

Bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarında zihin kuramı ve yürütücü işlevler

Theory of mind and executive functions in bipolar disorder patients and their first-degree relatives

Taçlan Duman¹, Figen Ateşçi², Osman Zülkif Topak³, İbrahim Şendur⁴, Selim Tümkaya², Osman Özdel²

¹Uzm. Dr., Tavas Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Denizli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-9957-3586>

²Prof. Dr., ³Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D., Denizli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-6681-6350>-<https://orcid.org/0000-0002-1604-2243>-<https://orcid.org/0000-0002-0474-4467>-<https://orcid.org/0000-0002-6153-6744>

⁴Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Denizli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-8467-267X>

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarında zihin kuramı becerileri ve yürütücü işlevlerinde bozulma olup olmadığı ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya DSM-IV'e göre tanı konmuş 30 Ötimik Bipolar I bozukluklu hasta, bu hastaların birinci derece yakınları ve 30 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Ölçeği, Wechsler Erişkinler İçin Zeka Testi uygulanmış; yürütücü işlevleri ve dikkati değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi A ve B, Sayı Dizisi Testi; zihin kuramı yeteneklerini değerlendirmek için ise Gözler Testi, İmayı Anlama Testi ve Pot Kırmayı Farketme Testi uygulanmıştır. **Bulgular:** Gruplar arasında zihin kuramı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ancak toplam zihin kuramı puanlarının bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol grubu sırasını izlediği görülmüştür. Dikkat ve Yürütücü işlevlerde ise hasta grubunun İz Sürme Testi-A ve Sayı Dizileri Testi ters sayı puanlarında anlamlı düşüklük görülmüştür. Zihin kuramı ile yürütücü işlevler arasında korelasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca hastalık yükü arttıkça bilişsel işlevlerin ve zihin kuramının kötüleştiği görülmüştür. **Sonuç:** Bu çalışmada, bipolar hastalarının ve yakınlarının zihin kuramı açısından anlamlı kayıplar yaşamadığı; ancak bipolar hastalarda özellikle dikkat ve psikomotor hızda azalma, sözel çalışan bellek alanında bozulmalar olduğu; zihin kuramının yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar Bozukluk, Zihin Kuramı, Yürütücü İşlevler

SUMMARY

Objective: In this study it is aimed to compare the theory of mind skills and executive functions in bipolar disorder patients and their first degree relatives with controls, and to demonstrate the relationship between executive functions and theory of mind. **Method:** 30 patients with euthymic bipolar I disorder, their first degree relatives, and 30 healthy controls were included in the study. Sociodemographic data form, Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Wechsler Adults Intelligence Test were applied to all participants; Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Trail Making Test A and B, and Digit Span Test were applied to evaluate the executive functions; Reading the Mind in the Eyes Test, Hinting Task and Faux Pas Test were applied to evaluate the theory of mind skills. **Results:** There was not any significant difference between the groups in terms of theory of mind, although total scores were seen from bad to good in bipolar patients, first degree relatives and controls respectively. Patient group had significantly lower performance in Trail Making Test A, and DigitSpan Test inverse number scores. As the severity of disease increased, cognitive functions and the theory of mind were seen to be worsened. The theory of mind was related to executive functions. **Discussion:** In conclusion, we did not find significant losses in terms of theory of mind in bipolar patients and their first degree relatives. But bipolar patients had a deficiency in attention, psychomotor speed and verbal working memory; and theory of mind was related to executive functions.

Keywords: Bipolar Disorder, Theory of Mind, Executive Functions

(Klinik Psikiyatri Dergisi 2019;22:396-407)

DOI: 10.5505/kpd.2019.78942

GİRİŞ

Bipolar Bozukluk (BB), yineleme ve iyileşmelerle seyreden, ciddi yeti yitimine sebep olan kronik bir hastalıktır. Ayrıca yüksek morbidite ve özkıym riski nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (1,2). Etiyolojisinde polimorfik ve multifaktöriyel geçişli genetik yatkınlığın olduğu ve ailelerde görülme riskinin genel toplumdan 8-18 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (3). BB olan ailelerdeki artan bu hastalık riski, bilim insanlarını endofenotip arayışına itmiştir. Bu alanlardan bir tanesi de bilişsel fonksiyonlardır.

Yapılan çalışmalarda BB olan hastalar ve yakınlarında çeşitli bilişsel bozukluklar olduğu görülmüştür (4,5). Her ne kadar literatürde hasta yakınları ile kontroller arasında anlamlı fark saptamayan çalışmalar olsa da (6); BB olan hastalar ve yakınları arasında özellikle yanıt inhibisyonu ve planlama gibi yürütücü işlevler, sözel öğrenme, sözel bellek ve sözel çalışan bellek açısından benzerlik olduğu, bu işlev bozukluklarının BB için endofenotip adayı olabileceğini öne süren metaanaliz çalışmaları mevcuttur (7). Ayrıca güncel veriler mevcut bilişsel bozuklukların yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerini de ortaya koymuş, konunun önemine tekrar vurgu yapmıştır (8,9). Bu nedenle bipolar bozuklukta bilişsel bozukluklar konusu güncelliğini korumaya devam edecektir ve bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Zihin kuramı (ZK), kişinin kendi ve diğerlerinin zihinsel durumları hakkında çıkarsama yapabilme, düşüncelerini, duygularını, davranışlarını, niyetlerini anlama ve tahmin etme, zihinsel olarak bunları temsil edebilme yeteneğini ifade eder (10). Bu yetenek sayesinde kişi, diğer insanların zihinsel durumlarını yüz ifadesi, beden duruşu, sesin tonu gibi özellikleri kullanma yoluyla algılayarak onlara zihinsel durumlar yükler (11). BB olan hastalarda ZK ile ilgili bozulmalar gösterilmiştir (12). Sonraki yıllarda çalışmalar bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabaları üzerine yoğunlaşmıştır (13). BB hastaların akrabalarında ZK ve yüzde duygu tanıma üzerine yapılan 16 çalışmayı içeren bir metaanaliz çalışmasında hastaların birinci derece akrabalarında ZK ve yüzde duygu tanıma gibi

sosyal bilişsel yeteneklerde azalma olduğu ortaya konmuştur (14). Ayrıca BB hastalarında remisyonda dahi ZK becerileri ve yaşam kalitesi arasında da ilişkiyi gösteren çalışmalar yapılmıştır (15). Bununla birlikte BB hastalarında bilişsel işlevler ve iç görüyle ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar da vardır (16). Bilişsel işlevlerde, özellikle de yürütücü işlevlerde bozulmanın da ZK düzeylerini etkileyeceği düşünülebilir. Çalışmamızda yürütücü işlevlerde bozulma ile ZK arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının tespitinin günlük yaşamda ve iş hayatında bipolar bozukluğu olan hastalarda önemli olabileceği düşünülmüştür. Bilişsel işlevleri geliştirmeye yönelik yapılacak girişimler kişide ZK becerilerini gelişmesine, dolayısı ile yaşam kalitesi açısından olumlu etkilerin ortaya çıkmasına yardımcı olabilir.

Genetik bir hastalığı olan bir ailenin hem hastalığı olan üyelerinde, hem de yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış aile üyelerinde ortak bazı özelliklerin olabileceği vurgulanmaktadır. Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak, açık klinik görünüme yol açmayan bu özelliklere endofenotip (Nörofizyolojik ve Nörokognitif Genetik Belirleyici) denmektedir (17,18). Özgül olmayan ve daha geniş bir hastalık yelpazesi ile ilişkili gibi görünen endofenotip adayı saptamak için nörokognitif, nörofizyolojik, gelişimsel ve metabolik alanlarda yapılan çalışmalar hastalığın erken teşhisinde ve tedavisinde yararlı olabilir.

Bipolar bozukluğu olan hastalar ve birinci derece yakınlarında ZK ve yürütücü işlevlerin (Yİ) birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya taramalarımızda rastlamadık. Bu çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalar, birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerin zihin kuramı ile yürütücü işlevlerinin saptanması ve aralarındaki ilişkinin araştırılarak zihin kuramının endofenotip adayı olup olamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'nde takip ve tedavi gören, DSM-IV'e göre bipolar I bozukluk tanısı alan, en az 8 haftadır ötimik olan (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ≤ 8 , Young Mani Derecelendirme

Ölçeği (YMDÖ)≤6) 30 hasta; hastalıktan etkilenmemiş 30 birinci derece hasta yakını (anne baba ya da kardeş); ve çalışma grupları ile yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden benzer, ailesinde bipolar öyküsü olmayan, herhangi bir fiziksel ya da ruhsal hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma ölçütleri; 18-60 yaş arası olma, WAIS-R testinden 70'in üzerinde puan alma, en az ilkokul mezunu olma, alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığına sahip olmama, bilişsel işlevleri etkileyebilecek merkezi sinir sistemi hastalıkları ya da kafa travması öyküsü olmama, son 6 ay içinde elektrokonvülfiz tedavi (EKT) yapılmamış olma, test uygulamalarını engelleyecek derecede görme bozukluğu veya işitme kaybı olmama olarak belirlenmiştir. Ek psikiyatrik hastalığı olanlar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmamız için Hastane Etik Kurulu'ndan 06.03.2013 tarih ve 2013/48 sayılı Etik Kurul Onayı alınmıştır.

Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu doldurulmuş, hasta grubuna DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) (19,20) ile HDDÖ (21,22) ve YMDÖ (23,24) uygulanmıştır. Katılımcılara Wechsler Erişkinler İçin Zeka Testi (WAIS-R) (25) uygulanmış ve testten 70'in altında puan alanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmamızda özellikle hastaların günlük yaşamında ve iş hayatlarında işlevselliklerini etkileyebilen yürütücü işlevleri ve dikkati değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi, İz Sürme Testi A ve B (IST-A, IST-B), Sayı Dizisi Testi (SDT); ZK yeteneklerini değerlendirmek için de Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT), İmayı Anlama Testi (İAT), Pot Kırmayı Fark Etme Testi (PKF) uygulanmıştır. Ölçekler araştırmacılar tarafından bir psikiyatrist, testler ise bir psikolog tarafından uygulanmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): WKET, zihinsel esneklik, soyut düşünme, hedefe yönelik hareketi planlama ve çevresel değişimlere göre yanıtı değiştirebilme gibi Yİ değerlendirebilmek amacıyla 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiş, Heaton ve ark. tarafından son şekli verilmiştir (26). Test aynı zamanda strateji oluşturma ve iptal etme

yeteneğiyle bilişsel esneklik gibi frontal lob işlevlerini değerlendirir. Testin ülkemizde standardizasyon çalışması yapılmıştır (27).

Stroop Testi: İlk olarak Stroop (28) tarafından geliştirilen test, bozucu bir etki altında iken kişinin alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ve seçici dikkati ölçmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (29). Bu çalışmada Stroop testi Dodrill formu kullanılmıştır.

İz Sürme Testi A ve B (Trail Making Test): Reitan (30) tarafından geliştirilen bu test, görsel arama, tarama, işlem hızı, zihinsel esneklik ve Yİ ile ilgili bilgi vermektedir. Türkçe standardizasyonu Cangöz ve ark. (31) tarafından yapılmıştır. Testin A bölümünde, katılımcıdan düzensiz olarak yerleştirilmiş ve 1'den 25'e kadar numaralandırılmış daireleri bir çizgiyle birleştirmesi istenir. B bölümünde ise, 1'den 13'e kadar olan sayılar ve A'dan İ'ye kadar olan harfler karışık olarak yerleştirilerek, katılımcıdan daireleri bir sayı bir harf olacak şekilde birleştirmesi istenir. Her bölüm için elde edilen süreler hesaplanmakta ve B bölümü süresinden A bölümünün süresinin çıkarılmasıyla (B-A) çalışma belleği hakkında bilgi alınmaktadır.

Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test): WAIS-R'in bir alt ölçeği olan bu test global bir dikkat ölçeğidir (32,33). Ülkemizde standardizasyon çalışması yapılmıştır (27). Düz sayı sayımı, kişinin kendisine söylenen karmaşık sayıları aklında tutup tekrar edebildiğine dayanır ki bu basit dikkati değerlendirmeye yarar. Ters sayı sayımı ise, kişinin kendisine söylenen karmaşık sayıları, geriye doğru tekrarlayabilmesine dayanır ki bu da zihinsel iz sürme gerektirdiğinden karmaşık dikkati değerlendirmeye yarar. Normal olarak, bir insanda düz ve ters sayı uzamı arasındaki fark 1'dir. Eğer ters sayı sayımı daha fazla azalmışsa, dikkat kontrolüyle ilgili bir sorun olduğu düşünülebilir.

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading the Mind in the Eyes Test): Baron-Cohen ve arkadaşları (34) tarafından duygu tanıma yetisini değerlendirme amacıyla geliştirilen bu test, kişilerin sadece göz kısmını içeren 36 adet fotoğraftan oluşmaktadır.

Denekten verilen 4 seçenekten resimdeki kişinin zihinsel durumunu en iyi tarif eden seçeneği belirlemesi istenir. Seçenekler kompleks emosyonlar veya niyetler üzerinden kurgulandığından test, emosyon tanıma değil ZK yeteneğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 4 madde iç tutarlılığı düşük bulunduğu için orijinal araştırma ekibinin de onayı ile testten çıkarıldığından Türkçe form 32 maddeden oluşmaktadır (10).

İmayı Anlama Testi (Hinting Task): Corcoran ve arkadaşları (35) tarafından geliştirilen bu test, dolaylı olarak söylenmiş sözel ifadelerin altında yatan gerçek niyetleri anlayabilme becerisini test eder. Testin orijinal versiyonunda 2 kişi arasında iletişimi anlatan ve birinin diğerine bir imada bulunması ile sonlanan 10 kısa öykü bulunmaktadır. Katılımcıya kişinin gerçekte ne söylemek istediği sorulmakta ve eğer katılımcı ilk ima sorusuna doğru cevap vermezse daha açık bir ima içeren soruya geçilmektedir. Birinci ima için doğru cevap verilirse 2 puan, daha açık ima içeren soruya doğru cevap verilirse 1 puan, her iki ima sorusuna da doğru cevap verilmezse 0 puan verilir. Bu çalışmada, Yücel (13) ve Sakarya'nın (36) çalışmalarında olduğu gibi İma testinin 2 öyküsü kullanılmıştır.

Pot Kırmayı Fark Etme (PKF) Testi (Faux pas): Bu test, bir kişinin söylememesi gereken bir sözü, söylememesi gerektiğini bilmeden söylediğini kavrayabilme yetisini değerlendirmektedir. Pot

kırma, diğer kişinin ne hissedeceğini kavrayabilmeyi gerektirdiği için bu beceri empatiyi de içermektedir. Baron-Cohen ve arkadaşları (37) tarafından oluşturulan testin orijinalinde on öykü olup, bunlardan ikisi Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. Çeviri esnasında kültürel uyarlama da yapılmıştır. İki karakter arasında geçen bir diyalogun içerisinde karakterlerden birinin kıldığı potun denek tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı sorularla test edilmektedir. Bu çalışmada, daha önce yapılmış Türkçe çalışmalarda olduğu gibi PKF testinin 2 öyküsü kullanılmıştır (13,36).

İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verilmiştir. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Varyans Analizi ve İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel değişkenler Ki-kare testi ile incelenmiştir. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Grupların sosyodemografik verileri Tablo1'de özetlenmiştir. Buna göre BB olan hastalar, birinci

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özellikleri

Sosyo demografik Özellikler	Bipolar hasta		Hasta yakını		Kontrol		p
	Ort $\pm$ SS	(Min-Max)	Ort $\pm$ SS	(Min-Max)	Ort $\pm$ SS	(Min-Max)	
Yaş	36.27 $\pm$ 11.72	(19-57)	36.23 $\pm$ 12.44	(18-58)	36.13 $\pm$ 11.87	(19-58)	0.99*
Eğitim süresi (yıl)	11.13 $\pm$ 3.97	(5-17)	10.93 $\pm$ 4.24	(5-18)	11.60 $\pm$ 4.39	(5-18)	0.76**
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kadın	16	53.3	18	60	17	56.7	0.87***
Erkek	14	46.7	12	40	13	43.3	
Medeni durum							
Bekar	13	43.3	9	30	10	33.3	0.14***
Evli	14	46.7	18	60	20	66.7	
Boşanmış ve dul	3	10	3	10	-	-	

* One-Way ANOVA ** Kruskal-Wallis, *** X² (Pearson)

Tablo 2. Grupların zihin kuramı test puanları

Zihin Kuramı Testleri	Bipolar hasta		Hasta yakını		Kontrol	
	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)
Gözlerden Zihin Okuma Testi	20.13±4.84	(6-29)	20.90±5.32	(11-28)	21.90±5.89	(11-32)
İmayı Anlama Testi	3.43±0.93	(1-4)	3.70±0.75	(1-4)	3.70±0.75	(1-4)
Pot Kırmayı Farketme Testi	9.33±3.60	(1-12)	10.40±2.35	(2-12)	10.83±2.37	(2-12)

*Kruskal-Wallis

derece yakınları ve sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Grupların ZK test puanları Tablo 2’de gösterilmiştir. Buna göre BB olan hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı kontrol grupları arasında Gözlerden Zihin Okuma Testi, İmayı Anlama Testi, Pot Kırmayı Fark Etme Testi ve Toplam ZK test puanları değerlendirilmiş, gruplar arasında ZK fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Grupların Yİ ve dikkat test puanları Tablo 3’te gösterilmiştir. BB olan hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı kontrol grupları arasında WKET tüm alt parametre puanları, Stroop testi, İST-B ile İST-B-A ve SDT düz sayı puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İST-A ve SDT ters sayı puanları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 3). Bu farklılığın nereden kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bipolar bozukluğu olan hasta grubu kontrol grubuna göre, hem İST-A’da ($p=0.002$), hem de SDT ters sayı’da ($p=0.004$) daha kötü performans göstermiştir.

Tablo 3. Grupların yürütücü işlev ve dikkat test puanları

	Bipolar hasta		Hasta yakını		Kontrol	
	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)	Ort ± SS	(Min-Max)
Wisconsin Kart Eşleme Testi						
Tanımlanan kategori sayısı	3.27±2.22	(0-6)	3.83±2.23	(0-6)	4.00±2.00	(0-6)
Perseveratif tepki sayısı	33.63±31.51	(1-112)	27.63±33.13	(0-124)	24.77±25.73	(0-112)
Perseveratif hata sayısı	27.57±23.18	(1-84)	22.87±25.55	(0-94)	21.23±20.46	(0-80)
Perseveratif hata yüzdesi	21.73±17.92	(1-66)	18.17±19.81	(0-74)	16.87±15.53	(0-62)
Kavramsal düzey tepki sayısı	48.30±21.93	(6-82)	49.50±23.97	(0-85)	53.60±19.44	(0-79)
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	42.17±22.89	(5-83)	47.00±26.81	(0-86)	52.60±25.13	(0-86)
Kurulumu sürdürme başarısızlığı	1.03±1.29	(0-5)	1.03±1.49	(0-6)	1.10±1.34	(0-4)
Stroop Testi						
Yanlış sayısı	1.60±5.24	(0-27)	0.60±1.10	(0-4)	0.60±1.07	(0-4)
Düzeltilme	1.87±3.19	(0-13)	3.07±4.88	(0-22)	1.97±2.45	(0-13)
Süre farkı	63.87±57.84	(14-323)	48.53±19.25	(19-93)	42.30±17.40	(17-74)
İz Sürme Testi (İST)						
İST-A	58.57±29.57	(17-161)	47.50±24.71	(19-120)	43.17±15.60	(20-100)
İST-B	146.70±69.83	(50-370)	145.13±105.43	(47-540)	114.00±57.54	(47-274)
B-A	88.13±65.17	(16-320)	97.63±96.20	(5-496)	70.83±47.94	(16-200)
Sayı Dizileri Testi						
Düz sayı	5.03±1.71	(3-10)	5.47±1.83	(3-10)	5.77±2.51	(2-14)
Ters sayı	4.37±1.65	(2-8)	4.67±1.78	(2-8)	5.77±2.04	(2-12)

*Kruskal-Wallis, **One-Way ANOVA

Tablo 4 Bipolar hastaların klinik özellikleri ile yürütücü işlev ve dikkat test sonuçları arasındaki korelasyonlar

		Hastalık başlangı ç yaşı	Hastalık süresi	Manik/ hipomanik atak sayısı	Depresif atak sayısı	Toplam atak sayısı	Hastaneye yatış sayısı
Wisconsin Kart Eşleme Testi							
Tamamlanan kategori sayısı	r	-0.319	-0.361	-0.476	0.159	-0.337	-0.214
	p	0.085	0.050	0.008	0.402	0.68	0.256
Perseveratif tepki sayısı	r	0.202	0.585	0.460	0.033	0.394	-0.006
	p	0.285	0.001	0.011	0.864	0.031	0.975
Perseveratif hata sayısı	r	0.202	0.593	0.463	0.016	0.384	0.043
	p	0.285	0.001	0.010	0.935	0.036	0.820
Perseveratif hata yüzdesi	r	0.204	0.593	0.462	0.018	0.385	0.046
	p	0.280	0.001	0.010	0.926	0.036	0.809
Kavramsal düzey tepki sayısı	r	-0.191	-0.369	-0.388	0.040	0.297	-0.277
	p	0.311	0.045	0.034	0.834	0.111	0.138
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	r	-0.271	-0.430	-0.443	0.087	-0.314	-0.180
	p	0.148	0.018	0.014	0.648	0.091	0.341
Kurulumu sürdürme başarısızlığı	r	0.179	-0.093	-0.067	-0.130	-0.121	-0.048
	p	0.344	0.625	0.727	0.493	0.525	0.800
Stroop Testi							
Yanlış sayısı	r	-0.118	0.022	-0.110	0.256	0.027	0.218
	p	0.536	0.908	0.562	0.172	0.887	0.248
Düzeltilme	r	-0.127	0.055	-0.043	0.257	0.095	-0.009
	p	0.502	0.772	0.823	0.171	0.618	0.963
Süre farkı	r	0.418	0.240	0.083	0.135	0.076	0.035
	p	0.022	0.202	0.665	0.475	0.691	0.855
İz Sürme Testi (İST)							
İST-A	r	0.471	0.464	0.214	0.175	0.179	0.251
	p	0.009	0.010	0.256	0.356	0.343	0.182
İST-B	r	0.378	0.313	0.360	0.152	0.320	0.317
	p	0.040	0.092	0.050	0.423	0.085	0.088
B-A	r	0.087	-0.004	0.236	0.021	0.197	0.162
	p	0.647	0.985	0.209	0.911	0.297	0.394
Sayı Dizileri Testi							
Düz sayı	r	-0.333	-0.547	-0.358	0.083	-0.230	-0.280
	p	0.072	0.002	0.052	0.663	0.221	0.135
Ters sayı	r	-0.031	-0.308	-0.176	-0.177	-0.149	0.016
	p	0.869	0.098	0.352	0.351	0.430	0.933

Spearman korelasyon analizi

Hasta yakınları ile kontrol grubu arasında ve BB olan hastalar ile hasta yakınları arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bipolar bozukluğu olan hastaların %63.3'ünde ($n=19$) psikotik bulgu öyküsü olup psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında ZK puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Psikotik bulgu öyküsü olan ve olmayan BB olan hastalar arasında Yİ ve dikkat testlerinden ise sadece İST B-A açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, diğer Yİ ve dikkat testlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Psikotik bulgu öyküsü olan BB olan hastalar, psikotik bulgu öyküsü olmayanlara göre İST B-A'da daha kötü performans göstermiştir (Psikotik bulgu olan hastalarda İST B-A $120.27 \pm$

91.13 ; iken psikotik bulgu olmayanlarda İST B-A 69.53 ± 35.10 ; $p=0.037$).

Bipolar bozukluğu olan hastaların klinik özellikleri ile ZK test sonuçları arasındaki korelasyonlara bakıldığında hastalık başlangıç yaşı ($p=0.047$; $r=-0.366$), hastalık süresi ($p=0.001$; $r=-0.583$) ve manik/hipomanik atak sayısı ($p=0.033$; $r=-0.390$) arttıkça GZOT performansının kötüleştiği görülmüştür. Klinik özellikler ile İAT ve PKF Testi arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Klinik özellikler ile Yİ arasındaki korelasyonlar ise Tablo 4' de özetlenmiş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve manik/hipomanik atak sayısı ile Yİ ve dikkat arasında benzer korelasyonlar olduğu saptanmıştır.

Tablo 5. Bipolar hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının yürütücü işlev ve dikkat testleri ile zihin kuramı test sonuçları arasındaki korelasyonlar

	Zihin Kuramı Testleri	Bipolar hasta r	Hasta yakını r	Kontrol r
Wisconsin Kart Eşleme Testi				
Tamamlanan kategori sayısı	Gözler Testi	0.464**	0.403*	
Perseveratif tepki sayısı	Gözler Testi		-0.460*	
Perseveratif hata sayısı	Gözler Testi	-0.370*	-0.452*	-0.369*
	İmayı Anlama Testi			
Perseveratif hata yüzdesi	Gözler Testi	-0.376*	-0.460*	-0.369*
	İmayı Anlama Testi			
Kavramsal düzey tepki sayısı	Gözler Testi	0.384*	0.391*	
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	Gözler Testi	0.452*	0.496**	
Kurulumu sürdürme başarısızlığı	Pot Kırmayı Farketme Testi			-0.438*
Stroop Testi				
Yanlış sayısı	Gözler Testi		-0.367*	-0.548**
	İmayı Anlama Testi			-0.609**
Düzeltilme	İmayı Anlama Testi			-0.511**
Süre farkı	Gözler Testi	-0.370*	-0.528**	-0.499**
	İmayı Anlama Testi			
	Pot Kırmayı Farketme Testi		-0.382*	-0.481**
İz Sürme Testi (İST)				
İST-A	Gözler Testi	-0.519**	-0.582**	
İST-B	Gözler Testi	-0.459*	-0.546**	-0.640**
	İmayı Anlama Testi			-0.386*
B-A	Gözler Testi		-0.459*	-0.642**
	İmayı Anlama Testi			-0.395*
Sayı Dizileri Testi				
Düz sayı	Gözler Testi	0.492**	0.446*	0.512**
	İmayı Anlama Testi			0.384*
Ters sayı	Gözler Testi		0.552**	0.652**
	İmayı Anlama Testi			
	Pot Kırmayı Farketme Testi		0.400*	0.525**

r: Spearman korelasyon katsayısı, *: p<0.05, **: p<0.01

Yİ ve dikkat testleri ile ZK test sonuçları arasındaki korelasyonlar ise Tablo 5'te gösterilmiştir. Tüm gruplarda da GZOT ile Yİ ve dikkat testlerinin birçoğu arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca hasta yakını ve kontrol gruplarında İAT ve PKF testleri ile de Yİ ve dikkat testleri arasında anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Çalışmamızda BB olan hastalar, birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrollerin ZK ve Yİ' de bozulma olup olmadığı ve aralarındaki ilişki araştırılmıştır.

Sabbagh, ZK becerilerinin zihinsel durum çözümlemesi (mental state decoding) ve zihinsel durum muhakemesi (mental state reasoning) olmak üzere iki bileşene ayrılabilirliğini ifade etmiştir (38). Gözler Testi, görsel temsillerin kullanıldığı zihinsel durum çözümlemesi komponentini ölçmektedir (39). Bora ve arkadaşları (40), ötimik BB olan

hastaların kontrollere göre GZOT'da ve İAT'de daha kötü performans sergilediğini göstermiştir. Şizofreni BB olan hastalarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, BB olan hastalarda şizofreni grubuyla benzer düzeyde GZOT'da bozulma saptanmış, İAT'de ise fark olmamakla birlikte BB olan hastaların şizofreni ve kontrol grubunun arasında bir performans gösterdiğini saptanmıştır (41). Martino ve arkadaşları (12) BB I ve II hastalarının her ikisinde de PKF'de bozulma olduğunu tespit etmişlerdir. Lahera ve arkadaşları (42) da BB olan hastaların Yüzden Duygu Tanıma'da anlamlı bozulma gösterdiğini, düşük işlevselliği olan grupta bu bozulmanın daha şiddetli olduğu belirlemiştir. Bununla birlikte BB olan hastalarla GZOT'da, İAT'de ya da PKF'de sağlıklı kontrollerden farklılık göstermediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (43,44,45). Bizim çalışmamızda her üç testte de BB olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç bizim hasta grubumuzun hastalık sürelerinin diğer çalışmalara oranla daha kısa olması nedeniyle hastalığın yıkıcı etkilerine daha az maruz

kalmalarına bağlı olabilir (40,41). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, BB olan hasta yakınlarının hem PKF Testi hem de İAT'de sağlıklı kontrollerden daha düşük performans sergilediği tespit edilmiştir (13). Bir diğer çalışmada ise BB olan hastaların çocukları ile kontrol grubu arasında GZOT ve İAT açısından anlamlı fark belirlenmemiştir (46). Bizim çalışmamızda da BB olan hastaların birinci derece yakınları ile sağlıklı kontroller arasında ZK fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum hastalıktan etkilenmemiş bireylerin zihin kuramında herhangi bir etkilenme olmadığını göstermektedir. Öte yandan çalışmamız, manik ve depresif dönemdeki BB olan hastalarda ZK performansında bozukluk saptarken remisyondaki BB olan hastalarda ZK becerilerini normal bulan Kerr ve arkadaşlarının (47) çalışması ile uyumludur. Her ne kadar çalışmamızda ZK performansları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmasa da, toplam ZK puanlarının kötüden iyiye doğru bipolar bozukluklu hasta (32.90 ± 7.57), hasta yakını (35.00 ± 6.61) ve kontrol grubu (36.43 ± 7.46) sırasını izlemesi dikkat çekicidir. Gruplar arasındaki farkın kuvvetle muhtemel örneklem sayısının yetersizliğinden dolayı istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığı da düşünülebilir. Literatürde psikotik semptom öyküsünün BB olan hastalarda ZK fonksiyonlarını etkilemediğini belirten çalışmalar olduğu gibi (12,40,48), ZK ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (44). Bizim bulgularımız psikotik bulgu öyküsünün ZK test performansını etkilemediği yönündedir. Ancak örneklem sayısının az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışmamızda BB olan hastalarda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve manik/hipomanik atak sayısı arttıkça GZOT performansının kötüleştiğini gösteren anlamlı korelasyonlar izlenmiştir. Bu bulgular hastalık süresi ile ZK performansı arasında anlamlı negatif ilişki saptayan McKinnon ve ark. (49) ve atak sayısı ile ZK arasında negatif korelasyon saptayan Montag ve ark.nın (50) çalışmaları ile uyumludur. Ancak çalışmamızda İAT ve PKF arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Gözler Testi ZK'nın emosyonel komponentini değerlendiren bir test olup, çalışmamızda ZK'nın emosyonel komponentinin daha fazla etkilendiği, bilişsel komponentinin ise klinikten bu derece etkilenmediği görülmektedir. Dolayısıyla BB olan hastalarda emosyonel

komponentin daha belirgin şekilde etkilendiği söylenebilir.

Birçok çalışmada BB olan hastalarda WKET perseveratif hata sayısında artış saptanırken tamamlanan kategori sayısında ise bozulma tespit edilmemiştir (51,52). Kolur ve arkadaşları (53) 5 yıldan az hastalık süresi olan ve ikiden fazla epizod geçirmemiş olan BB olan hastalarda dahi WKET perseveratif hata sayısında ve tamamlanan kategori sayısında kötüleşmeyi saptamışlar, ancak Frangou ve arkadaşları (54) ise fark saptamamışlardır. Hasta yakınları ile yapılan çalışmalarda da sonuçlar çelişkili görünmektedir (55,56). Bizim çalışmamızda ise bipolar bozukluklu hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında hiçbir WKET alt parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum BB hastalarda ötimik dönemde tamamlanan kategori sayısı (soyut düşünme), perseveratif hata (zihinsel esneklik, problem çözme) gibi yürütücü işlev performanslarının hasta yakınları ve sağlıklı kontroller kadar sağlam kalabildiğini göstermektedir.

Bipolar hastalarda Stroop testinde bozulma birçok çalışmada gösterilmiştir (53,54). Ancak literatürde aksine sonuçlar da mevcuttur (51) Çalışmamızda Stroop testi yanlış sayısı, düzeltme ve süre farkı açısından BB olan hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuca göre BB olan hastaların ötimik dönemde seçici dikkat alanındaki performanslarının hasta yakınları ve sağlıklı kontroller kadar sağlam kalabildiğini söylenebilir. Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar Yİ' in hepsinde değil bir bölümünde bozulmaların olabileceğini düşündürmektedir. İz Sürme Testi A bölümü dikkat ve psikomotor hızı ölçmekte olup B bölümü ise Yİ değerlendirdiği bilinmektedir (56), ikisi arasındaki farkı ifade eden B-A ise Yİ' nin daha spesifik bir ölçümü kabul edilmektedir (57). Ötimik BB olan hastalarda İST-A performansında bozulma gözlenirken İST-B açısından kontrollere göre fark belirlenmeyen çalışmalar vardır (51,58), ancak her ikisinde de bozulma olmayan çalışmalar da vardır (53). Çalışmamızda da BB olan hastaların kontrol grubuna göre İST-A'da daha kötü performans gösterdiği, İST-B ve B-A'da gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Bipolar bozukluğu

olan hastalarda kontrollere göre dikkat ve psikomotor hızda azalma olduğu görülmektedir. Hasta yakınlarında yapılan çalışmalar ise çelişkilidir (55,56,57,59,60). Bizim çalışmamızda da İST-B ve B-A açısından BB olan hastalar, hasta yakınları ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmamış, İST-A açısından gruplar arasında bulunan farkın sadece BB olan hastalar ile kontroller arasında olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç da WKET ve Stroop Test ile paralel bir şekilde bipolar hastalarda yürütücü işlevlerin hasta yakınları ve sağlıklı kontrollerle benzer düzeyde olduğunu, hastaların yalnızca dikkat ve psikomotor hızlarında azalma olduğunu göstermektedir. Ancak dikkat ve psikomotor hızdan bahsederken ilaçların etkisini gözardı edemeyiz.

Öte yandan, BB olan hastalarda Sayı Dizileri Testi tüm alt testlerinde bozulma olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (58), yalnızca ters sayı alanında bozulmanın olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (51,61). Hasta yakınları ile yapılan çalışmalarda ise sonuçlar çelişkilidir (55,59,60). Çalışmamızda da düz sayı açısından BB olan hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamış, ters sayı açısından ise sadece BB olan hastalar ile kontroller arasında fark görülmüştür. Bu durumda BB olan hastaların basit dikkatten ziyade özellikle dikkatin kontrolü ile ilgili sorun yaşadıkları söylenebilir.

Psikotik bulgu öyküsünün nöropsikolojik ölçümlere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, psikotik öyküsü olan BB olan hastaların sadece WKET tamamlanan kategori sayısında daha kötü performans sergilediği; perseveratif tepki, Stroop interferans, İST-A ve İST-B açısından ise fark göstermediği bulunmuş (62). Başka bir çalışmada, WKET tamamlanan kategori sayısının yanında, perseveratif olmayan hata ve Stroop interferans performansında da psikotik öyküsü olanların daha kötü olduğu tespit edilmiştir (63). Selva ve ark. ise psikotik semptom öyküsü olan BB olan hastaların Stroop testinde zorlandığını ancak hastalık kontrol altındayken bu farkın ortadan kalktığını tespit etmiş, bununla birlikte WKET, İST ve SDT' de ise fark saptamadıklarından yola çıkarak psikotik semptom öyküsünün bilişsel yıkımla ilişkili olmayabileceğini öne sürmüşlerdir (64). Çalışmamızda psikotik bulgu öyküsü olan hastalar

olmayanlara göre sadece İST B-A'da daha kötü performans göstermiş, diğer Yİ ve dikkat testlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde daha uzun hastalık süresine sahip BB olan hastaların işlem hızının daha yavaş olduğu, dikkatinde azalma olduğu ve Yİ' de bozulma olduğu gösterilmiştir (58,60). Ayrıca manik ve depresif atak sayısı arttıkça WKET performansının azaldığını gösteren çalışmalar da görülmektedir (65). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalık süresi, atak sayısı ve hastalık başlangıç yaşı ile Yİ arasında; hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ile psikomotor hız ve dikkat arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu sonuçlar BB olan hastalarda hastalık yükü arttıkça bilişsel işlevlerin kötüleştiğini göstermektedir.

Giderek artan çalışmalarda nörolojik hastalarda ZK ve Yİ arasındaki ilişki vurgulanmaktadır. Yayınlanan bir gözden geçirmede, çalışmaların %64'ünde ZK ve Yİ 'in birlikte bozulma gösterdiği, %16'sında Yİ'de bozulma varken ZK'nın sağlam kaldığı, %13'ünde ZK bozulma varken Yİ'nin sağlam kaldığı, %7'sinde ise ZKve Yİ'nin sağlam olduğu belirtilmiştir (66). Ragsdale ve arkadaşları (67) Gözler Testi performansının, empati ya da sosyal becerilerin yanında Yİ ölçümleri ile de ilişkili olduğunu ve yüz ifadelerinin anlaşılmasında Yİ' nin kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Ötimik BB olan hastalar ile yapılan başka bir çalışmada ZK ile Yİ arasında korelasyon olduğu tespit edilmiş, saptanan ZK defisitinin primer olabileceği gibi, bilişsel bozukluğa sekonder de gelişiyor olabileceği öne sürülmüştür (40). Bizim de bulgularımız ZK ile özellikle Yİ olmak üzere bilişsel işlevler arasında ilişki olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda katılımcı sayısının az olması araştırmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir. Örneklem sayısının küçüklüğü ve incelenen değişkenlerin çokluğu istatistiksel sonuçların gücünü azaltmakta ve ileri istatistiksel yöntemlerin uygulanışını sınırlamaktadır. Kullanılan ZK testlerinden PKF ve İAT' nin orijinalinde 10 ar öykü olup, çalışmamızda Yücel (13) ve Sakarya'nın (36) çalışmalarında olduğu gibi testin 2 öyküsü kullanılmıştır. Bu testlerin Türkçe geçerlik-güvenilirliklerinin bulunmaması çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır. Ayrıca kullanılan ilaçların testleri etkileme olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bilişsel bozulmanın ilaç kullanımına değil de hastalığa bağlı olduğunu belirlemenin en iyi yolu ilaçsız hastaları çalışmaya almaktır, ancak ilaçsız ötimik hastaları bulmak oldukça zordur.

Literatürde BB hastaların birinci derece yakınlarında ZK inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda birden fazla ZK testi kullanılmış, bu sayede ZK'nın farklı bileşenlerinin değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız BB olan hastalarda kontrollere göre özellikle dikkat ve psikomotor hızda azalma ve sözel çalışan bellek alanında bozulma olduğunu göstermektedir. ZK'nın emosyonel komponentinin bilişsel komponentine kıyasla daha fazla etkilendiği, bu nedenle BB olan hastalarda emosyonel komponentin öncelikle bozulabileceği düşünülebilir. Ayrıca hastalık yükü arttıkça bilişsel işlevlerin kötüleştiği, yürütücü işlevlerle zihin kuramının ilişkili olduğu çalışmamızın bir diğer önemli sonucu olarak bulunmuştur. Ancak zihin kuramının bipolar bozukluk için sürekli bir belirteç ve endofenotip adayı olup olmadığının belirlenmesi için bu alanda yapılacak olan daha büyük örneklemli, nörokognitif izlemi içeren, ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Yazışma Adresi: Dr. Öğr. Üyesi, Osman Zelkif Topak, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D., Denizli, Türkiye drosmantpk@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Eroğlu MZ, Ozpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:206-236.
2. Özerdem A. İki Uçlu Bozukluğun Etiyopatogenezinde Çağdaş Anlayışımız: Klinikten Moleküler Düzeye Sistemik Bir Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2007; 3:11-18.
3. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara, Nobel Kitabevi, 2015, pp. 310-312.
4. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives *Psychol Med* 2008; 38:771-85.
5. Volkert J, Haubner J, Kazmaier J, Glaser F, Kopf J, Kittel Schneider S, Reif A. Cognitive deficits in first-degree relatives of bipolar patients: the use of homogeneous subgroups in the search of cognitive endophenotypes. *J Neural Transm* 2016; 123:1001-11.
6. Sharma S, Bhatia T, Mazumdar S, Deshpande SN. Neurological soft signs and cognitive functions: Amongst euthymic bipolar I disorder cases, non-affected first degree relatives and healthy controls. *Asian J Psychiatr* 2016; 22:53-9.
7. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113:1-20.
8. Toyoshima K, Kako Y, Toyomaki A, Shimizu Y, Tanaka T, Nakagawa S, Inoue T, Martinez-Aran A, Vieta E, Kusumi I. Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Res* 2018; 271: 510-515.
9. Tatay-Manteiga A, Cauli O, Tabarés-Seisdedos R, Michalak EE, Kapczinski F, Balanzá-Martínez V. Subjective neurocognition and quality of life in patients with bipolar disorder and siblings. *J Affect Disord* 2018; 245:283-288.
10. Yıldırım EA, Kaşar M, Gündük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlilik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011;22:177-86.
11. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cognit Neurosci* 1998;10:640-656.
12. Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res* 2011;189:379-84.
13. Yücel MO, Özgüven HD, Sakarya A, Baskak B, Özel Kızıl ET, Sakarya D, Haran S. Şizofreni ve Psikotik Özellikli Bipolar Bozukluk Hastalarının Birinci Derece Akrabalarında Zihin Kuramı ve Sözel Çalışma Belleğinin İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2016;27:8-14.
14. Bora E, Özerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:293-300.
15. Başoğlu E, Leman İ, Altıntaş M, Beştepe EE. Bipolar I bozukluk hastalarında zihin kuramı becerileri, iç görü ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği olgu-kontrol çalışması. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2018;19:235-243.
16. Varga M, Magnusson A, Flekkøy K, Rønneberg U, Opjordsmoen S. Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *J Affect Disord* 2006;91:1-9.
17. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington, American psychiatric press, 1997, pp.1-87.
18. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21:102-105.
19. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K. Şizofrenide Nörofizyolojik ve Nörokognitif Genetik Belirleyicilerin (Endofenotip) Yeri. *Klinik Psikiyatri* 2008;11:12-19.
20. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:233-236.
21. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6:278-296.
22. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-259.
23. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
24. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye' de geçerlik ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13:107-114.
25. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York, Psychological Corporation, 1981.
26. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida, Psychological Assessment Resources 1993; 62-230.
27. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri Kitabı 1996;43-70.
28. Stroop JR. The basis of ligons theory. *Am J Psychol* 1935; 47:499-504.
29. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2:75-88.
30. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8:271-276.
31. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürme Testi'nin Türk yetişkin ve yaşlı örneklemleri üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi* 2007; 10:73-82.
32. Wechsler D. The Wechsler Memory Scale - Revised (Psychological corporation). New York, Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
33. Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York, Oxford University Press, 1995.
34. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The 'reading the mind in the eyes' test revised version: A study with normal adults and adults with Asperger's Syndrome or high functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42:241-251.
35. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomat-

tology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 17:5-13.

36. Sakarya A. Remisyonda Şizofreni ve Bipolar Bozukluk Hastalarında Zihin Kuramı Bozukluklarının İlgörü ve Diğer Bilişsel İşlevlerle İlişkisi. Ankara Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012.

37. Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1999; 29:407-418.

38. Sabbagh MA. Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: implications for autism. *Brain Cogn* 2004; 55:209-19.

39. Gibson CM, Penn DL, Prinstein MJ, Perkins DO, Belger A. Social skill and social cognition in adolescents at genetic risk for psychosis. *Schizophr Res* 2010; 122:179-84.

40. Bora E, Vahip S, Gönül AS, Akdeniz F, Alkan M, Ögüt M, Eryavuz A. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:110-6.

41. Donohoe G, Duignan A, Hargreaves A, Morris DW, Rose E, Robertson D, Cummings E, Moore S, Gill M, Corvin A. Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disord* 2012; 14:743-8.

42. Lahera G, Ruiz-Murugarren S, Iglesias P, Ruiz-Bennasar C, Herrería E, Montes JM, Fernandez-Liria A. Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2012; 200:135-41.

43. Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M, Zugno E, Serati M, Orsenigo G, Grillo P, Zago S, Caldiroli A, Prunas C, Giusti F, Consonni D, Altamura AC. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Front Hum Neurosci* 2013; 7:661.

44. Marjoram D, Gardner C, Burns J, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2005; 10:347-59.

45. Simon M, Varga E, Hajnal A, Schnell Z, Tényi T, Fekete S, Herold R. Theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar I disorder. Theoretical background and guide-lines for neuroimaging research. *Psychiatr Hung*. 2011;26:178-87.

46. Çardak GT. Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Çocuklarında Yürütücü İşlevler ve Zihin Kuramı. Pamukkale Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi. 2012.

47. Kerr N, Dunbar RI, Bentall RP. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2003; 73:253-9.

48. Barrera A, Vázquez G, Tannenhaus L, Lolich M, Herbst L. Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:67-74.

49. McKinnon MC, Cusi AM, Macqueen GM. Impaired theory of mind performance in patients with recurrent bipolar disorder: Moderating effect of cognitive load. *Psychiatry Res* 2010; 177:261-2.

50. Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2010; 123:264-9.

51. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Bena-barre A, Goikolea JM, Brugue E,

Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6:224-232.

52. Kolar US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189:453-8.

53. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58:859-64.

54. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161:318-24.

55. Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12:647-56.

56. Szöke A, Schürhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Méary A, Etain B, Bellivier F, Le-boyer M. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res* 2006;144:131-8.

57. Torrent C, Martinez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254-59.

58. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004; 6:319-22.

59. Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumari V. Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:838-39.

60. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Bena-barre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:262-270.

61. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gönül AS, Eryavuz A, Ögüt M, Alkan M. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9:468-77.

62. Levy B, Weiss RD. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:201-6.

63. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Tabares Seisdedos R. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res*. 2007;41:265-72.

64. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102:9-20.

65. Aboulafia-Brakha T, Christe B, Martory MD, Annoni JM. Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol* 2011; 5:39-55.

66. Ragsdale G, Foley RA. A Maternal Influence on Reading the Mind in the Eyes Mediated by Executive Function: Differential Parental Influences on Full and Half-Siblings. *PLoSOne* 2011; 6