk hastaların kullandıkları ilaçlar

İlaç Kullanımı	S	%
Sadece Lityum	5	15,2
Sadece Valproik asit	4	12,1
1 dd düzenleyici+Antipsikotik	22	66,7
2 dd düzenleyici+Antipsikotik	2	6,1

DEHB'li hastaların kullandıkları ilaç tedavileri tablo 6'da gösterilmiştir. DHEB hastalarının yarısının uyarıcı ilaç kullandığı saptanmıştır.

Tablo 6: DEHB hastalarının kullandığı ilaçlar

İlaç Kombinasyonu	S	%
İlaç kullanımı yok	7	31,8
Metilfenidat	10	45,4
SGİ	5	22,7

SGİ: serotonin gerialım inhibitörü

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm tanı gruplarında kullanılan sayı dizileri ve stroop test sonuçları tablo 7'da gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalarda, sayı dizileri testinde bipolar hastalar, kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdi [Sayı dizileri testi; düz sayı ($p:0,015$, Z: -2,43), ters sayı ($p:0,003$, Z: -3,00), toplam sayı ($p: 0,002$, Z: -3,13) standart puan ($p: 0,004$, Z: -2,86) (Bonferoni düzeltmeli $p:0,016$)]. Bipolar hasta grubu DEHB grubuna göre de kötü performans gösterdi. [Sayı dizileri testi; ters sayı ($p:0,001$, Z: -3,27),

toplam sayı (p: 0,006, Z: -2,76), standart puan (p: 0,008, Z: -2,64) (Bonferoni düzeltilmeli p:0,016)]. DEHB ile kontrol grubu arasında sayı dizileri testinde anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Stroop testi değerlendirmelerinde bipolar hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre [renk söyleme süresi (p:0,011, Z: -2,53), süre farkı (p:0,003, Z: -2,94) açısından (Bonferoni düzeltilmeli p:0,016)] ve DEHB grubuna göre [renk söyleme süresi (p:0,006, Z: -2,72) (Bonferoni düzeltilmeli p:0,016)] daha kötü performans gösterdiği tespit edildi. DEHB ile kontrol grubu arasında stroop testinde anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 7: Tanı gruplarına göre bellek ve dikkat testleri

	Bipolar	DEHB	Kontrol	P*	Karşılaştırma**
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS		
Sayı dizileri testi					
Düz sayı	5,31±1,76	7,33±3,16	6,80±2,05	0,020	SK >BP
Ters sayı	4,71±1,74	7,47±3,15	6,73±2,97	0,001	SK,DEHB>BP
Sayı farkı	0,59±1,72	-0,04±1,85	0,11±2,48	0,532	
Toplam sayı	10,03±3,06	14,71±5,99	13,53±4,49	0,002	SK,DEHB>BP
Standart puan	6,56±2,18	9,42±3,91	8,76±2,92	0,004	SK,DEHB>BP
Stroop testi					
Okuma süresi	30,62±7,03	26,47±5,04	27,38±5,80	0,064	
Renk söyleme	79,79±21,65	63,84±22,70	65,00±17,57	0,008	SK,DEHB>BP
Yanlış sayısı	0,64±1,35	0,85±2,05	0,34±0,79	0,645	
Düzeltilme	2,45±2,97	1,61±1,77	2,03±2,00	0,761	
Süre farkı	51,58±19,40	40,38±21,04	37,61±14,37	0,008	SK>BP

* Kruskal Wallis.

** Bonferoni düzeltilmeli MWU testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (p≤0,016).

Bipolar hastaların klinik özelliklerinin nöropsikolojik testlere göre yapılan bağıntı analizlerinde; hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, manik dönem ve toplam dönem sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Depresif dönemlerin sayısı arttıkça stroop okuma süresinin uzadığı saptandı (r: 0,417, p: 0,043).

TÜM GRUPLARDA MRS METABOLİTLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Tüm tanı gruplarında sağ DLPFK MRS metabolitlerinin karşılaştırması tablo 8’ de gösterilmiştir. DLPFK’de gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 8: Tüm gruplarda sağ DLPFK MRS metabolitlerinin karşılaştırması

MRS	Bipolar Bozukluk	DEHB	Sağlıklı Grup	Analiz*	
Metabolitleri	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	F	P*
DLPFK NAA	58,18±10,89	65,04±14,99	62,50±10,12	2,342	0,103
DLPFK NAA/Cr	1,58±0,19	1,65±0,21	1,69±0,25	1,936	0,151
DLPFK Cr	37,25±5,48	39,40±8,33	37,82±6,18	0,708	0,496
DLPFK Cho	37,90±7,57	36,90±9,34	35,37±5,66	0,822	0,443
DLPFK Cho/Cr	1,02±0,17	0,93±0,17	0,94±0,14	2,630	0,079
DLPFK Myo-I	28,00±5,83	26,89±7,00	27,59±4,94	0,172	0,842
DLPFK Myo-I/ Cr	0,72±0,15	0,70±0,19	0,70±0,16	0,115	0,891

* One-Way ANOVA. $p<0.05$.

Tüm gruplarda anterior singulat kortekste MRS metabolitlerinin karşılaştırılması tablo 9’da gösterilmiştir. Anterior singulat kortekste myoinositol düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (F:4,048, p:0,022). Bipolar bozukluk grubunda anterior singulat kortekste myoinositol düzeyleri DEHB’e göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Sağlıklı kontrol ile bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol ile DEHB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9: Tüm gruplarda anterior singulat kortekste MRS metabolitlerinin karşılaştırılması

MRS	Bipolar Bozukluk	DEHB	Sağlıklı Grup			
Metabolitleri	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	F	P*	
ACC NAA	60,06±9,58	64,10±12,94	64,33±12,37	1,256	0,291	
ACC NAA/Cr	1,50±0,21	1,54±0,24	1,47±0,18	0,497	0,611	
ACC Cr	40,25±6,09	42,84±7,12	42,80±7,57	1,333	0,269	
ACC Cho	35,35±8,19	38,45±7,76	37,62±7,03	1,149	0,323	
ACC Cho/Cr	0,87±0,14	0,91±0,15	0,87±0,17	0,332	0,718	
ACC Myo-I	26,00±4,69	30,25±4,79	28,58±4,85	4,048	0,022**	DHEB>BP
ACC Myo-I/ Cr	0,64±0,12	0,70±0,12	0,65±0,13	1,046	0,358	

* One-Way ANOVA. **p<0.05.

Tüm gruplarda sol striatumda MRS metabolitlerinin karşılaştırılması tablo 10'da gösterilmiştir. Striatumda N- Asetil Aspartat düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (F:5,157, p:0,008). Bipolar bozukluk grubunda striatumda N- Asetil Aspartat düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. DEHB ile bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol ile DEHB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 10: Tüm gruplarda sol striatumda MRS metabolitlerinin karşılaştırılması

MRS	Bipolar	DEHB	Sağlıklı kontrol			
Metabolitleri	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	F	P*	
Str. NAA	57,03±8,64	63,36±9,16	65,68±13,38	5,157	0,008**	SK>BP
Str. NAA/Cr	1,41±0,18	1,38±0,14	1,47±0,21	1,398	0,253	
Str. Cr	40,96±8,68	45,50±7,60	45,17±9,38	2,369	0,100	
Str. Cho	33,34±5,97	34,00±5,69	36,74±9,30	1,547	0,220	
Str. Cho/Cr	0,82±0,11	0,73±0,11	0,80±0,15	2,280	0,110	
Str. Myo-I	27,84±4,01	26,25±2,31	27,93±6,37	0,345	0,711	
Str. Myo-I/Cr	0,68±0,18	0,58±0,11	0,59±0,14	1,439	0,251	

* One-Way ANOVA. **p<0.05.

Bipolar hastaların klinik özelliklerinin MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizleri tablo 11’de gösterilmiştir. Yapılan bu bağıntı analizlerinde, toplam dönem sayısı ile MRS metabolitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalık başlangıç yaşı arttıkça DLPFK’deki Cho/Cr oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (P:0,04 r:0,509). Hastalık süresi arttıkça striatumdaki Cr düzeyleri anlamlı ölçüde düşük (P:0,040 r:-0,371), striatumdaki Cho/Cr oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (P:0,034 r:0,417). Depresif dönem sayısı arttıkça striatumdaki N-Asetil Aspartat/Cr oranının yüksekliği (P: 0,021 r:0,413), manik dönemlerin sayısı arttıkça da DLPFK’deki Cr düzeylerinin yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,003 r:0,516).

Tablo 11: Bipolar hastaların klinik özelliklerinin MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi

MRS Metabolitleri		Bipolar Bozukluk	
		r	p
Hastalık başlangıç yaşı	DLPFK.Cho	0,355	0,050
	DLPFK.Cho/Cr	0,509	0,004
	DLPFK.MI	0,394	0,086
	DLPFK.MI/Cr	0,390	0,089
Hastalık süresi	DLPFK.NAA/Cr	-0,347	0,055
	DLPFK.MI	0,390	0,089
	DLPFK.MI/Cr	0,443	0,050
	STR.NAA/Cr	0,355	0,050
	STR.Cr	-0,371	0,040
	STR.Cho/Cr	0,417	0,034
Depresif dönem sayısı	ACC.NAA/Cr	-0,309	0,091
	STR.NAA/Cr	0,413	0,021
	STR.Cr	-0,355	0,050
	STR.Cho	-0,337	0,092
	STR.Myo-I	-0,499	0,082
Manik dönem sayısı	DLPFK.Cr	0,516	0,003

* pearson bağıntı analizi. p<0.05.

Metil fenidat kullanan ve kullanmayan DEHB'li hasta grubunda MRS metabolitlerinin karşılaştırılması tablo 12'de gösterilmiştir. Yapılan bu analizde DLPFK'deki Cho konsantrasyonu metil fenidat kullanmayan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,046 t:2,223). Metil fenidat kullanmayan grupta striatum Myo-I konsantrasyonu (p:0,015 t:-3,363) ve Myo-I/Cr oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,030 t:-2,834).

Tablo 12: Metil fenidat kullanan ve kullanmayan DEHB'li hasta grubunda MRS metabolitlerinin karşılaştırılması

MRS Metabolitleri	DEHB-ilaçsız	DHEB-metil fenidat	Analiz*	
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	t	P*
DLPFK NAA	69,83 ± 17,71	59,30 ± 8,61	1,714	0,102
DLPFK NAA/Cr	1,69 ± 0,16	1,62 ± 0,27	0,715	0,483
DLPFK Cr	41,50 ± 10,41	36,90 ± 4,06	1,312	0,205
DLPFK Cho	40,72 ± 11,35	32,70 ± 3,62	2,223	0,046**
DLPFK Cho/Cr	0,96 ± 0,19	0,90 ± 0,14	0,785	0,442
DLPFK Myo-I	27,58 ± 8,36	25,71 ± 4,07	0,550	0,590
DLPFK Myo-I/Cr	0,69 ± 0,24	0,71 ± 0,09	-0,232	0,819
ACC NAA	67,09 ± 14,59	60,44 ± 10,22	1,152	0,264
ACC NAA/Cr	1,62 ± 0,22	1,44 ± 0,23	1,684	0,111
ACC Cr	43,20 ± 7,00	42,44 ± 7,66	0,225	0,825
ACC Cho	39,72 ± 8,82	36,88 ± 6,41	0,805	0,431
ACC Cho/Cr	0,94 ± 0,13	0,87 ± 0,17	0,894	0,384
ACC Myo-I	31,88 ± 5,71	28,14 ± 2,19	1,804	0,099
ACC Myo-I/Cr	0,73 ± 0,11	0,66 ± 0,13	1,224	0,241
Str. NAA	62,54 ± 11,71	64,50 ± 4,17	-0,511	0,618
Str. NAA/Cr	1,36 ± 0,14	1,42 ± 0,14	-0,871	0,396
Str. Cr	46,27 ± 9,16	44,55 ± 5,52	0,492	0,629
Str. Cho	33,50 ± 6,67	34,62 ± 4,56	-0,406	0,690
Str. Cho/Cr	0,71 ± 0,12	0,77 ± 0,10	-1,068	0,302
Str. Myo-I	24,50 ± 1,91	28,00 ± 0,81	-3,363	0,015**
Str. Myo-I/Cr	0,51 ± 0,07	0,66 ± 0,07	-2,834	0,030**

*t testi uygulanmıştır. **p<0.05.

Bipolar hasta grubunda sayı dizisi testinin standart puana göre MRS metabolitlerinin karşılaştırılması tablo 13'te gösterilmiştir. Yapılan bu analizde bipolar hasta grupları arasında standart puan ve MRS metabolitleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 13: Bipolar hasta grubunda sayı dizisi testinin standart puana göre MRS metabolitlerinin karşılaştırılması

Bipolar MRS	Standart puan 7'den az	Standart puan 7 ve üzeri	Analiz*	
Metabolitleri	Ort.±SS	Ort.±SS	t	P*
DLPFK NAA	55,35 ± 8,28	60,71 ± 12,97	-1,395	0,173
DLPFK NAA/Cr	1,55 ± 0,19	1,60 ± 0,21	-0,681	0,501
DLPFK Cr	36,56 ± 5,70	37,50 ± 5,17	-0,469	0,643
DLPFK Cho	37,00 ± 8,63	38,71 ± 6,62	-0,603	0,551
DLPFK Cho/Cr	1,01 ± 0,19	1,04 ± 0,16	-0,339	0,737
DLPFK Myo-I	29,18 ± 6,99	26,50 ± 4,17	0,962	0,349
DLPFK Myo-I/Cr	0,75 ± 0,18	0,70 ± 0,10	0,720	0,481
ACC NAA	58,41 ± 7,02	61,76 ± 12,40	-0,875	0,393
ACC NAA/Cr	1,50 ± 0,20	1,50 ± 0,23	0,006	0,996
ACC Cr	39,41 ± 6,53	40,85 ± 5,66	-0,650	0,521
ACC Cho	35,23 ± 9,43	35,53 ± 7,00	-0,097	0,923
ACC Cho/Cr	0,88 ± 0,15	0,87 ± 0,12	0,329	0,745
ACC Myo-I	26,21 ± 3,44	24,66 ± 5,65	0,819	0,422
ACC Myo-I/Cr	0,67 ± 0,14	0,59 ± 0,08	1,544	0,137
Str. NAA	55,82 ± 7,79	58,69 ± 10,02	-0,883	0,385
Str. NAA/Cr	1,37 ± 0,17	1,48 ± 0,18	-1,646	0,111
Str. Cr	41,17 ± 7,99	40,38 ± 10,08	0,240	0,812
Str. Cho	33,23 ± 6,55	33,83 ± 5,68	-0,244	0,809
Str. Cho/Cr	0,80 ± 0,08	0,86 ± 0,13	-1,319	0,200
Str. Myo-I	28,14 ± 4,59	27,60 ± 4,03	0,212	0,837
Str. Myo-I/Cr	0,66 ± 0,13	0,73 ± 0,26	-0,584	0,572

*t testi uygulanmıştır. p<0.05.

Lityum kullanan (yalnız Li ve Li kombinasyon tedavisi şeklinde 14 kişi) ve kullanmayan (diğer ilaç tedavilerini alan 19 kişi) bipolar hasta gruplarında MRS metabolitlerinin karşılaştırılması tablo 14'te gösterilmiştir. Yapılan bu analizde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 14: Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar hasta gruplarında MRS metabolitlerinin karşılaştırılması

Bipolar MRS	Li kullanan grup	Li kullanmayan grup	Analiz*	
Metabolitleri	Ort.± SS	Ort.± SS	t	P*
DLPFK NAA	58,00 ± 10,74	58,31 ± 11,27	-0,079	0,937
DLPFK NAA/Cr	1,57 ± 0,17	1,58 ± 0,21	-0,185	0,855
DLPFK Cr	38,00 ± 5,06	36,78 ± 5,82	0,592	0,559
DLPFK Cho	39,33 ± 8,91	37,00 ± 6,69	0,831	0,413
DLPFK Cho/Cr	1,03 ± 0,14	1,02 ± 0,19	0,282	0,780
DLPFK Myo-I	29,54 ± 6,28	26,11 ± 4,91	1,337	0,198
DLPFK Myo-I/Cr	0,77 ± 0,17	0,67 ± 0,11	1,487	0,154
ACC NAA	60,50 ± 6,71	59,70 ± 11,63	0,226	0,823
ACC NAA/Cr	1,43 ± 0,17	1,55 ± 0,22	-1,536	0,135
ACC Cr	42,42 ± 5,34	38,55 ± 6,24	1,851	0,074
ACC Cho	37,85 ± 8,47	33,29 ± 7,58	1,581	0,125
ACC Cho/Cr	0,89 ± 0,17	0,86 ± 0,10	0,712	0,482
ACC Myo-I	25,92 ± 3,54	26,09 ± 5,97	-0,085	0,933
ACC Myo-I/Cr	0,61 ± 0,09	0,69 ± 0,14	-1,602	0,123
Str. NAA	56,85 ± 8,56	57,17 ± 8,96	-0,101	0,921
Str. NAA/Cr	1,39 ± 0,16	1,43 ± 0,19	-0,547	0,588
Str. Cr	41,35 ± 9,20	40,67 ± 8,51	0,223	0,825
Str. Cho	33,18 ± 6,89	33,46 ± 5,46	-0,118	0,907
Str. Cho/Cr	0,81 ± 0,07	0,83 ± 0,13	-0,514	0,612
Str. Myo-I	28,83 ± 3,65	27,00 ± 4,39	0,808	0,436
Str. Myo-I/Cr	0,65 ± 0,14	0,70 ± 0,22	-0,432	0,674

*t testi uygulanmıştır. p<0.05.

Lityum kullanımı olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerine göre nöropsikolojik test performanslarının karşılaştırıldığı bağıntı analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca lityum kullanımıyla dönem sayıları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Li kullanan bipolar hasta grubuyla sağlıklı kontrollerin MRS metabolitlerinin karşılaştırılması tablo 15'te gösterilmiştir. Yapılan bu analizde Li kullanan bipolar hasta grubunda striatumda NAA konsantrasyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p:0,030$ $t:-2,250$). Ayrıca Li kullanmayan bipolar hasta grubunda da sağlıklı kontrollere göre striatumda NAA konsantrasyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p:0,025$ $t:-2,329$).

Tablo 15: Lityum kullanan bipolar hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubunun MRS metabolitlerinin karşılaştırılması

MRS	Li Kullanan BP	Sağlıklı Kontrol	Analiz*	
Metabolitleri	Ort. ± SS	Ort ± SS	t	P*
DLPFK NAA	58,00 ± 10,74	62,50±10,12	-1,315	0,196
DLPFK NAA/Cr	1,57 ± 0,17	1,69±0,25	-1,483	0,146
DLPFK Cr	38,00 ± 5,06	37,82±6,18	0,085	0,932
DLPFK Cho	39,33 ± 8,91	35,37±5,66	1,681	0,101
DLPFK Cho/Cr	1,03 ± 0,14	0,94±0,14	1,820	0,077
DLPFK Myo-I	29,54 ± 6,28	27,59±4,94	0,978	0,336
DLPFK Myo-I/Cr	0,77 ± 0,17	0,70±0,16	1,038	0,307
ACC NAA	60,50 ± 6,71	64,33±12,37	-1,329	0,191
ACC NAA/Cr	1,43 ± 0,17	1,47±0,18	-0,688	0,495
ACC Cr	42,42 ± 5,34	42,80±7,57	-0,165	,0870
ACC Cho	37,85 ± 8,47	37,62±7,03	0,092	0,928
ACC Cho/Cr	0,89 ± 0,17	0,87±0,17	0,348	0,730
ACC Myo-I	25,92 ± 3,54	28,58±4,85	-1,736	0,091
ACC Myo-I/Cr	0,61 ± 0,09	0,65±0,13	-1,078	0,288
Str. NAA	56,85 ± 8,56	65,68±13,38	-2,250	0,030**
Str. NAA/Cr	1,39 ± 0,16	1,47±0,21	-1,171	0,248
Str. Cr	41,35 ± 9,20	45,17±9,38	-1,257	0,216
Str. Cho	33,18 ± 6,89	36,74±9,30	-1,143	0,260
Str. Cho/Cr	0,81 ± 0,07	0,80±0,15	0,157	0,876
Str. Myo-I	28,83 ± 3,65	27,93±6,37	0,322	0,751
Str. Myo-I/Cr	0,65 ± 0,14	0,59±0,14	0,909	0,374

*t testi uygulanmıştır. **p<0.05.

TARTIŞMA

Çalışmamızda; bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve sağlıklı kontrol grubu H¹ MRS metabolit değerleri ve bilişsel işlevler bakımından karşılaştırılmıştır. Sosyodemografik veriler açısından anlamlı bir fark bulunmayan, erişkin yaş grubundaki DEHB ve bipolar hastalarda DLPFK, anterior singulat korteks ve striatum bölgelerindeki H¹ MRS metabolitleri arasındaki ilişki ile nöropsikolojik özelliklerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma olması açısından önemlidir. H¹ MRS sonuçlarına göre; DLPFK’de gruplar arasında farklılığın olmadığı, ACC Myo-I düzeylerinin DEHB’e göre bipolar hastalarda daha düşük olduğu ve Striatum NAA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yine bipolar hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur.

Bipolar bozukluk ve DEHB’in patofizyolojisi ile ilgili bilgi sağlamada in vivo beyin görüntüleme yöntemleri potansiyel olarak oldukça değerlidir. İyonize radyasyon içermeyen ve beyin nörokimyasındaki değişiklikleri analiz etmenin girişimsel olmayan (*non-invasive*) bir yolu olan manyetik rezonans spektroskopinin (H¹ MRS) bu alandaki yeri önemlidir (13).

Bipolar bozukluk, ırk ve cinsiyet farkı gözetmeksizin eşit dağılım göstermektedir, kadın/erkek oranı 1,2/1 olarak belirtilmiştir (23). Çalışmamızın bipolar bozukluk grubunda kadın oranı %66,7, erkek oranı %33,3 olarak tespit edilmiştir. Bipolar bozukluk grubunda kadın oranı yüksek olsa da tüm gruplar arasında cinsiyet oranları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 2). Gruplar arasında cinsiyet farkının bulunmaması, karşılaştırmalarda cinsiyete bağlı muhtemel sapmaların önüne geçmiştir.

Bipolar bozukluğa özgü olmasa da patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen; medial temporal yapılar ile amigdala ve hipokampusu prefrontal kortekse bağlayan limbik-talamik-kortikal devre bağlantılarını bozarak hastalığın oluşumuna katkısı olduğu ve hastalardaki bilişsel işlevlerde bozulma ile alakalı olduğu bildirilmiştir. Bipolar bozukluk ve unipolar depresyonun her ikisinde de prefrontal korteks hacminde azalma olduğu tespit edilmiştir. DLPFK, talamus, amigdala, bazal

ganglionlar (striatum) ve serebellum değişikliklerin gözleendiği bölgeler olarak belirtilmektedir (29).

Erişkin DEHB olan hastalarda erkek/kadın oranı 1.7/1 olarak bildirilmiştir (58). Bu çalışmada DEHB hasta grubunda erkek dağılımı % 54,5 iken kadın dağılımı % 45,5 olarak tespit edilmiştir. Erişkin DEHB’de alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığının fazla olduğu bilinmektedir (126). Çalışmamızda da benzer şekilde daha yüksek alkol kullanım oranları (sadece alkol kullanımı % 27,3 hem sigara hem alkol kullanımı % 22,7) gözlenmiştir (Bkz. Tablo 3).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında görülen ve olguların %50-70’inin genç erişkinliğe kadar sürdüğü önemli bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Erişkinlerde yaygınlığı %2-4 arasındadır (3). Çelinebilirlik, impulsivite, hiperaktivite ve emosyonel labilite gibi belirtilerin DEHB ve bipolar bozukluk için karakteristik olması, çocukluk çağında DEHB tanısının olması ya da erişkin çağda DEHB öyküsünün varlığı bipolar bozukluk geliştirmesi açısından bir risk oluşturduğunun belirtilmesi (89), ortak patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı yönünde çalışmaların da bulunması, bu iki bozukluk arasındaki birlikteliğe ilgiyi arttırmaktadır (102).

DEHB’de yapılan fonksiyonel ve yapısal nörogörüntüleme yöntemleri ile özellikle prefrontal korteks, anterior singulat korteks, striatum olmak üzere birçok alanda değişiklikler bildirilmiştir (75). Yapılan bir meta-analiz sonucunda toplam ve sağ serebral hacim, çeşitli frontal bölgeler, kaudat, serebellar vermis ve korpus kallozum hacimlerinde bölgesel azalma meydana geldiği belirtilmiştir (127). Fonksiyonel nörogörüntüleme araştırmalarında, dinlenme esnasında prefrontal ve serebellar bölgelerde bölgesel serebral kan akımı ve glukoz metabolizmasının azaldığı, parietookspital kortekste arttığı, psikostimülan tedaviden sonra ise bu bulguların normale döndüğü belirtilmiştir (75).

Bipolar bozuklukta H¹ MRS çalışmaları DLPFK, bazal ganglionlar, anterior singulat korteks, oksipital korteks, hipokampus, talamus gibi; DEHB’de DLPFK, bazal ganglionlar(striatum), anterior singulat korteks gibi farklı bölgelerde yapılmıştır (14-15).

H^1 MRS de değerlendirilen kimyasallardan N-asetilaspartat (NAA), nöronlarda bulunan; ancak astrositlerde bulunmayan, nöronal bütünlüğün bir göstergesi olduğu kabul edilen bileşiktir (20). NAA, erişkin insan beyninin proton MR spektrumlarında en belirgin rezonanstır. Kreatin (Cr), enerji metabolizmasında belirleyicidir (Total kreatin; kreatin ve fosfokreatinden oluşur). H^1 MRS'de kreatin piki sabit olduğu için testte referans değer olarak kullanılır (125,13). Winsberg ve ark.'nın (33) erişkin dönemde ötimik bipolar hastalar ile yaptığı sağlıklılarla karşılaştırmalı MRS araştırmasında, dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) NAA/Cr oranında azalma olduğu, bu bulgunun, DLPFK'de azalmış nöronal yoğunluk veya nöronal disfonksiyonu gösteriyor olabileceği belirtilmiştir . Chang ve ark. (128) da, ötimik bipolar çocukların DLPFK NAA/Cr oranının benzer şekilde anlamlı olarak azaldığını saptamışlar, prefrontal korteks NAA düzeylerinin erken bipolar bozukluk gelişiminde olası risk göstergesi olarak tanımlanması gerektiği belirtilmiştir. Bu sonuçlardan farklı olarak ötimik bipolar hastaların frontal ve temporal alanlarında NAA/Cr oranında anlamlı fark saptamamışlardır (129). Brambilla ve ark.'nın (130) ötimik bipolar 10 hasta (6'sı lityum kullanan, 4'ü ilaçsız) ve 32 sağlıklı kontrol ile yaptıkları araştırmada DLPFK'de NAA/Cr oranında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada da yukarıda bildirilen çalışma sonuçlarına benzer olarak bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında DLPFK'de NAA, Cr konsantrasyonu ve NAA/Cr oranında anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla da MRS çalışmaları yapılmıştır. Moore ve ark. (131), kronik lityum tedavisinin beyinde nöronal canlılık ve işlevi arttırdığının göstergesi olarak, 12 bipolar hasta ve 9 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları araştırmalarında, 4 haftalık lityum tedavisinin frontal, temporal, parietal ve oksipital loblar da dahil olmak üzere bütün beyin bölgelerinde NAA konsantrasyonunu arttırdığını bildirmişler ve bu durumu lityumun nöroprotektif etkisiyle ilişkilendirmişlerdir. Lityumun nöroprotektif etkisinde, beyin kaynaklı nörotrofik faktör(BDNF) / TrkB yolunun önemli bir rol oynadığı yapılan bir başka çalışmada da ifade edilmiştir (132). Çalışmamıza katılan bipolar hastaların yarıya yakınının (% 42,4) lityum kullanması ve kalanların da ilaç tedavisi altında olmasının (Na valproat ve yeni kuşak antipsikotik) bu bölgedeki NAA değerlerinin sağlıklı grup düzeylerine yakın olmasında rol oynamış olabilir.

Hesslinger ve ark.'nın (133) erişkin DEHB'i olan beş hastada yaptıkları bir araştırmada, sol DLPFK'de NAA konsantrasyonlarının azaldığı bulunmuştur. Azalan NAA düzeyinin, nöronal kayıp veya nöronal işlev bozukluğuyla ilgili olduğu bildirilmektedir. MRS ve sürekli performans testi kullanılarak yapılan bir araştırmada, DEHB olan çocuklarda sağ frontal lobda NAA konsantrasyonları bakımından sağlıklı çocuklara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (134). DEHB hastalarında tedavi sonuçlarını değerlendiren Wiguna ve ark. (135), günlük 20 mg uzun etkili metilfenidat kullanan hastaların MRS prefrontal korteks NAA/Cr oranında artış gözlemiş, bu değişikliklerin fonksiyonel iyileşme ve nöroplastisite artışı ile meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda erişkin DEHB hastalarının DLPFK'i NAA, Cr konsantrasyonu ve NAA/Cr oranında sağlıklı kontrol ve bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı (Bkz Tablo 8). Erişkin DEHB'de bu bölgede yeterli araştırma bulunamamıştır. Çocuklarda yapılan çalışma sonuçlarına benzerlik göstermesine karşın farklı yaş grubu olması, ilerleyen yaşla ya da tedavi etkisi ile ortaya çıkabilecek olası değişiklikler nedeniyle iki çalışma sonuçlarını birbiriyle değerlendirmenin uygun olmadığı düşünülmüştür. Hastalarımızın yarıya yakınının (% 45) tedavi görmesi (metilfenidat) nedeniyle NAA/Cr oranları normale dönmüş olabilir. NAA/Cr düzeylerinin tedavi altındaki her iki hasta grubunda da sağlıklı gruba yakın olması, ilaçların nörotrofik etkileriyle bu biyokimyasallarda meydana getirdiği değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu alanda daha büyük örneklemelerin olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

Beynin diğer lokalizasyonlardan hipokampusta yapılmış bir çalışmada; 17 bipolar hasta ile 17 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve NAA/Cr oranında azalma olduğu bildirilmiştir (34). Deicken ve ark. (136) da NAA ve Cr konsantrasyonlarında azalma saptamışlardır. Bilateral talamusta yapılan bir başka araştırmada, NAA ve Cr düzeyinin arttığı saptanmıştır (36). Amaral ve ark.'nın (137) lityum kullanan 13 ötimik bipolar hasta ile 15 sağlıklı kontrolü karşılaştırdığı bir araştırmada anterior singulat kortekste NAA/Cr oranında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lityumun, düşük NAA düzeylerini normale getirebileceğini ifade etmişlerdir. Literatürdeki bu bulguya benzer şekilde bizim çalışmamızda da bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anterior singulat kortekste NAA, Cr konsantrasyonu ve NAA/Cr oranında

anlamli bir fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 9). Bu durum lityumun ve diğ er kullanılan ilaçların nöroprotektif etkileriyle ilişkili olabileceğ i düşünölmüştür.

DEHB'i olan kişilerde anterior singulat kortekste yapılan MRS çalışmaları kapsamında; Perlov ve ark.'nın (138) 28 erişkin DEHB ve 28 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada, ACC'de NAA/Cr oranında anlamli farklılık saptanmamıştır. Colla ve ark. (139) tarafından ACC'de (15 erişkin DEHB ve 10 sağlıklı kontrol) yapılan diğ er bir araştırmada da NAA konsantrasyonları bakımından anlamli farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da DEHB ile sağlıklı kontroller arasında önceki çalışmalara benzer şekilde ACC'de NAA, Cr konsantrasyonu ve NAA/Cr oranında anlamli bir fark bulunmadı. DEHB ile bipolar hasta grubu arasında da anlamli bir fark tespit edilmedi (Bkz. Tablo 9).

Kato ve ark. (140), ötimik bipolar hastalarla (19 hastanın 10'u Li tedavisi alıyor.) yaptıkları bir çalışmada, bazal ganglion NAA/Cr oranlarında sağlıklı kontrollere (n=19) göre anlamli bir farklılık saptamamışlardır. Ohara ve ark.'nın (141) ötimik bipolar hastalarda yaptığı araştırmada, NAA/Cr oranında anlamli farklılık olmadığı; ancak bu oranın azalmaya meyilli olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bipolar hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre, striatumda NAA konsantrasyonu azalmış olarak bulundu. NAA'nın nöronal bütönlük, canlılık ve işlev için işaret olduğu, ayrıca NAA azalmasının bozulmuş mitokondri enerji üretimini yansıtabileceğ i göz önüne alındığında (13,142) bu bölgede hücre ölümlünde artış, hücre sayısında azalma, hücrelerin fonksiyonunda azalma olduğu düşünölebilir.

Hesslinger ve ark.'nın (133) erişkin DEHB'lilerde MRS ile yaptığı araştırmada sol striatum NAA konsantrasyonlarının farklılık göstermediğ i bildirilmektedir. Carrey ve ark. (143) tarafından çocuklarda yapılan bir diğ er çalışmada, 13 DEHB ve 10 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, striatal NAA konsantrasyonları bakımından anlamli farklılık saptanmamıştır. Jin ve ark.'nın (144) çocuklarda bilateral striatumda yaptıkları araştırmada, NAA/Cr oranının azaldığı ve tek doz 10 mg oral metilfenidat kullanımının bu oranı anlamli olarak etkilemediğ i belirtilmiştir. Nöronların ortalama %20-25'inin ölmüş veya ciddi olarak işlevsiz durumda olabileceğ i ifade edilmiştir. Sun ve ark.'nın (145) lentiköler nükleusta yaptıkları araştırmada, sadece DEHB karma tipte NAA/Cr oranlarının azaldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hem

erişkin DEHB ile sağlıklı kontroller hem de erişkin DEHB ile bipolar bozukluk arasında striatumda NAA, Cr konsantrasyonu ve NAA/Cr oranında anlamlı bir fark gözlenmedi (Bkz. Tablo 10). Bu bulgumuz sol striatumda yapılan diğer çalışmalarla da uyumludur (15).

Kolin (Cho), hücre zarı fosfolipid metabolizmasının potansiyel bir işareti olarak bilinmektedir (Cho: fosfokolin, gliserofosfokolin ve serbest kolinden meydana gelir) (13). Brambilla ve ark.'nın (130) araştırmasında ötimik bipolar hastaların DLPFK Cho konsantrasyonunda sağlıklılardan farklı olmadığı bulunmuştur. Chang ve ark. (128) da aynı şekilde ötimik bipolar çocuklarda DLPFK Cho/Cr oranında anlamlı farklılık saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da bipolar bozukluk ile sağlıklı kontrollerin Cho konsantrasyonu ve Cho/Cr oranında anlamlı farklılık görülmemiştir (Bkz. Tablo 8). Bu bölgede yapılan diğer çalışmalarda da ötimik bipolar hastalarda kolin düzeylerinde değişiklik olduğuna dair yeterli kanıt bulunamamıştır (14).

Hesslinger ve ark. (133) erişkin DEHB'de yaptıkları çalışmada sol DLPFK'de Cho konsantrasyonları açısından anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Benzer şekilde Yeo ve ark. (134) da, DEHB'de sağ frontal lobda Cho konsantrasyonlarında anlamlı farklılık bulmamışlardır. Wiguna ve ark.'nın (135) DEHB'de 12 haftalık tedavi etkisini araştırmak üzere yaptıkları bir çalışmada, uzun etkili metilfenidat tedavisi sonrasında prefrontal kortekste Cho / Cr oranında azalma gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda erişkin DEHB ile sağlıklı kontroller arasında DLPFK Cho konsantrasyonu ve Cho/Cr oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca bipolar bozukluk ile erişkin DEHB arasında da farklılık gözlenmemiştir (Bkz.Tablo 8).

Bir gözden geçirme yazısında belirtildiğine göre, Moore ve arkadaşlarının bipolar depresif hastalar ile yaptıkları bir çalışmada, sağ ACC'de Cho/Cr oranının arttığı ve hamilton depresyon ölçeği puanlarının sol ACC'deki Cho/Cr oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (14). Amaral ve ark.'nın (137) ötimik bipolar hastalarla yaptığı bir çalışmada lityum kullanan hastalarda ACC'de Cho/Cr oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ACC'de Cho konsantrasyonu ve Cho/Cr oranında anlamlı bir fark gözlenmedi (Bkz. Tablo 9). Lityum ve kullanılan diğer ilaçların nöroprotektif

özelliğinin beyin biyokimyasallarını etkileyebileceği ve sağlıklı bireylerin düzeyine yakınlaştırdığı düşünülmüştür.

Perlov ve ark.'nın (138) DEHB'i olan kişilerde MRS ile anterior singulat korteksi değerlendirdiği araştırmada, Cho/Cr oranında değişiklik olmadığı, Colla ve ark.'nın (139) yaptığı başka bir çalışmada, Cho konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda DEHB ile sağlıklı kontroller arasında ACC'de Cho konsantrasyonu ve Cho/Cr oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca DEHB ile bipolar hasta grubu arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Bkz. Tablo 9).

Beyinde diğer lokalizasyonlardan hipokampusta bipolar hastalarda yapılmış çalışmalarda Cho/Cr oranında önemli değişiklikler saptanmamıştır (34,136). Ötimik bipolar hastalarla (12 bipolar, 12 sağlıklı kontrol) yapılan diğer bir çalışmada orbitofrontal bölge ve hipokampusta Cho düzeyinde kontrole göre anlamlı artış görülmüş, hipokampus ve orbitofrontal korteks içindeki artmış membran yıkımı ve anormal nöron kaybının bu bölgelerdeki bipolar bozukluk patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini gösterdiği belirtilmiştir (146).

Bazal ganglionlarda yapılan araştırmalarda; Kato ve ark.'nın (140) ötimik bipolar hastalarda yaptıkları araştırmada, Cho/Cr oranının arttığı bildirilmiştir. Monkul ve arkadaşlarının gözden geçirme yazısında bahsedilen Hamakawa ve arkadaşlarının çalışmalarında, bipolar depresif dönem hastalarda Cho konsantrasyonunun arttığı belirtilmiş; depresif bipolar hastaların bazal ganglionlarındaki hücre zarının fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği ve bunun da depresif belirtilerle alakalı olabileceği belirtilmiştir (13,147). Castillo ve ark. (129) ilaç kullanmayan ötimik bipolar çocukların frontal lop ve bazal gangliolarındaki Cho konsantrasyonu kontrol grubuyla benzer çıkmıştır. Shahana ve ark.'nın (148) caudate bölgesinde 25 bipolar hasta [Bipolar hastaları ilaçlı (n=14) ve ilaçsız (n=11) şeklinde gruplara ayrılmış ve ilaç kullanan hastaların çoğunluğunun atipik AP ilaç kullandığı belirtilmiştir] ve 9 sağlıklı bireyle yaptığı bir araştırmada, gruplar arasında Cr/Cho, Cho/NAA ve Cr/NAA oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ilaçlı bipolar hastaların Cr/Cho oranı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla çıkmıştır. Tartışmalı olmakla beraber bu sonuçlar, atipik

antipsikotik ilaçların nöronal membranların oksidatif hasara yol açmadığını işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda bipolar hasta grubunda striatumda Cho konsantrasyonu ve Cho/Cr oranında sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bipolar hasta grubundaki olguların kombine ilaç kullanımlarından dolayı Cho konsantrasyonlarının etkilenmesi nedeniyle anlamlı farklılık çıkmamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Jin ve ark. (144), DEHB'li çocukların striatum Cho/Cr oranında tek taraflı hafif artış olduğunu saptamış ve tek doz 10 mg oral metilfenidat kullanımının bu oranı anlamlı olarak etkilemediğini belirtilmişlerdir. Çocuklarda yapılan bir diğer MRS çalışmasında Cho konsantrasyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (143). Erişkin DEHB'lilerle yapılan bir araştırma, striatum Cho konsantrasyonlarının sağlıklı kişilerden farklı olmadığını bildirmiştir (133). Bizim çalışmamızda hem erişkin DEHB ile sağlıklı kontroller hem de erişkin DEHB ile bipolar bozukluk arasında striatumda Cho konsantrasyonu ve Cho/Cr oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 10).

Myo-inozitol (Myo-I) sinyali çoğunlukla Myo-inozitolden oluşur, bununla birlikte glisin ve inozitol-1-fosfat da içerir. Myo-inozitol, hem bir ozmolit hem de fosfoinozidit döngüsünde bir substrat olarak, önemli görevlere sahip bir şekerdir. Lityum, terapötik düzeylerde inozitol monofosfat ve polifosfatları Myo-inozitole çeviren inozitol monofosfataz ve polifosfat-1-fosfatazı inhibe eder (13). Yıldız ve Tunca'nın gözden geçirme yazısında; Berridge ve Irvin'in "inozitol azalma teorisi"ne göre, lityumun, bu enzimleri inhibe ederek inositolün fosfoinositid siklusundaki dönüşümlü kullanımını bozduğu, inositolün ve ona bağlı olarak da fosfoinositidlerin ve ikincil habercilerin eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (149). Sodyum valproatın da sıçan beyninde Myo-I konsantrasyonunu azalttığı ve inozitol monofosfatların konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir (13,150). Chang ve ark.'nın (128) ötimik bipolar çocuklarda yaptığı bir çalışmada DLPGK'de Myo-I konsantrasyonunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Silverstone ve ark. (151), lityum (n=16) ve valproat (n=11) ile tedavi gören bipolar hastaların frontal korteks Myo-I düzeylerinde sağlıklı kontrollere (n=19) göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Moore ve arkadaşları, bipolar depresif dönemdeki hastalara verilen 5-

7 günlük lityum tedavisinin sağ frontal lobda Myo-I azalmasına yol açtığını bulmuşlardır. Bu azalma bir aylık tedavi boyunca sürmüştür. Buna rağmen, hastaların kliniklerinde bu süre boyunca herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Bu durum, lityumun klinik etkilerinden yalnızca Myo-I azalmasının sorumlu olmadığı, Myo-I'deki bu azalmanın protein kinaz C (PKC) sinyalizasyonu ve majör PKC substratı olan myristollenmiş alaninden-zengin C-kinazın gen ekspresyonunda sekonder değişimlere neden olarak etki ettiği varsayımına destek olmaktadır (152,153). Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk ile sağlıklı kontroller arasında DLPFK'de Myo-I konsantrasyonu ve Myo-I/Cr oranında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu bölgedeki sonuç Chang ve ark.'nın (128) yaptığı çalışmayla uyumluluk göstermiştir.

Hesslinger ve ark. (133) ile Carrey ve ark.'nın (143), DEHB'li hastalarla yaptığı MRS çalışmalarında, dorsolateral prefrontal korteks Myo-I konsantrasyonlarında sağlıklılara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda literatürdeki bulgulara uyumlu şekilde erişkin DEHB ve sağlıklı kontroller ile DEHB ve bipolar hastalar arasında DLPFK'de Myo-I konsantrasyonu ve Myo-I/Cr oranında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Wiguna ve ark.'nın (135) 12 haftalık tedavi sonrasında DEHB olan kişilerin prefrontal kortekslerindeki araştırmalarında Myo-I / Cr oranında azalma olduğu gözlenmiştir.

Moore ve ark. (154) bipolar hastaların anterior singulat korteks Myo-I/Cr oranında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Davanzo ve ark. (155), anterior singulat kortekste erken-başlangıçlı bipolar çocuk ve ergenlerde yedi günlük lityum tedavisinden sonra Myo-I/Cr oranında anlamlı bir azalma saptamışlardır. Aynı bölgede Perlov ve ark.'nın (138) erişkin DEHB hastalarında yaptığı araştırmada Myo-I/Cr oranlarının sağlıklılara benzer olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamız sonuçları, bipolar hasta grubunda Myo-I konsantrasyonlarının düşük olduğunu ve oranların erişkin DEHB grubundan anlamlı olarak farklı olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, Berridge ve Irvin'in "inozitol azalma teorisi" ile uyumluluk göstermektedir. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda lityum-inositol ilişkisinin tekrar değerlendirilmesi ilaç çalışmaları açısından önem arz edebilir (149). Çalışmamızdaki bu sonuç, BP ve DEHB hastaları arasındaki farkın bu metabolit açısından farklı olabileceğine işaret etmektedir. Çalışmamızda, Hesslinger ve

ark.'nın (133) yaptığı çalışmaya benzer olarak erişkin DEHB, sağlıklı kontrol ve bipolar bozukluk grubunda striatumda Myo-I konsantrasyonlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada bipolar hastaların klinik özellikleri ile yapılan bağıntı analizlerinde, toplam dönem sayısı ile MRS metabolitleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Hastalık başlangıç yaşı arttıkça DLPFK'deki Cho/Cr oranı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu geç başlangıçlı olgularda membran yıkımının artmış olabileceğini, bu durum hastaların tanısı konulana kadar geçen tedavisiz sürenin uzunluğunun da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında yapılan MRS çalışmalarında da artmış kolin pikinin artmış membran yıkımını gösterebileceği bildirilmiştir (156). Depresif dönem sayısı arttıkça striatumdaki NAA/Cr oranı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Hastalık süresi arttıkça striatumdaki Cr düzeyleri anlamlı ölçüde düşük, Cho/Cr oranı yüksek bulunmuştur. Bu durum hücre zarı fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olabilir. Ayrıca hastalık süresi arttıkça DLPFK NAA/Cr oranı anlamlı olmasa da azalma göstermiştir. Beyinde en çok nöronlarda bulunan NAA'nın sentezi mitokondride adenzin dinükleotid fosfata (ADP) bağımlı olarak meydana gelir. Bir mol NAA oluşumu için beyinde 40 mol glukoz veya eşdeğerinin oksitlenmesine ihtiyaç vardır. Buna bağlı olarak frontal bölgede NAA azalması glukoz tüketiminin yetersiz olduğunu yani hipofrontaliteyi gösterir (157). Hastalık süresi arttıkça DLPFK Myo-I/Cr oranı ve striatumda NAA/Cr oranında anlamlı olmasa da artma eğilimi gözlenmiştir. NAA/Cr oranının bölgeler arasındaki oranları çelişkili gibi görünse de hastalığın kendi sürecinin veya kullanılan ilaçların bölgeye özgü etkilerinin sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

DLPFK'deki Cho konsantrasyonu metil fenidat kullanmayan DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum ilaç kullanmayan DEHB'lilerdeki hücre zarı fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklerin göstergesi olabilir. Striatumda Myo-I konsantrasyonu ve Myo-I/Cr oranı metil fenidat kullanmayan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum diğer ilaç tedavilerine bağlı olabilir; ancak araştırma verileri bu soruya açıklık getirmede yetersiz kalmaktadır.

Sayı dizisi testinin standart puanına göre (7 puan) iki gruba ayrılan bipolar hastalarda beyin biyokimyasal değerleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 13). Bizim hasta grubumuzda sayı dizilerindeki bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın seviyesiyle MRS arasında bir ilişki kurulamamıştır. Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar hasta gruplarında da MRS metabolitleri açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 14). Lityum kullanmayan bipolar hasta grubunda kullanılan diğer ilaçların (duygudurum dengeleyici ve yeni kuşak antipsikotik ilaçlar) NAA, Cho ve Myo-I konsantrasyonlarını etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir (13,14).

Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar hasta grubunda sağlıklılara göre striatum NAA konsantrasyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızın bu verisine benzer olarak Ohara ve ark.'nın (141) yaptığı araştırmada da ötimik bipolar (s=10, 7 kişi lityum kullanıyor) hastalarda NAA/Cr oranında anlamlı farklılık olmadığı ancak azalmaya meyilli olduğu bildirilmiştir. Bu bölgede olasılıkla hücre ölümünde artış, hücre sayısında azalma, hücrelerin fonksiyonunda azalma olduğu düşünülebilir. Bipolar hasta grubunda DLPGK'de anlamlı olmasa da Cho/Cr artma eğilimi hücre zarı fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklerin göstergesi olabilir.

Bilişsel bozulmaların en çok araştırıldığı hastalık gruplarından birisi olan bipolar bozuklukta hastalar, remisyon dönemlerinde bile bilişsel ve psikososyal sorunlar göstermektedirler. Remisyon sonrasındaki eşik-altı depresif belirtiler, bilişsel ve psikososyal bozulmanın devam etmesinde etkilidir (39). Stroop testi, seçici dikkati değerlendiren ve bazı puanları, özellikle interferans puanı, frontal loblarla ilgili bir yeti olan baskın cevabın bastırılma başarısını değerlendiren, frontal bölge faaliyetini gösteren nöropsikolojik bir testtir (118,158). Thompson ve ark.'nın (159) yaptıkları araştırmada bipolar hasta grubunun stroop testinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü performans gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda bipolar hastalar, stroop testinin renk söyleme ve işlem hızını gösteren süre farkı alt testinde sağlıklı kontrollerden daha kötü performans göstermişlerdir. Bu bulgu bipolar hastaların bilgi işleme süreçlerindeki hızının düşük olduğuna işaret etmektedir. Renk söyleme alt testinde bipolar hasta grubu, DEHB grubuna göre de kötü performans göstermiştir. Renk söyleyebilme esnekliği, algısal kurulumu, dikkat

ve davranışı kaydırabilme yeteneklerini gerektirir (160). Bu durum BP hastaların dikkat sorunlarının DEHB hastalarına göre daha belirgin olduğu düşündürmektedir (Bkz. Tablo 7).

Erişkin DEHB grubuyla yapılan araştırmalarda yürütücü işlev bozuklukları bakımından farklı sonuçlar bulunmuştur. Biederman ve ark.'nın (161) 213 DEHB ve 145 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı bir araştırmada, yürütücü işlev bozukluğu DEHB grubunda daha fazla tespit edilmiştir. Öncü ve ark. (95), psikotrop ilaç kullanmayan 16 DEHB ve 16 kontrol grubuyla yaptığı bir araştırmada, DEHB grubunun stroop renkli kelime okuma alt testini normal bireylerden daha uzun sürede bitirdiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda erişkin DEHB ile sağlıklı kontrol grubu arasında stroop testinde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. DEHB grubunun %45'inin psikositimulan ilaç (metil fenidat) kullanıyor olması bu sonucun ortaya çıkmasında etkisi olabilir.

Bipolar ve DEHB'i beraber değerlendiren araştırmalar oldukça azdır. Yapılan bir araştırmada çocuk ve adolesan hastalar nöropsikolojik testler ve akademik zorluklar bakımından karşılaştırılmış, okuma ve yazma açısından zorlanan hastaların yürütücü işlevler, dikkat, çalışma belleği ve sözel bellek testlerinin kötü olduğu tespit edilmiştir. Nöropsikolojik fonksiyon ve akademik zorluklar bakımından DEHB eşanlı ve eşanısız bipolar hastalar arasında fark görülmemiştir (162). Rucklidge tarafından, 14-17 yaş aralığında bulunan DEHB (s:30), bipolar (s:12), DEHB eşanlı bipolar (s:12) ve sağlıklı kontrol (s:41) olmak üzere dört grup; işleme hızı (*processing speed*), bellek, yürütücü işlevler, set değiştirme ve inhibisyon işlevleri bakımından karşılaştırılmıştır. İşleme ve adlandırma hızında, çalışma belleği ve cevap inhibisyonunda DEHB ve DEHB eşanlı bipolar grubun kötü performans gösterdiği tespit edilmiştir. DEHB grubu, sağlıklı kontrollere göre objeleri, sayıları ve harfleri adlandırmada, bipolar grubuna göre adlandırma hızında kötü performans sergilemiştir. Sözel bellek ve inhibitör kontrolünde kötü performans gösteren grup ise DEHB eşanlı bipolar hastalar olmuştur (163). Ötimik bipolar hastalarda DEHB eşanısının araştırıldığı bir çalışmada bipolar bozuklukta nöropsikolojik test performansın sağlıklı kontrole göre daha kötü olduğu, DEHB eşanısının bu kötü performansı daha fazla bozmadığı bildirilmiştir (164). Bu sonuç frontal lobların anatomik ve işlevsel olgunluğa geç erişmesi ve miyelinizasyonunun ergenlik

dönemine kadar sürmesi, yönetici işlevlerde yaşa bağlı olarak yetkinlik artışına neden olmasıyla ilgili olabilir (165). Çalışmamızda anlık dikkat, konsantrasyon ve kısa süreli belleği ölçen sayı dizileri testinde bipolar bozukluk grubunda DEHB grubuna göre daha kötü performans sergilendiği ve DEHB grubunun sağlıklı kontrol grubuna benzer sonuçlar elde ettiği görülmüştür (Bkz. Tablo 7). Öncü ve ark.'nın (95) erişkin DEHB grubu hastalarla yaptıkları araştırmada da sayı dizileri test sonuçlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. DEBD grubundaki sağlıklılara yakın sonuçların yaşa bağlı olarak yetkinlik artışı ve psikositumulan ilaç kullanımının etkisi olabilir. Bipolar hasta grubu ötimik dönemde olmasına rağmen bilişsel fonksiyonlarının kötü olması değerlendirmeye yansımayan eşik altı duygudurum bulguları ile kullanılan ilaçlara (duygudurum dengeleyici ve yeni kuşak antipsikotikler ve kombine kullanım) atfedilebilir. Çalışmalarda lityum kullanan bipolar hastaların bilişsel performanslarının kullanmayanlardan farklı olmadığı, antipsikotik kullanan hastaların bilişsel işlevlerde daha düşük performans gösterdiğine ilişkin bazı verilerin bulunduğu bildirilmiştir (158,166,167). Valproik asidin ılımlı dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir (158). Gualtieri ve ark.'nın (168) yaptığı bir araştırmada lityum, karbamazepin, okskarbazepin, valproat, lamotrijin ve topiramet kullanan bipolar tanılı hastaların bilişsel işlevleri karşılaştırılmış, okskarbazepin ve lamotrijinin en az, topiramet, valproat ve karbamazepinin en fazla bilişsel yan etkisi olduğu tespit edilmiştir. Lityumun da orta derecede bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bipolar bozuklukta çok sayıda hastalık dönemi yaşayan hastaların bilişsel bozukluk belirtilerinin daha şiddetli olduğunu gösteren bulguların olduğu bildirilmiştir (41). Kolur ve ark. (169), hastalık başlangıcı 5 yıldan kısa olan ve en çok 2 hastalık dönemi bulunan bir grupta, kontrol grubuna göre, yürütücü işlevler ve dikkati sürdürmede belirgin bozulma saptamışlardır. Nehra ve ark. (170) tek dönem ve çok dönem yaşayan ötimik bipolar hastalarda arasında bir fark bulmamışlardır. Birçok araştırmada, hastalık süresi uzunluğunun bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerdeki bozukluklarla ilişkili olduğu; ancak genel olarak hastalık başlangıç yaşının bilişsel bulgular üzerine etkisi olduğunu gösteren fazla kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (158). Bizim çalışmamızda bipolar hastaların klinik özelliklerinin nöropsikolojik testlere göre yapılan bağıntı analizlerinde; hastalık başlama yaşı,

hastalık süresi, manik dönem ve toplam dönem sayısı ile ilgili anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç, bipolar hasta grubunun uzun süredir düzenli poliklinik izlemi olan ilaç dışında destekleyici yaklaşımlar ve grup etkinliklerine katılımı olan vakalardan oluşmasıyla ilişkili olabilir.

Depresif dönem sayısı ile bipolar bozuklukta bilişsel bulgular arasında ilişki olduğunu söyleyen araştırmalara (158) benzer olarak çalışmamızda depresif dönem ile nöropsikolojik testler açısından farklılıklar tespit edildi. Depresif atak sayısı arttıkça stroop okuma süresinin arttığı gözlemlendi. Bu bulgulara göre bipolar bozuklukta bilişsel bozukluk belirtilerinin depresif dönem sayıları arttıkça muhtemelen daha da belirginleştiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi araştırma için alınan örneklem sayısının azlığı ve bu nedenle örneklemin temsil yeteneğinin düşük olmasıdır. Küçük örneklem boyutu analizin istatistiksel gücünü de azaltmaktadır; fakat bu daha önce yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında sık görülen bir durumdur. Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların ilaç kullanıyor olmasının MRS metabolit düzeyleri ve nöropsikolojik testleri etkileme olasılığı da araştırmanın diğer bir sınırlılığıdır. Düşük tesla değerli manyetik rezonans beyin görüntüleme teknik kullanımı ve unilateral alan değerlendirmeleri de çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Özellikle geniş örneklemlerle ilaçsız erişkin DEHB ve bipolar hasta gruplarının ve bu hasta gruplarında ilaç kullanımının uzunlamasına araştırmalarında, dikkat ve yürütücü işlevlerin daha spesifik nöropsikolojik testler ve daha büyük tesla değeri olan manyetik rezonans beyin görüntüleme teknikleriyle değerlendirilmesi, bu iki bozukluk arasındaki ilişkiyi anlamada önemli kanıtlar sunabilecektir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada bipolar bozukluk, DEHB ve sağlıklı kontrol grubunun dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve striatum bölgelerinde MRS metabolit değerleri ve bilişsel yetiler açısından karşılaştırılmıştır.

DLPFK'de gruplar arasında MRS metabolitleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anterior singulat kortekste bipolar bozukluk grubunda Myo-I düzeyleri DEHB'e göre daha düşük bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol ile DEHB arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Striatumda bipolar bozukluk grubunda NAA düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. DEHB ile bipolar bozukluk ve DEHB ile sağlıklı kontrol arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bipolar hastaların klinik özelliklerine göre yapılan H¹ MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizlerinde, toplam dönem sayısı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastalık başlangıç yaşı arttıkça DLPFK'deki Cho/Cr oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Hastalık süresi uzadıkça striatumdaki Cr düzeyleri anlamlı ölçüde düşük, striatumdaki Cho/Cr oranı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Depresif dönem sayısı arttıkça striatumdaki NAA/Cr oranı anlamlı ölçüde yüksek, manik dönem sayısı arttıkça DLPFK'deki Cr düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır.

Metil fenidat kullanmayan DEHB grubunda kullanan gruba göre DLPFK'deki Cho konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek, striatumda Myo-I konsantrasyonu ve Myo-I/Cr oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Bipolar hasta grubunda sayı dizisi testinin standart puana göre H¹ MRS metabolitleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar hasta grupları arasında H¹ MRS metabolitleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre striatumda NAA konsantrasyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Lityum kullanımı olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerine göre nöropsikolojik test performanslarının karşılaştırıldığı bağıntı analizinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca lityum kullanımıyla dönem sayıları açısından da anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Bipolar hastalar genel olarak stroop ve sayı dizisi testlerinde sağlıklı kontrol ve DEHB grubundan daha kötü performans göstermiştir, DEHB'li hastalar ise sağlıklı kontrol grubuyla benzer test performansı göstermiştir.

Bipolar hastalarda hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, manik dönem ve toplam atak sayısı ile nöropsikolojik testler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Depresif dönem sayısı arttıkça stroop okuma süresinin uzadığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Işık E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası, 2003: 467-509.
2. Ekinci S, Öncü B, Canat S. Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: Eş tanı ve işlevsellik. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2011; 12:185-191.
3. Hechtman L, McGough JJ. Dikkat Eksikliği Bozuklukları (Çev. Öner Ö, Aysev A.). Aydın H, Bozkurt A. (Editörler). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8.baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2007: 3183-3205.
4. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners K, Demler O. et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 2006; 163: 716-23.
5. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Wozniak J, Spencer T. Attention-deficit hyperactivity disorder bipolar disorder: a familial subtype? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 1378–1390.
6. Sachs GS, Baldassano CF, Truman CJ, Guille C. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early-and late-onset bipolar disorder. Am J Psychiatry 2000; 157: 466-468.
7. Geller B, Williams M, Zimmerman B. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. J Affect Disorder 1998; 51: 81–91.
8. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. Biol Psychiatry 1997; 41: 86-106.
9. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Mol Psychiatry 2005; 10: 105-116.

10. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attentiondeficit/ hyperactivity disorder. *Journal of American Academy of Children and Adolescent Psychiatry* 1997; 36: 374-383.
11. Tuğlu C, Öztürk Şahin Ö. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Nörobiyoloji, tanı sorunları ve klinik özellikler, *Current Approaches İn Psychiatry* 2010;2(1):75116.
12. Çakır S, Uçok A. Bilişsel bozukluk açısından şizofreni ve bipolar bozukluk; benzerlikler ve farklar, sistematik gözden geçirme, *Archives of Neuropsychiatry* 2010; 47: 150-7.
13. Monkul ES, Yıldız A, Soares JC. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamaları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 138-147.
14. Yıldız Yeşiloğlu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:969-95.
15. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, et al. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 2):355-65.
16. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Nobel Kitabevi, 2008: 337-427.
17. Yazıcı MO. Duygudurum bozuklukları: Kavram ve Tarihçe. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(29):1-4.
18. Işık E. Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: Golden Print Matbaası, 2008:155-171.

19. Doğan O. Psikiyatrik Epidemiyoloji. Sivas: Esform Ofset, 2011:253-267.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Çeviri Editörleri; Aydın H, Bozkurt A. 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1559-1718.
21. Vahip S. Bipolar Depresyon. Klinik Psikiyatri 2004;41-44.
22. Weissman NM, Bland RC, Canino GJ. Cross- national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA, 1996; 276: 293- 299.
23. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basın Yayın 2007:265-278.
24. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Çeviri editörü: Oral T. İstanbul: Sigma Publishing, 2007: 235-247.
25. Özcan S, Abay E. Bipolar bozukluğun genetiği. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5: 163-178.
26. Vawter MP, Fred VJ, Kleinman J. Neuropathathology of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000; 48: 486-504.
27. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2002; 52: 93-100.
28. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ et al. Increased gray matter volume lithium-treated bipolar disorder patients. Neurosci Lett 2002; 329:243-245.
29. Monkul S. Özerdem A. Bipolar Bozuklukta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları. Türk Psikiyatri Dergisi 2003;14(3):225-232.

30. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386:824-827.
31. Culha AF, Ozdel O, Yuksel D, Karadag F, Kırac S, Kalkan ON, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 144-151.
32. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weis KL, Pan H, Strakowski SM. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2004; 6:197-203.
33. Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adelsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47: 475–481.
34. Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, et al. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 2003;53:906–913.
35. Blasi G, Bertolino A, Brudaglio F, Sciota D, Altamura M, Antonucci N, et al. Hippocampal neurochemical pathology in patients at first episode of affective psychosis: a proton MRS imaging study. *Psychiatry Res* 2004;131:95-105.
36. Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R, Schuff N. Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;106: 35-45.
37. Frederick K, Goodwin S, Ghaemi N. The course of bipolar disorder and the nature of agitated depression. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 2077–2079.

38. Solomon D, Leon A, Endicott J, Coryell W, Keller M, Pasternak M. Unipolar mania over the course of a 20 year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2049–2051.
39. Kaya E, Aydemir Ö, Selçuk D. Remisyondaki iki uçlu hastalarda kalıntı duygudurum belirtilerinin bilişsel ve toplumsal işlevsellik üzerine etkileri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009;10:124-130.
40. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7: 216–235.
41. Bearden, CE, Hoffman, KM, Cannon, TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001;3:106-150.
42. Robinson, LJ, Ferrier, IN. Evolution of cognitive impairments in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006 a; 8: 103-116.
43. Clark L, Goodwin GM. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 61-68.
44. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114-125.
45. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC, Nicol Ferrier I, Young AH. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord*, 2006;8: 85-90.
46. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20.

47. Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 110-116.
48. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB, et al. A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006 b;93(1-3): 105-115.
49. Quraishi, S, Frangou, S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226.
50. Amerikan Psikiyatri Birliği:Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, 4 Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM –IV-TR), (çev. ed Köroğlu E.) Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007:116-130.
51. Schachar RJ: Hyperkinetic Syndrome: historical development of the concept. *The Overactive Child*. Taylor EA (ed). Spastics International Medical Publications, 1986; 19-41.
52. Thorley G. Hyperkinetic syndrome of child, clinical characteristics. *Br J Psychiatry* 1944;144: 16-34.
53. Still GF. Some abnormal physical conditions in children. *Lancet* 1902; 1: 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
54. Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *What the Science Says*. 1st ed. Newyork, London: The Guilford Press, 2008:1-467.
55. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basın Yayın 2007:820-837.

56. Fayyad J, DeGraaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K. et al. Cross-National Prevalence And Correlates Of Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *British Journal of Psychiatry* 2007;190:402-9.
57. Özdemiroğlu FA, Yargıç İ, Oflaz S. Genel psikiyatri polikliniğinde erişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sıklığı ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğua eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar. *Nöropsikiyatri arşivi dergisi* 2011;48:119-24.
58. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender Effects on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults, Revisited. *Biol Psychiatry* 2004;55:692–700.
59. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73: 211-221.
60. Ercan ES. Dikkat Eksikligi Hiperaktivite Bozuklugu. İstanbul: Mega Basım 2008:87-105.
61. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji. Ankara: Tuna Matbaacılık 2010: 41-88.
62. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Ding YS, Gatley SJ. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(6):557-66.
63. Rohde LA, Halpern R. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal de Pediatria* 2004; 80:61-70.
64. Curran S, Taylor EA. Attention deficit hyperactivity disorder: biological causes and treatment, review. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13: 397-402.

65. Akgün G.M, Tufan A. E, Yurteri N. Erdoğan A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun, genetik boyutu psikiyatride güncel yaklaşımlar. *Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3(1):15-48.
66. Faraone S, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 951-958.
67. Öncü B, Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:111-119.
68. Comings DE, Comings BE, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266: 1793-1800.
69. Bekaroglu M, Aslan Y, Gedik Y, Deger O, Mocan H, Erduran E, Karahan C. Relationships between serum free fatty acids and zinc, and attention deficit hyperactivity disorder: A research note. *J. Child Psychol. Psychiat* 1996;37(2): 225–227.
70. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M, Clinical Characteristics and Serum Essential Fatty Acids Levels Hyperactive Children. *Clinical Pediatrics*. 1987;26(8):406–411.
71. Koziellec T, Starobrat HB, Kotkowiak L. Deficiency of certain trace elements in children with hiperactivity. *Psychiatry pol* 1994; 28: 345-353.
72. Zapitelli U, Pinto M, Grizenko N. Pre-, peri- and postnatal trauma in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 542- 548.
73. Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorders. In: HI Kaplan, BJ Sadock, Baltimore editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6. Baskı, Williams and Wilkins, 1995: 2295-2310.

74. Biderman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E et al. Family environment risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 464-470.
75. Güney E, Şenol S, Şener Ş Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Nörogörüntüleme Yöntemleri, *Klinik Psikiyatri* 2008;11:84-94.
76. Erdoğan E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda frontal ve parietal bölge disfonksiyonları. *Klinik Psikiyatri* 2002; 5: 145-150.
77. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry* 2006;60:1071-80.
78. Öç ÖY, Ağaoğlu B, Berk F, Komsuoğlu S, Coşkun A, Karakaya I. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Beyin Kan Akımı ve Elektriksel Beyin Aktivasyonunun Değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri* 2008;11:53-60.
79. Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho CS, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252(5):219-243.
80. Elliott H. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a guide for the primary care physician. *South Med J.* 2002; 95: 736-742.
81. Adler LA. Clinical presentations of adult patients with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 8-11.
82. Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with DEHB. An overview. *Ann N-Y Acad Sci* 2001; 931:1-16.

83. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Nobel Kitabevi, 2008: 779-783.
84. Torun NY, Özşahin A, Sütçigil L. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Yetişkinlikteki Yansımaları. Klinik Psikiyatri 2009;12:43-50.
85. Clarke S, Kohn HMR. Attention deficit disorder: not just for children. Internal Medicine Journal 2005;35:721-5.
86. Wasserstein J. Diagnostic Issues for Adolescents and Adults With ADHD. JCLP 2005;61(5):535-47.
87. Yapıcıoğlu B, Kavakcı Ö, Güler As, Semiz M, Doğan O. Sivas il merkezinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı ve eşlik eden eksen-I, eksen-II tanıları. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2011; 12:177-184.
88. Alyanak FÖ, Yargıç İ, Oflaz S. Genel Psikiyatri Polikliniğinde Erişkin Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Sıklığı Ve Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğuna Eşlik Eden Diğer Psikiyatrik Bozukluklar. Archives Of Neuropsychiatry 2011; 48: 119-24.
89. Tuğlu C. Bipolar bozukluk ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu arasındaki ilişki. Duygudurum Dizisi 2001;5:247-251.
90. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E. Young Adult Outcome Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Controlled 10-Year Follow-Up Study. Psychological Medicine 2006;36:167-79.
91. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006;256:26-31.

92. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;11:712-8.
93. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B. Subtype differences in adults with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *European Psychiatry* 2008;23:142-9.
94. Sevinç E, Şengül C, Çakaloz B, Herken H. Psikiyatri polikliniğinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konan hastalarda eş tanı, *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47: 139-43.
95. Öncü B, Ölmez Ş. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan erişkinlerde nöropsikolojik bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 41-46.
96. Woods SP, Lovejoy DW, Ball JD. Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies. *Clin Neuropsychol* 2002; 16: 12-34.
97. Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic assesment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatr Clin N Am* 2005; 28: 567-580.
98. Wilens TE, Biederman J, Wozniak J, Gunawardene S, Wong J, Monuteaux M. Can adults with attention-deficit/hyperactivity disorder be distinguished from those with comorbid bipolar disorder? Findings form a sample of clinically referred adults. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1-8.
99. Biederman J, Faraone S, Mick E, Wozniak J, Chen L, Ouellette C et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 997-1008.

100. Akdemir D, Gökler B. Bipolar duygudurum bozukluğu olan anne babaların çocuklarında psikopatoloji. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 133-140.
101. Zepf FD. Attention deficit-hyperactivity disorder and early-onset bipolar disorder: two facets of one entity? *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11:63-72.
102. Hegerl U, Himmerich H, Engmann B ve Hensch T, Mani ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: ortak belirtiler, ortak patofizyoloji ve ortak tedavi? *Current Opinion İn Psychiatry Turkish Edition* 2010; 6:31-38.
103. Serene JA, Ashtari M, Szeszko PR, Kumra S. Neuroimaging studies of children with serious emotional disturbances: a selective review. *Can J Psychiatry* 2007; 52:135-145.
104. Yang P, Wang PN, Chuang KH, et al. Absence of gender effect on children with attention-deficit/hyperactivity disorder as assessed by optimized voxelbased morphometry. *Psychiatry Res* 2008; 164:245-253.
105. Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord* 2006; 8:710-720.
106. Pavuluri MN, Passarotti A. Neural bases of emotional processing in pediatric bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:1381-1387.
107. Adler CM, DelBello MP, Mills NP. Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. *Bipolar Disord* 2005; 7: 577–588.

108. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
109. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-296.
110. Williams BW. A Structered interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Archais General Psychiatry*; 1978; 45:742-7.
111. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
112. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scala for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
113. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.
114. Turgay A. DSM-IV'e dayalı erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanı ve değerlendirme envanteri (yayınlanmamış ölçek) integratif terapi enstitüsü, Kanada,1995.
115. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç Ş. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite ölçeğinin (Adult ADD/ ADHD DSM IV based diagnostic screening and rating Scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenilirlik ve norm çalışması. *Türkiye'de Psikiyatri* 2006; 8: 98-107.
116. Stroop JR. The basis of ligons theory. *American J of Psychology* 1935; 47: 499-504.

117. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 1935; 18: 643-662.
118. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlilik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2: 75-88.
119. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi* 1999;4:132-152.
120. MacLeod CM. Half a century of research on the stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin* 1991; 109: 162-203.
121. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. İstanbul: Ufuk Matbaası, 1996: 43-70.
122. Wechsler D. *The Wechsler Memory Scale - Revised* (Psychological corporation). New York: Harcourt, Brace, Jovanovich. 1987.
123. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press, 1995.
124. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002;4: 357-365.
125. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P-R, Mallet J-J, Sappey-Mariner D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 119-127.

126. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1467-1473.
127. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;15;61(12):1361-9.
128. Chang KD, Adleman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:1059–65.
129. Castillo M, Kwock L, Courvoisie H, Hooper SR. Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *Am J Neuroradiol* 2000;21:832–838.
130. Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2005;86:61–7.
131. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000;48: 1-8.
132. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-neurotrophic factor and activates Trk B in rodent cortical neurons: an essential step of protection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002; 43:1173-1179.

133. Hesslinger B, Thiel T, Tebartz van Elst L, Hennig J, Ebert D. Attention deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 2001;304:117-119.
134. Yeo RA, Hill DE, Campbell RA, Vigil J, Petropoulos H, Hart B, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:303-310.
135. Wiguna T, Guerrero AP, Wibisono S, Sastroasmoro S. Effect of 12-Week Administration of 20-mg Long-Acting Methylphenidate on Glu/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr, and ml/Cr Ratios in the Prefrontal Cortices of School-Age Children in Indonesia: A Study Using 1H Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). *Clin Neuropharmacol.* 2012 Feb 7.
136. Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B. Lower concentration of Nacetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:873–82.
137. Amaral JA, Tamada RS, Issler CK, Caetano SC, Cerri GG, de Castro CC, Lafer B. A 1HMRS study of the anterior cingulate gyrus in euthymic bipolar patients. *Hum Psychopharmacol.* 2006;21:215-20.
138. Perlov E, Philipson A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B, et al. Reduced cingulate glutamate/glutamineto- creatine ratios in adult patients with attention deficit/ hyperactivity disorder, a magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 2007;41:934-941.
139. Colla M, Ende G, Alm B, Deuschle M, Heuser I, Kronenberg G. Cognitive MR spectroscopy of anterior cingulate cortex in ADHD: Elevated choline signal correlates with slowed hit reaction times. *J Psychiatr Res* 2008;42(7):587-595.

140. Kato T, Hamakawa H, Shioiri T, Murashita J, Takahashi Y, Takahashi S, et al. Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in the basal ganglia in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1996;21:248–54.
141. Ohara K, Isoda H, Suzuki Y, Takehara Y, Ochiai M, Takeda H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the lenticular nuclei in bipolar I affective disorder. *Psychiatry Res* 1998;84:55–60.
142. Glitz DA, Manji HK, Moore GJ Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 2002; 7: 269-280.
143. Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:11-17.
144. Jin Z, Zang YF, Zeng YW, Zhang L, Wang YF. Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2001;315:45-48.
145. Sun L, Jin Z, Zang YF, Zeng YW, Liu G, Li Y, et al. Differences between attention-deficit disorder with and without hyperactivity: A ¹H magnetic resonance spectroscopy study. *Brain Dev* 2005; 27:340-344.
146. Senaratne R, Milne AM, MacQueen GM, Hall G. Increased cholinecontaining compounds in the orbitofrontal cortex and hippocampus in euthymic patients with bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2009; 172: 205-209.
147. Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248: 53-58.

148. Shahana N, Delbello M, Chu WJ, Jarvis K, Fleck D, Welge J, Strakowski S, Adler C. Neurochemical alteration in the caudate: implications for the pathophysiology of bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 30;193(2):107-12. Epub 2011 Jun 16.
149. Yıldız A, Tunca Z. Duygudurum düzenleyici iki ilaç lityum ve valproatın etki mekanizmalarına ilişkin bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12: 147-155.
150. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myo-inositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Res* 2000; 880: 84-91.
151. Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. Chronic treatment with both lithium and sodium valproate may normalize phosphoinositol cycle activity in bipolar patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002;17:321-7.
152. Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Bevacqua JS, et al. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myoinositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999;156:1902-1908.
153. Moore GJ, Galloway MP. Magnetic resonance spectroscopy: neurochemistry and treatment effects in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 2002;36: 5-23.
154. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, Frederick BdeB, Villafuerte RA, et al. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord* 2000;2:207-16.

155. Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, et al. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 359-369.
156. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA. Effects of age, medication, and illness duration on the Nacetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;41:389–395.
157. Emül HM, Geçici Ö, Haktanır A. Şizofrenide açıklama modelleri ve proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:195-206.
158. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 81-93.
159. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 32-40.
160. Karakaş S, Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma Ve Geliştirme Çalışmaları, Dizayn Ofset, Ankara 2004;20-22.
161. Biederman J, Petty C, Fried R, Fontanella J, Doyle AE, Seidman LJ, Faraone SV. Impact of psychometrically defined deficits of executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1730-1738.
162. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral EM, Moss M, Sweeney JA. Impact of neurocognitive function on academic difficulties in pediatric bipolar disorder: A clinical translation. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 951-956.

163. Rucklidge J. Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 921–928.
164. Tüysüzoğulları H. Ötimik bipolar hastalarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu eştanısı: Klinik, silik nörolojik ve nöropsikolojik özelliklerinin karşılaştırılması. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Denizli, 2008.
165. Kılıç BG. Neuropsychology of attention deficit hyperactivity disorder: relevant theories and empirical studies. *Turk Psikiyatri Derg* 2005; 16: 113-123.
166. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180: 313-319.
167. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560-569.
168. Gualtieri CT, Johnson LG Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med* 2006; 8: 46.
169. Kolar US, Reddy YCJ, John P. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2006;189: 453-458.
170. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord*, 2006; 93: 185-192.

EKLER

HASTA KAYIT FORMU

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Doğum yeri:

Medeni Durum: **Çocuk sayısı:**

Eğitim Düzeyi:

Meslek:

Çalışabilirlik

1. Çalışıyor /öğrenci 2.Emekli 3. EH 4. işsiz 5. Çalışmıyor.

Yaşadığı yer: 1.Kent 2.İlçe 3.Kasaba 4. Köy

Sosyal güvence:

Birlikte yaşadığı kişiler:

Kardeş sayısı:

Soygeçmiş:

Özgeçmiş, Psikiyatrik öykü:

İntihar öyküsü:

Travma öyküsü:

Alkol- madde kullanımı(sigara dahil):

Tanı:

Diğer SCID I tanıları:

Kullandığı ilaçlar:

Hastalığının başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Manik dönem sayısı, depresif dönem sayısı, toplam dönem sayısı:

Young Mani Puanı:

Hamilton Depresyon Puanı:

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0= Yok.
1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşıyor.
2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0= Yok.
1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.
4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0= Yok.
1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.
4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0= Sorun yok.
1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.
4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyon yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.
4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
1= Subjektif gerilim ve irritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4= Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

(Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağz kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.)

- 0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

- 0= Yok.
1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşviğiyle yiyor. Karında şişkinlik.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0= Yok.
1= Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HİPOKONDRIASİS

- 0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanrsal düzeyde değildir, ikna edilebilir.
4= Hipokondriak düşünceler sanrsal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirilmesi yapın).

A. Anamneze göre değerlendirirken:

- 0= Kilo kaybı yok.
1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personeline yapılan).

Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.

- 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1= Hastalığının farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1-Yükselmış Duygudurum

0. Yok
1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmış; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2- Hareket ve enerji artışı

0. Yok
1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3-Cinsel ilgi

0. Artma yok
1. Hafif yada olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
5. Hastalara, tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem

4-Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5-İrritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan irritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke ve kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca, işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6-Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. Durdurulamayan, sürekli konuşma

7-Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir, düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönlenebilme, sık sık konu değiştirme, düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik, takibinde zorluk, uyaklı konuşma, ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8-Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler, aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler, alınma fikirleri
8. Sanrılar, varsanılar

9-Yıkıcı-Saldırgan davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdite varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağılıyor, görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10-Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınık; süslü, tuhaf giysiler

11-İçgörü

0. İçgürüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlardaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

ERİŞKİN DEB/DEHB TANI VE DEĞERLENDİRME ENVANTERİ (TURGAY, 1995)

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyun ve şuanki durumunuzu en iyi ifade eden rakamı işaretleyin.

1.BÖLÜM Dikkat Eksikliği Bölümü Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Ayrıntılara dikkat etmekte zorluk ya da okul, iş ve diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapma	0	1	2	3
2. Dikkat gerektiren görevler ya da işlerde dikkati sürdürme güçlüğü	0	1	2	3
3. Birisiyle yüzyüze konuşurken dinlemede güçlük çekme	0	1	2	3
4. Okul ödevlerini ya da iş yerinde verilen görevleri bitirmekte zorlanma, verilen yönergeleri izlemekte zorluk çekme (yönergeleri anlama güçlüğüne ya da inatlaşmaya bağlı değildir)	0	1	2	3
5. Görevleri ve etkinlikleri düzenleme/ organize etme güçlüğü	0	1	2	3
6. Uzun zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınma, bu işlerden hoşlanmama ya da bu işlere karşı isteksizlik	0	1	2	3
7. Görev ve etkinlikler için gereken eşyaları kaybetme (örneğin: oyuncak, okul ödevleri, kalem, kitap ya da araç gereç)	0	1	2	3
8. Dikkatin kolayca dağılması	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkanlık	0	1	2	3
Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm				
1.bölümde karşılanan kriter sayısı:				
1. bölümden elde edilen DEHB puanı:				
2. BÖLÜM				
Aşırı hareketlilik /Dürtüsellik Bölümü				
a) Aşırı hareketlilik				
Sorun				
Sorunun şiddeti ve sıklığı				
1. El ve ayakların kıpır kıpır olması, oturduğu yerde duramama	0	1	2	3
2. Oturulması gereken durumlarda yerinden kalkma	0	1	2	3
3. Koşuşturup durma ya da huzursuzluk hissi	0	1	2	3
4. Boş zaman faaliyetlerini sessizce yapmakta güçlük	0	1	2	3
5. Sürekli hareket halinde olma ya da sanki motor takılıymış gibi hareket etme	0	1	2	3
6. Çok konuşma	0	1	2	3
b) Dürtüsellik				
7. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verme	0	1	2	3
8. Sıra beklemekte zorluk çekme	0	1	2	3
9. Başkalarının işine karışma ya da konuşmalarını bölme	0	1	2	3

Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm

2.bölümde karşılanan kriter sayısı:

2. bölümden elde edilen DEHB puanı (Aşırı hareketlilik/dürtüsellik):

1. ve 2.bölümlerde karşılanan kriter sayısı:

1.ve 2.bölümlerde elde edilen toplam DEHB puanı:

3. BÖLÜM					
DEB/DEHB ile ilişkili özellikler					
Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı				
1. Hedeflerine ulaşamama ve başarısızlık hissi	0	1	2	3	
2. Başlanan bir işi bitirememeye ya da işe başlama güçlüğü	0	1	2	3	
3. Aynı anda pek çok işle/projeyle uğraşma; bu işleri takipte ve tamamlamakta güçlük	0	1	2	3	
4. Zamanı ve yeri uygun olmasa da aklına geleni o anda söyleme eğilimi	0	1	2	3	
5. Sık sık büyük heyecanlar peşinde koşma	0	1	2	3	
6. Sıkılmaya tahammül edememe	0	1	2	3	
7. Önceden belirlenmiş yolları izlemekte zorluk, "uygun" prosedürü izleyememe	0	1	2	3	
8. Sabırsızlık: engellenme eşiğinin düşük olması	0	1	2	3	
9. Dürtüsellik: düşünmeden hareket etme	0	1	2	3	
10. Güvensizlik hissi	0	1	2	3	
11. Duygu durumunda sık görülen oynamalar	0	1	2	3	
12. Sinirlilik	0	1	2	3	
13. Düşük benlik değeri	0	1	2	3	
14. Parmaklarla tempo tutma, ayak sallama ya da ayak vurma	0	1	2	3	
15. Sık sık iş değiştirme	0	1	2	3	
16. Strese karşı aşırı duyarlılık, intolerans	0	1	2	3	
17. Zamanı ayarlamakta güçlük	0	1	2	3	
18. Unutkanlık	0	1	2	3	
19. Sözel saldırganlık	0	1	2	3	
Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı				
20. Fiziksel saldırganlık	0	1	2	3	
21. Alkol kullanımı	0	1	2	3	
22. Madde kullanımı	0	1	2	3	
23. Yasal güçlük ve sorunlar	0	1	2	3	
24. Çökkünlük (depresyon)	0	1	2	3	
25. Kendine zarar verecek davranışlarda bulunma	0	1	2	3	
26. Sebepsiz yere sinirli ve gergin olma (kaygı)	0	1	2	3	
27. İşinden zevk alamama	0	1	2	3	
28. Hayal kırıklığı ve cesaretsizlik hissi	0	1	2	3	
29. Uzun süren mutsuzluk hali	0	1	2	3	
30. Potansiyelinize ulaşamama	0	1	2	3	

Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm:

3.bölümde karşılanan kriter sayısı:

3. bölümden elde edilen DEHB puanı (Aşırı hareketlilik/dürtüsellik):

1. ve 2.bölümlerde karşılanan kriter sayısı+ 3. bölümdeki pozitif semptom sayısı:

1., 2.ve 3. bölümlerden elde edilen toplam DEHB puanı: