



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

LİTYUM KULLANIMI OLAN VE OLMAYAN BİPOLAR BOZUKLUK
TANILI HASTALAR VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN KARAR
VERME, RİSK ALMA, DÜRTÜSELLİK, SUİSİDALİTE İLE
İŞLEVSELLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Onur TOKTAMIŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

LİTYUM KULLANIMI OLAN VE OLMAYAN BİPOLAR BOZUKLUK
TANILI HASTALAR VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN KARAR
VERME, RİSK ALMA, DÜRTÜSELLİK, SUİSİDALİTE İLE
İŞLEVSELLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Onur TOKTAMIŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pınar ÇETİNAY AYDIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimi ile bana yol gösteren, en yoğun çalışma zamanlarında bile sağladığı eğitim ve araştırma ortamı ile akademik gelişimime katkıda bulunan değerli klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Pınar ÇETİNAY AYDIN'a,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışarak birikimlerinden faydalanma olanağı bulduğum Uzm. Dr. Nesrin Büket TOMRUK, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM ve Prof. Dr. Aysun SOYSAL'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında 12. Psikiyatri kliniğinde birlikte çalışma fırsatına sahip olduğum için kendimi şanslı saydığım ve mesleki gelişimime katkıda bulunan Uzm. Dr. Duru Saygın GÜLBAHAR, Doç. Dr. Filiz KULACAOĞLU, Uzm. Dr. Nalan ÖZTÜRK, Uzm. Dr. Hanife YILMAZ ÇENGEL, Uzm. Dr. Atike ÇITA'ya,

Asistan odasında birlikte çok şey paylaştığımız, bir kısmı çoktan uzman olan ve Bakırköy ile ilgili her hatıramın bir parçası oldukları için çok mutlu olduğum 12. Psikiyatri kliniğinin doktorları Pelin Su ŞİRİN, Mine Elif TÜRE SÖZER, İrem Nurşah ERAT, Alevhan İNAN ÜNLÜ, Simge Seren KIRLIOĞLU BALCIOĞLU, Yusuf Ezel YILDIRIM, Merve GÜMÜŞAY UĞUR, Sinem ÖZDEMİR, Eylül YERAL, Aycan KAVAK, Ebru ÖZDEMİR, Hikmet SECERLİ, Defne Flora GÖY, Erdem EFE, Oğuzhan BERÇİK, Sümeyra AFŞAR, Elif Zehra ESER, Zeynep BAHAR, Mustafa Karabey SÖNMEZ, Hatice ÖZGEN, Selen ÖZDAĞLI, Burcu KAPTAN'a,

Yoğun çalışma temposuna rağmen birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her zaman bir ekibin parçası olarak hissetmemi sağlayan 12. Psikiyatri kliniğinin tüm hemşirelerine ve çalışanlarına,

Yolumun kesişmesine minnettar olduğum ve arkadaşlıklarının Bakırköy'de edindiğim en güzel şeylerden biri olduğunu düşündüğüm başta Ertuğrul ve Fatih olmak üzere tüm eş kudemlerime,

Onlar için, onlardan öğrenmeme izin vermiş olan tüm hastalarım,

Hep arkamda hissettiğim babama ve hayran olduğum sevgisi, azmi ve fedakarlığı olmadan bugüne gelmemin mümkün olmayacağını bildiğim anneme,

Nerede olursak olalım her zaman bir bütünün parçası olduğumu hissettiren kardeşlerim Gizem ve Aylin'e,

Koşulsuz sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan Aytaç'a,

İnsana özgü koşuşturmaya zaman zaman ara vermeme sağlayan kedilerim Hera ve Zenco'ya,

Sonsuz teşekkürlerimle ...

Dr. Onur TOKTAMIŞ
İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. PROBLEMİN TANIMI VE KONUNUN ÖNEMİ.....	1
1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI	2
1.3. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK.....	4
2.1.1. Tanım ve Klinik Özellikler.....	4
2.1.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler	4
2.1.3. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik	5
2.2. KARAR VERME.....	5
2.2.1. Tanım ve Psikiyatrik Bozukluklarda Önemi	5
2.2.2. Karar Vermenin Nörobiyolojisi.....	6
2.2.3. Bipolar Bozuklukta Karar Verme	9
2.3. RİSK ALMA	10
2.3.1. Tanım ve Nörobiyoloji	10
2.3.2. Bipolar Bozuklukta Risk Alma	12
2.4. DÜRTÜSELLİK	13
2.4.1. Tanım ve Nörobiyoloji	13
2.4.2. Bipolar Bozuklukta Dürtüsellik	14
2.5. SUİSİDALİTE	15
2.5.1. Tanım ve Nörobiyoloji	15
2.5.2. Bipolar Bozuklukta Suisidalite	17
2.6. LİTYUM	18
2.6.1. Etki Mekanizması.....	18
2.6.2. Bipolar Bozuklukta Kullanımı ve Etkileri	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ VE UYGULAMA	23
3.2. ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER	24
3.2.1. DSM-5 İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme	24
3.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	25
3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	25
3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği	25
3.2.5. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği	26
3.2.6. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11	26
3.2.7. Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği	26
3.2.8. Psikoloji Deneyi Oluşturma Dili	27
3.2.9. Balon Analog Risk Testi	27
3.2.10. Iowa Kumar Testi	31
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	53
5.1. KARAR VERME PERFORMANSI	53
5.2. RİSK ALMA DAVRANIŞI	56
5.3. DÜRTÜSELLİK	58
5.4. SUİSİDALİTE	62
5.5. İŞLEVSELLİK	63
5.6. KARAR VERME VE RİSK ALMA ARASINDAKİ İLİŞKİ	64
5.7. KARAR VERME VE SUİSİDALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ	65
5.8. KARAR VERME VE DÜRTÜSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ	66
5.9. RİSK ALMA VE DÜRTÜSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ	67
5.10. SUİSİDALİTE VE DÜRTÜSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ	69
5.11. KLİNİK ÖZELLİKLER İLE KARAR VERME PERFORMANSI, RİSK ALMA DAVRANIŞI, DÜRTÜSELLİK, SUİSİDALİTE VE İŞLEVSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ	70
5.12. KARAR VERME PERFORMANSI, RİSK ALMA DAVRANIŞI VE DÜRTÜSELLİĞİ YORDAYAN FAKTÖRLER	72
5.13. KISITLILIKLAR	74
6. SONUÇLAR	76
7. KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetikasit
ASK	: Anterior Singulat Korteks
BART	: Balon Analog Risk Testi
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
BIS-11	: Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11
BOLD	: Kan Oksijen Seviyesi Bağlı Görüntüleme (Blood Oxygen Level Dependent Imaging)
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
BPB	: Bipolar I Bozukluğu
C-SSRS	: Columbia Suicide Severity Rating Scale (Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği)
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 5. Baskı)
DŞSm	: BART'ta Mor Balonların Düzeltilmiş Şişirilme Sayısı
DŞSs	: BART'ta Sarı Balonların Düzeltilmiş Şişirilme Sayısı
DŞSt	: BART'ta Turuncu Balonların Düzeltilmiş Şişirilme Sayısı
EEG	: Elektroensefalografi
FAST	: Functioning Assessment Short Test (Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği)
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: γ -Amino Bütirik Asit
GSK-3	: Glikojen Sentaz Kinaz – 3
HDRS	: Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği)
IKT	: Iowa Kumar Testi
KV	: Karar verme
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAc	: Nucleus accumbens
OFK	: Orbitofrontal Korteks

PEBL	: Psychology Experiment Building Language (Psikoloji Deneyi Oluşturma Dili)
PFK	: Prefrontal Korteks
PPK	: Posterior Parietal Korteks
PSK	: Posterior Singulat Korteks
SCID-5	: The Structured Clinical Interview for DSM-5 (DSM-5 İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
TK	: BART'ta Elde Edilen Toplam Kazanç
TP	: BART'ta Tüm Balonların Toplam Patlama Sayısı
Tş	: BART'ta Tüm Balonların Toplam şişirilme Sayısı
TşSm	: BART'ta Mor Balonların Toplam şişirilme Sayısı
TşSs	: BART'ta Sarı Balonların Toplam şişirilme Sayısı
TşSt	: BART'ta Turuncu Balonların Toplam şişirilme Sayısı
VLPFK	: Ventrolateral Prefrontal Korteks
VMPFK	: Ventromedial Prefrontal Korteks
VS	: Ventral Striatum
VTa	: Ventral Tegmental Alan
YMRS	: Young Mania Rating Scale (Young Mani Derecelendirme leği)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Lityumun etki mekanizması-1	19
Şekil 2: Lityumun etki mekanizması-2.....	20
Şekil 3: PEBL programı üzerinden uygulanan Balon Analog Risk Testine ait ekran görüntüsü.....	28
Şekil 4: Maksimum şişme sayısı 8 olan sarı renkli balon için her şişmede balonun patlama olasılığı ve kazanılacak paranın riske atılan paraya oranı	29
Şekil 5: Balon Analog Risk Testi paradigması	30
Şekil 6: Iowa Kumar Testi Paradigması	32
Şekil 7: PEBL programı üzerinden uygulanan Iowa Kumar Testine ait ekran görüntüleri	32

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Lityumun bipolar bozukluk tedavisinde kullanımına dair tedavi kılavuzlarının önerileri	21
Tablo 2: Çalışmaya katılanların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması	34
Tablo 3: Katılımcıların özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4: Çalışmaya katılan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 5: Çalışmaya katılanların IKT puanlarının karşılaştırılması	38
Tablo 6: Çalışmaya katılanların BART puanlarının karşılaştırılması	39
Tablo 7: Çalışmaya katılanların BIS-11 puanlarının karşılaştırılması	40
Tablo 8: Çalışmaya katılan hastaların C-SSRS ölçeği yaşam boyu puanlarının karşılaştırılması	41
Tablo 9: Hasta gruplarının FAST ölçeği puanlarının karşılaştırılması	41
Tablo 10: Tüm katılımcılarda karar verme performansı ile ilişkili parametreler ve risk alma, dürtüsellik ve suisidalite ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar	43
Tablo 11: Tüm katılımcılarda BIS-11 puanları ile risk alma ve suisidalite ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar	44
Tablo 12: Lityum kullanmamış hasta grubunda klinik özellikler ve karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar	46
Tablo 13: Lityum kullanan hasta grubunda klinik özellikler ve karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar	47
Tablo 14: Çalışma gruplarındaki farklı özelliklerin (risk faktörlerinin) lojistik regresyon ile değerlendirilmesi	49
Tablo 15: Lityum kullanmamış hastalarda lityum kullanan hastalara göre DŞSm, toplam kazanç (BART), KV performansı, toplam kazanç (IKT), motor dürtüsellik ve toplam dürtüsellik puanlarının lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmesi	50
Tablo 16: Lityum kullanan hasta grubunda BIS-11 toplam puanını öngörmek için oluşturulan lineer regresyon modeli	51
Tablo 17: Lityum kullanan hasta grubunda DŞSm puanını öngörmek için oluşturulan lineer regresyon modeli	52

ÖZET

LİTYUM KULLANIMI OLAN VE OLMAYAN BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALAR VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN KARAR VERME, RİSK ALMA, DÜRTÜSELLİK, SUİSİDALİTE İLE İŞLEVSELLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Onur TOKTAMIŞ

AMAÇ: Karar verme (KV) süreçleri, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik arasında karmaşık ilişkiler bulunmaktadır. Bu kavramları inceleyen çalışmalar bulunsa da bipolar bozukluğun ötimik dönemindeki etkileşimleri ile ilgili araştırmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Bu kavramlar üzerinde farmakoterapötik ajanların etkisi de henüz anlaşılmış değildir. Araştırmamız bipolar bozukluk tanısı olan ve ötimik dönemde bulunan lityum kullanan ve lityum kullanmamış hastalar ile sağlıklı kontrolleri KV performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik açısından karşılaştırmayı hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniklerine başvuran 43'ü lityum kullanan, 43'ü lityum kullanmamış toplam 86 bipolar I bozukluk tanılı hasta ve benzer sosyodemografik dağılımı olan 43 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınma veya dışlama kriterlerine göre dahil edilmiştir. Uygun katılımcılarla yapılandırılmış klinik görüşme gerçekleştirilmiş, sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Katılımcılara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11) ve Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS) uygulanmış, Psychology Experiment Building Language programı aracılığı ile Iowa Kumar Testi (IKT) ve Balon Analog Risk Testi (BART) yapılmıştır. Ayrıca lityum kullanan hastaların lityum kan düzeyleri kaydedilmiştir.

BULGULAR: IKT'de KV performansı gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. IKT toplam puanı kontrollerde lityum kullanan hastalardan, lityum kullanan hastalarda ise lityum kullanmamış hastalardan anlamlı şekilde yüksekti. Lityum kullanmamış hastalarda lityum kullanan hastalara göre riskli karar almayı gösteren IKT'nin son üç bloğunun puanları daha düşüktü. Risk alma davranışına ait puanlar gruplar arasında farklılık gösterdi. Lityum kullanmamış hastaların lityum kullananlara göre risk alma davranışını gösteren puanları daha düşük saptandı. BIS-11'de gruplar arasında farklılık vardı. Lityum kullanmamış hastalarda, lityum kullananlara ve kontrollere göre tüm alt ölçek puanları anlamlı olarak daha yüksekti. Motor dürtüsellik kontrol grubunda lityum kullanan hastalardan, lityum kullanan hastalarda ise lityum kullanmamış hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü. Gruplar arasında C-SSRS puanlarında anlamlı farklılık bulunmadı. Lityum kullanan hastaların lityum kullanmamış hastalara göre işlevsellikleri daha yüksek saptandı. Korelasyon analizlerinde, IKT puanları ile

BART puanları arasında pozitif, BIS-11 puanları arasında negatif korelasyon saptandı. KV performansı ile suicidal düşünce varlığı, yoğunluğu ve davranışların gerçek ölümcüllüğü arasında negatif korelasyon bulundu. Dürtüsellik ile suicidal düşünce varlığı, yoğunluğu ve davranış sayısı arasında ise pozitif korelasyon gösterildi. Lityum kullanmamış hastalarda manik ve depresif dönem sayısı ve hastane yatış sayısı ile işlevsellik arasında negatif korelasyon saptandı. Motor dürtüsellik ile manik ve depresif dönem sayıları arasında ise pozitif korelasyon bulundu. Depresif dönem sayısı ile suicidal düşünce varlığı ve yoğunluğu arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Lojistik regresyon modelinde sosyodemografik ve klinik değişkenler sabit tutulduğunda lityum kullanmamış ve lityum kullanan BPB grubunda olma olasılığını kontrol grubuna kıyasla ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü varlığı sırasıyla yaklaşık 3,6 ve 4,6 kat, çalışmama durumu ise sırasıyla yaklaşık 9,6 ve 9,7 kat fazla öngörmektedir. Ayrıca intihar sayısındaki bir birimlik artış lityum kullanmamış BPB grubunda olma olasılığını lityum kullanan BPB grubunda olmaya kıyasla yaklaşık 2 kat fazla öngörmektedir. Lityum kullanmamış ve lityum kullanan hasta grupları arasında sosyodemografik ve klinik değişkenler sabit tutularak yapılan lojistik regresyon analizinde BART'ta mavi balonların değiştirilmiş şişirilme sayısı (DŞSm) için istatistiksel anlamlılık yoktu fakat daha düşük BART toplam kazanç (OR: 0,951; %95 G.A: 0,909-0,995), IKT toplam kazanç (OR: 0,999; %95 G.A: 0,999-1) ve KV toplam puanı (OR: 0,979; %95 G.A: 0,962-0,996) ve daha yüksek motor dürtüsellik puanı (OR: 1,322; %95 G.A: 1,130-1,548) lityum kullanan gruba kıyasla lityum kullanmamış grupta olmayı öngörmekteydi, bununla birlikte tahmini rölatif risk bire yakındı. Lityum kullanımı ile BIS-11 puanı arasındaki ilişkiyi gösteren lineer regresyon modelinde lityum kan düzeyindeki artışın BIS-11 puanındaki artışı öngördüğü saptandı. DŞSm'yi öngörmek için oluşturulan modelde ise KV performansındaki azalmanın ve yaştaki artışın DŞSm'de azalmayı öngördüğü görüldü.

SONUÇ: Çalışmamız bipolar bozukluk tanılı hastalarda lityum kullanımının KV performansı, risk alma davranışı ve dürtüsellik üzerine etkilerini göstermesi açısından literatüre katkıda bulunmaktadır. Lityum kullanan hastalarda lityum kullanmamış olanlara göre KV performansı daha yüksek saptanmıştır. Lityum kullanan hastalarda lityum kullanmamış hastalara göre davranışsal testlerle ölçülen risk almanın daha fazla olduğu fakat risk altında karar vermenin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Lityum kullanmamış hastaların lityum kullanan hastalara göre öz bildirim ölçeğinde dürtüsellik puanlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarımız bipolar bozukluk tanılı hastalarda lityumun KV performansını iyileştirebileceğini öne sürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, Dürtüsellik, Karar Verme, Lityum, Risk Alma, Suisidalite

ABSTRACT

COMPARISON OF DECISION MAKING, RISK TAKING, IMPULSIVITY, SUICIDALITY AND FUNCTIONALITY BETWEEN HEALTHY CONTROL GROUP AND PATIENTS DIAGNOSED WITH BIPOLAR DISORDER WITH AND WITHOUT LITHIUM USAGE

Dr. Onur TOKTAMIŞ

AIM: Complex relationships exist between decision-making (DM) processes, risk-taking behaviour, impulsivity, suicidality, and functioning. Although there are studies examining these concepts, research on their interactions in the euthymic period of bipolar disorder is inadequate. The effects of pharmacotherapeutic agents on these concepts are not yet fully understood. Our study aims to compare patients diagnosed with bipolar disorder with and without lithium usage, and healthy controls in terms of DM performance, risk-taking behaviour, impulsivity, suicidality, and functioning.

MATERIALS AND METHODS: A total of 86 patients with bipolar I disorder (43 with lithium usage [lithium-users] and 43 who never used lithium [non-lithium-users]) who were admitted to the psychiatry outpatient clinics of Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital and 43 healthy controls with similar sociodemographic backgrounds were included in the study according to the inclusion and exclusion criteria. The Structured Clinical Interview for DSM-5 was conducted with eligible participants. Sociodemographic and clinical data form, Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Functioning Assessment Short Test, Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11), and Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) were applied to all participants, followed by the Iowa Gambling Task (IGT) and Balloon Analogue Risk Task (BART) using the Psychology Experiment Building Language (PEBL) program. In addition, lithium blood levels of lithium-users were recorded.

RESULTS: DM performance on the IGT was significantly different between groups. IGT total score was significantly higher in controls than in lithium-users and in lithium-users than in non-lithium-users. The scores of the last three blocks of the IGT indicating risky decision-making were lower in non-lithium-users than in lithium-users. The scores of risk-taking behaviours differed between groups. Non-lithium-users had lower scores indicating risk-taking behaviour than lithium-users. There was a difference between groups in BIS-11 scores. All subscale scores were significantly higher in non-lithium-users compared to lithium-users and controls. Motor impulsivity was significantly lower in the control group than in lithium-users and in lithium-users than in non-lithium-users. There was no significant difference in C-SSRS scores between the groups. Patients who used lithium had higher functionality than patients who did not use lithium. Correlation analyses revealed a positive correlation between IGT scores and BART scores and a negative correlation between IGT scores and BIS-

11 scores. There was a negative correlation between the presence of suicidal thoughts, the intensity of suicidal thoughts, the actual lethality of the behaviours, and DM performance. There was a positive correlation between the presence of suicidal thoughts, the intensity of suicidal thoughts, the number of suicidal behaviours, and impulsivity. There was a negative correlation between the number of manic and depressive episodes, the number of hospitalizations, and the functioning in non-lithium-users. A positive correlation was found between motor impulsivity and the number of manic and depressive episodes. A positive correlation was observed between depressive episode number and the presence and intensity of suicidal thoughts. In the logistic regression model, when adjusted for sociodemographic and clinical variables, in comparison with the control group, the presence of a family history of psychiatric disorder predicted the likelihood of being in lithium-user and non-lithium-user bipolar disorder groups approximately 3,6 and 4,6 times more, respectively, and being unemployed approximately 9,6 and 9,7 times more, respectively. In addition, a one-unit increase in the number of suicides predicted the likelihood of being in non-lithium-user group approximately twice more than being in lithium-user group. In a logistic regression analysis between non-lithium-user and lithium-user patient groups with adjusted for sociodemographic and clinical variables, there was no statistical significance for the adjusted number of pumps of purple balloons in BART, but lower BART total gain (OR: 0,951; %95 CI: 0,909-0,995), IGT total gain (OR: 0,999; %95 CI: 0,999-1), and DM total score (OR: 0,979; %95 G.A: 0,962-0,996) and higher motor impulsivity score (OR: 1,322; %95 CI: 1,130-1,548) was associated with being in non-lithium-user group, however, the odds ratio was close to one. In the linear regression model showing the relationship between lithium use and BIS-11 score, an increase in lithium blood level predicted an increase in BIS-11 score. In the model to predict the adjusted number of pumps of purple balloons in BART, decreased DM performance and increased age predicted a decrease in the adjusted number of pumps of purple balloons score.

CONCLUSION: Our study contributes to the literature in terms of showing the effects of lithium use on DM performance, risk-taking behaviour, and impulsivity in patients with bipolar disorder. DM performance was found to be higher in patients who used lithium compared to those who did not use lithium. It has been shown that risk-taking measured by behavioural tests is higher in lithium-users compared to non-lithium-users, but DM under risk is better. It was shown that patients who never used lithium had higher impulsivity scores on the self-report scale than patients who use lithium. Our results suggest that lithium may improve DM performance of patients with bipolar disorder.

Keywords: Bipolar Disorder, Decision-Making, Impulsivity, Lithium, Risk-Taking, Suicidality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. PROBLEMİN TANIMI VE KONUNUN ÖNEMİ

Bipolar I bozukluğu, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nın 5. baskısının (DSM-5) "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" tanı grubunda bulunan kronik ve ciddi bir ruhsal bozukluktur (1). Temel özelliği duygudurumda tekrarlayan bozulmalar olan bipolar I bozukluk seyrinde bilişsel işlevlerde de bozulma görülür (2–4). Bilişsel işlevlerdeki bu bozulma ötimik dönemde de sürmekte ve hastaların işlevselliğini azaltmaktadır (4–8).

Karar verme, seçenekler arasından uygun olanı tercih etmek olarak tanımlanabilen kompleks bir bilişsel süreçtir (9). Serebral korteksin farklı birçok bölgesinin etkileşimi ile yürütülen karar verme mekanizmalarının psikiyatrik bozukluklarda zayıflamış olduğu bilinmektedir (10,11). Karar verme süreçlerindeki bu bozulmalar bipolar bozuklukta mani ve depresyonda daha belirgin olmakla birlikte ötimik dönemde de sürmektedir (8,11,12).

Risk alma davranışı, bipolar bozukluğun mani kriterlerinden biri olmasına rağmen bu kriterin muğlak olması, dürtüsel davranışların da kritere uyması ve risk almanın laboratuvar ortamında tek başına ölçümünün zorluğu sebepleriyle araştırmalarda geri planda kalmıştır (1,13). Hastalık sürecini alkol ve madde kullanımı, tehlikeli finansal eylemlerde bulunma, rastgele ve korunmasız cinsel ilişki gibi yansımalarla karmaşık hale getiren risk alma davranışları bipolar bozukluğun mani kriteri olsa da kısıtlı sayıda araştırma bu davranışların ötimik dönemde de sürdüğünü göstermektedir (14–18).

Davranışların sonucunu öngörmeden, plansız ve erken olarak, duruma göre riskli sayılabilecek eylemlerde bulunma olarak tanımlanan dürtüsellik temelde inhibitör kontrolün ve bilgi işlemenin zayıflaması ile ortaya çıkmaktadır (17,19). Bir semptom olarak kişilik bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve bipolar bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozukluğun seyrinde görülebilir (20). Dürtüsel davranışlar uzun dönemde agresyon, madde kullanımı ve intihar gibi ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilen durumlarla ve işlevsellikte azalma ile ilgilidir (19,21,22).

Suisidalite, intiharla ilişkili tüm düşünceleri, davranışları ve intihar girişimlerini kapsayan bir terimdir (23). Bipolar bozukluk, suisidalitenin arttığı

psikiyatrik bozuklukların başında gelmektedir ve ötimik dönemde dahi intihar girişimi insidansı binde altı olarak saptanmıştır. Bununla birlikte ötimik dönemde suisidaliteyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır (24–26).

Karar verme, risk alma, dürtüsellik ve suisidalite arasında karmaşık ilişkiler bulunmaktadır ve bu durum bipolar bozukluk seyrinde kliniğe yansımaktadır (21,27,28). Bu sebeple duygudurum dönemlerini hedefleyen tedavilerin yanı sıra karar verme süreçlerinin daha iyi çalışmasını sağlayacak, risk alma davranışını, suisidaliteyi ve dürtüsellliği azaltacak tedavi yaklaşımlarının hastalar için hayati olduğu söylenebilir. Lityum, bipolar bozukluğun tüm dönemlerinde kullanılması önerilen ve antisuisidal etkinliği gösterilmiş farmakoterapötik bir ajandır (3,29,30). Lityumun antisuisidal etkinliğini, dürtüsellik üzerine etkisi aracılığı ile dolaylı olarak gösterdiğini belirten yayınlar bulunmaktadır (31). Bununla birlikte karar verme üzerine etkisini inceleyen tek klinik çalışma mevcuttur. Risk alma üzerine etkisini araştıran çalışmalar ise sadece sıçanlar ile yapılan prelinik araştırmalardır (32,33). Lityumun bu kavramlar üzerine etkisinin incelenmesi bipolar bozukluğun izleminde sık karşılaşılan ve işlevselliği olumsuz etkileyen risk alma, dürtüsellik ve suisidalite gibi durumların daha iyi yönetilmesini sağlayacaktır.

1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmada halen lityum kullanan ve lityum kullanmamış bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerin karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ile işlevselliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun için hastaların sosyodemografik verilerinin kaydedilmesine ek olarak dürtüselliklerinin, suisidalitelerinin ve işlevselliklerinin belirlenmiş ölçeklerle; karar verme performansları ve risk alma davranışlarının ise nöropsikolojik testler ile (sırayla Iowa Kumar Testi ve Balon Analog Risk Testi) değerlendirilmesi planlanmıştır.

1.3. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

1. Bipolar bozukluk tanısı olan ve lityum kullanan ötimik dönemdeki hastalarda karar verme performansı lityum kullanmamış ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastalardan daha iyi, sağlıklı gönüllülerden daha kötüdür.
2. Dürtüsellik, suisidalite ve risk alma davranışını gösteren ölçümlerden elde edilen puanlar bipolar bozukluk tanısı olan ve lityum kullanan ötimik dönemdeki hastalarda, lityum kullanmamış ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastalara göre daha düşük, sağlıklı gönüllülerden ise daha yüksektir.
3. Tüm katılımcılarda karar verme performansı; risk alma davranışı, dürtüsellik ve suisidalite ile negatif ilişkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım ve Klinik Özellikler

Bipolar I bozukluğu (BPB), Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nın 5. baskısının (DSM-5) "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" tanı grubunda bulunan kronik ve ciddi bir ruhsal bozukluktur (1). BPB'nin genel popülasyonda hayat boyu prevalansı % 1-5 arasındadır ve her iki cinsiyeti eşit etkilemektedir (12,21,34–36). BPB'nin temel özelliği duygudurumda tekrarlayan bozukluk dönemleridir. Duygudurumdaki değişiklikler depresyondan maniye kadar geniş bir aralıkta veya iki kutuptan da semptomlar içeren karma özellikte olabilir fakat tanımı gereği BPB'nin seyri boyunca en az bir mani dönemi görülmelidir. DSM-5'te depresif, hipomanik ve manik dönemler duygulanım, psikomotor aktivite ve vejetatif belirtiler üzerinden tanımlanmış, BPB'de etkilendiği bilinen bilişsel işlevler arasından ise sadece dikkatteki bozulmaya tanı kriterleri arasında yer verilmiştir (1–5).

2.1.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler

Biliş, iç ve dış dünyadan verilerin elde edilmesi ve işlenmesi için beyinde gerçekleşen objektif ve performans temelli etkinliklerdir. Bu etkinlikler dikkat, konsantrasyon, çalışma belleği, uzun süreli bellek, sözel öğrenme ve akıcılık, yürütücü işlevler, inhibitör kontrol ve karar verme gibi birçok alanda gerçekleşmektedir (4).

Bipolar bozukluğun hem mani hem de depresyon döneminde neredeyse tüm temel bilişsel işlevlerde bozulma olduğu gösterilmiştir (4,6,37). Bununla birlikte BPB'de bilişsel işlevlerle ilgili çalışmalar özellikle dikkat, konsantrasyon, sözel bellek, çalışma belleği, yanıt inhibisyonu ve yürütücü işlevlerin bozulduğunu ortaya koymuştur (4,5,7,37).

Bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerdeki sorunlar ötimik dönemde de devam etmektedir (4–6,8,10,38). BPB'nin durumsal değil (*state marker*) yapısal özellikleri (*trait marker*) olduğu belirtilen bu sorunlardan özellikle dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar ötimik dönemde de sürmektedir (39–43). BPB'de yürütücü işlev bozuklukları ötimik dönemde karar verme performansında düşme, risk alma davranışları, inhibitör kontrol sorunları ve dürtüsellik olarak kendini gösterebilmektedir (12,27,43,44). Ötimik dönemdeki bu bozukluklar ile işlevsellikte

ve hayat kalitesinde düşme, beden kütle endeksinde artış ve tedavi uyumsuzluğu gibi BPB'nin klinik seyrini olumsuz etkileyen durumlar arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (4,5,7,45,46). Buna rağmen BPB için tedavi kılavuzları daha çok duygudurum ve davranış ile ilgili semptomların kontrol altına alınmasını incelemektedir (2,3,47,48).

2.1.3. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik

Bipolar bozukluk seyrinde görülen mani ve hipomani dönemlerinin DSM-5'e göre C, depresyon döneminin ise B tanı kriteri işlevselliğin bozulduğunu belirtmektedir. İşlevselliğin bozulması, hastaların hayatlarını birçok alanda etkilemektedir (1,35). Genel işlevselliğin bozulması, erkek, yaşlı, yalnız yaşayan, sosyoekonomik düzeyi düşük olan, daha erken hastalık başlangıç yaşı, psikotik belirti öyküsü, duygudurum dönemleri ve hastane yatışı daha sık, uyku kalitesi düşük olan ve psikiyatrik eş tanısı bulunan hastalarda daha çarpıcıdır (35,49,50).

İşlevsellikte azalmanın bilişsel işlevlerdeki bozulma gibi ötimik dönemde sürdüğü tekrarlayan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Hastaların %30-60 kadarında özellikle bilişsel, sosyal ve mesleki alanlarda işlevsellikte belirgin bir bozulma görülmektedir (51–53). BPB tanılı hastalara göre genel popülasyonda evlilik oranları 3 kat kadar fazlayken işsizlik oranları onda biri kadar düşüktür. Hastaların yaklaşık %20-60 kadarının bağımsız yaşama konusunda zorluk çektiği belirtilmektedir (10). Ötimik dönemde işlevselliğin düşük olmasının temel sebepleri olarak subsendromal depresif belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları gösterilmektedir (35,49,51–54). Bunun yanında BPB tanılı hastaların seyrinde ciddi problemler yaratma potansiyeli olan dürtüsellik de işlevselliğin düşmesine sebep olmaktadır (22).

2.2. KARAR VERME

2.2.1. Tanım ve Psikiyatrik Bozukluklarda Önemi

Karar verme (KV) (*decision-making*); belirli bir durumda farklı alternatiflerin ve yol açabilecekleri farklı sonuçların değerlendirilmesini, bunlar arasından duruma en uygun seçeneğin tercih edilmesini, tüm bu sürecin ve sonuçlarının yürütülmesini içeren; emosyonel ve sosyal etki altında kişinin deneyimlerine, amaçlarına ve sonuç beklentisine dayanan kompleks bir bilişsel işlevdir (9,12,55–58).

Psikiyatrik bozukluklarda hastanın ve sosyal çevresinin etkilenmesinde uygun olmayan kararların önemli rolü bulunmaktadır. KV'deki bozulma ile hastaların ilaç ve tedavi sürecine uyumlarının azaldığı, egzersiz ve diyetle dikkat etmeme, psikoaktif madde kullanımı ve korunmasız cinsel ilişki gibi riskli aktivitelerde bulundukları gösterilmiştir. Bu sebeple hastaların hayat kalitelerinin ve işlevselliklerinin gerilediği, kişiler arası ilişkilerinin bozulduğu, mesleki performanslarının düştüğü, fiziksel sağlıklarının bozulduğu, psikiyatrik belirtilerinin şiddetlendiği ve bunun sonucunda hastane yatışlarının arttığı belirtilmektedir. KV performansındaki düşüşün intihar oranlarındaki yükselme ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır (10,51,55).

Yapılan araştırmalar alkol ve madde kullanım bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, anoreksiya nervoza, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozuklukta KV sürecinde bozukluk olduğunu göstermiştir (10,11).

2.2.2. Karar Vermenin Nörobiyolojisi

Karar verme sürecinde başlıca üç bileşenden bahsedilebilir: Seçeneklerin belirlenmesi ve tercih, eylemin yürütülmesi ve sonuçların değerlendirilmesi (56,59). Bu bileşenlerin her biri beyinde serebral korteks, subkortikal yapılar ve bunların etkileşimleri aracılığıyla eş zamanlı olarak gerçekleştirilmektedir.

Birinci aşama olan seçeneklerin belirlenmesi ve değerlendirilmesinde en önemli bileşen her seçenek için bilişsel ve emosyonel bir değer (*value*) atanmasıdır. Bir seçeneğin değeri, var olan alternatif seçeneklere, sonuca ulaşmanın olasılığına ve sonucun gecikmesine, kişinin ihtiyaçlarına, bulunulan bağlama ve sonucun getireceği faydaya (*utility*) göre değişiklik gösterir. Kişinin belirli bir seçeneği tercih etmesi durumunda ulaşacağı fayda bu seçeneğin ödül değeridir (*reward value*). Bu sebeple her seçenek için bir ödül değerlendirilmesi yapılır. Ödül değerlendirilmesi sırasında birçok kortikal ve subkortikal serebral alan görevlidir (9,56,60,61).

Ventromedial prefrontal korteks (VMPFK), prefrontal korteksin (PFK) amigdala ve limbik sistem gibi emosyon merkezleriyle sıkı bağlantıları bulunan bölümüdür. VMPFK, bunun dışında ödül sisteminde merkezi bir rol oynayan nucleus accumbens (NAc) başta olmak üzere ventral striatumdan (VS) da yoğun nöral girdiler alır. VMPFK'nin özellikle anterior ve pregenual kısımlarının katıldığı bu bağlantılar sayesinde VMPFK'de her seçenek için öznel bir ödül değeri oluşmaya başlar (56–

58,62–64). Bu öznel değerin oluşmasında emosyonel bileşen oldukça önemlidir ve başlıca amigdala ve anterior insula tarafından oluşturulur (56,58).

Emosyonel bileşenin oluşması Damasio tarafından somatik belirteç hipotezi (*somatic marker hypothesis*) ile açıklanmıştır. Amigdala, raphe çekirdeklerinden serotonerjik, ventral tegmental alandan (VTA) dopaminerjik girdiler alarak VMPFK ile KV sürecinde emosyonel değerlendirmeye katılır. Bu değerlendirme sırasında her seçenek VMPFK’de, gelmesi beklenen ödülün değerine göre amigdala ve anterior insula tarafından emosyonel olarak “etiketlenir”. Etiketleme sonucu her seçenek bir otonomik yanıtla eşleştirilir. Bu otonomik yanıtlar hipotalamus başta olmak üzere otonom merkezler tarafından verilir ve elektrodermal aktivite, kan basıncı ve kalp atış hızı ile objektif olarak ölçülebilmektedir (56,58,65,66).

Ventromedial PFK’de oluşan öznel ödül değerinin ileri değerlendirilmesi orbitofrontal kortekste (OFK) yapılmaktadır. Bu ileri değerlendirme sırasında OFK, VS, anterior insula ve amigdaladan hem doğrudan hem de VMPFK aracılığıyla dolaylı olarak girdiler alır. Buna ek olarak dorsolateral PFK (DLPFK), posterior singulat korteks (PSK), anterior singulat korteks (ASK), temporoparietal bileşke ve posterior parietal korteksten (PPK) gelen nöral sinyaller OFK’nin özellikle medial bölümünde bütünleştirilir. Bu bütünleştirme ile ödül değerinin hesaplanması için VMPFK’de başlanan işlem OFK’de tamamlanmış olur. OFK’nin medial kısmında ödül değerlendirilirken lateral kısmında seçeneklere ait olumsuz kısımlar yani risk ve ceza hesaplanır. Her seçenek için medial OFK’de hesaplanan ödül değerinin karşılaştırılabilir olmasını sağlamak için bu değerlerin beyinde “ortak nöral birim” (*common neural currency*) ile temsil edildiği öne sürülmüştür (9,10,56,58,61,63–65,67–69).

Yukarıda da belirtildiği gibi her seçeneğin ödül değeri ödülün gecikmesine bağlı olarak değişkendir. Ortak nöral birim hem seçenekler arasında hem de her seçeneğin zaman içinde değişen ödül değerleri arasında karşılaştırmak yapmak için kullanılır. Zamanla ödül değerinin azalması (*temporal discounting*) iki temel matematiksel modelle açıklanmaktadır. Üssel azalma modelinde eşit zaman aralıklarında ödül değerindeki azalma oranı eşitken hiperbolik modelde zaman geçtikçe ödülün azalma oranı da azalır ve önemsizleşir. İnsanlarda zamansal azalmanın her iki model arasında bir yerde olduğu belirtilmektedir. Ödül değerlendirilmesi

sırasında ödülün şu anki değeri VMPFK, PSK ve VS tarafından hesaplanırken gelecekteki değeri lateral PFK ve PPK tarafından hesaplanır. Böylece her bir seçeneğin gelecekteki ödül değerleri de belirlenmiş olur (10,57,58,60,70).

Karar vermenin birincil amacı duruma uygun tercihte bulunmaktır. Bunun için yukarıda bahsedilen mekanizmalar aracılığıyla ödül değerleri belirlenen alternatifler arasından bir seçim yapmak gerekmektedir. KV sürecinde seçimin nasıl yapıldığı ile ilgili önde gelen iki model vardır. Bunlardan ilki alternatifler arasından ödül değeri en yüksek olanın tercih edildiği yarışmalı modeldir (*race model*). Diğer model olan sürüklenme-yayılma modelinde (*drift-diffusion model*) ise alternatifler değerlendirilir ve birinin ödül değeri belirli bir eşik değerın üstündeyse seçilir. Her iki modelde de KV sırasında hız ve doğruluk arasında bir ödün verme vardır. Kortikal yapılar KV'nin doğruluğu için çalışırken subkortikal yapılar KV'nin hızı için çalışırlar. Hız ve doğruluk arasında bir denge kurulması optimal KV'yi sağlamaktadır. Bu optimizasyonda subtalamik nükleusun görev aldığı, değere göre tercihin ise OFK tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir (60,61,68,70–72).

Bir alternatifin tercihindan itibaren bu alternatife uygun zihinsel veya motor aktivitelerin gerçekleştirilmesi gerekir. KV'nin ikinci aşaması olarak kabul edilen eylemin yürütülmesi için gerekli motivasyon NAc tarafından sağlanır (56). NAc ve bazal gangliyonlar eylemlerin gerçekleşmesi için çalışırken korteks tarafından yoğun bir şekilde inhibitör kontrole maruz kalırlar (67,71). Seçenekler arasından uygun olmayanların elenmesini ve uygun olanların düzenlenmesini (*editing*) sağlayan esas bölge DLPFK'dir. DLPFK bu görevini ventrolateral prefrontal korteksin (VLPFK) de yardımcı ile gerçekleştirir. DLPFK bu görevi sırasında NAc ve VMPFK tarafından gerçekleştirilmeye çalışılan ve değeri zamansal azalmaya maruz kalmadığından hemen tercih edildiğinde yüksek olarak kabul edilen alternatiflerin seçimini engelleyerek hazzı erteler (*delay of gratification*) ve öz kontrolü sağlar (10,56,58,67,70).

Eylem aşamasında birbiri ile yarışan alternatifler arasında çelişenler olabilir veya eylem gerçekleştirilirken ortaya birtakım hatalar çıkabilir. Bu çelişkilerin izlenmesi (*conflict monitoring*), hataların ayıklanması ve düzeltilmesi ASK tarafından gerçekleştirilir (56,58,68,73,74).

Sonuç olarak KV'nin ikinci aşaması olan eylemin yürütülmesinde bilişsel kontrol çok önemli bir rol oynar. Bu kontrol sayesinde hatalar tespit edilir ve düzeltilir, çelişkiler çözümlenir, yanıt inhibisyonu sağlanır. Böylece uygun eylemler yürütülerek davranışsal ve bilişsel esneklik sağlanır. Bu kontrolün ortadan kalkmasının en ciddi sonuçlarından biri psikiyatrik hastalıklarda görülen dürtüselliğin artmasıdır (10).

Karar verme süreci uygun alternatifin seçilip gerçekleştirilmesinden sonra dahi devam eder. KV'nin üçüncü ve son aşamasında gerçekleştirilen eylemlerin sonuçları izlenir (56,75). İlk aşamada yapıldığı gibi ortaya çıkan sonuçlar tekrar emosyonel ve bilişsel olarak etiketlenmeye uğrar ve değerlendirilir. Böylece ilk aşamada beklenen değerleri (*expected value*) hesaplanan alternatiflerin gerçek değerleri (*actual value*) görülmüş olur. Beklenen ve gerçek değerler arasındaki fark medial OFK'de GABAerjik (GABA: γ -amino bütirik asit), serotonerjik ve VTA'dan gelen dopaminerjik nöronların karşılıklı etkileşimleri sonucu hesaplanır ve bu fark ödül tahmin hatası (*reward prediction error*) olarak isimlendirilir. Ödül tahmin hatası, KV sürecinin sonunda ortaya çıkarak yeni kararların daha optimal verilmesini sağlamak üzere pekiştirmeli öğrenmeyi (*reinforcement learning*) tetikler. Ödül tahmin hatasının pozitif veya negatif hesaplanmasına göre bazal gangliyonların direkt veya indirekt yolları aracılığı ile pozitif veya negatif geribildirim sinyalleri oluşur ve pekiştirmeli öğrenme sağlanır (56,57,60,61,63,68,71,75).

2.2.3. Bipolar Bozuklukta Karar Verme

Yapılan çalışmalarda sıklıkla Iowa Kumar Testi (IKT) (*Iowa Gambling Task*) ile ölçülen KV performansı BPB'de azalmıştır (43,76,77). KV'deki bozulmanın depresyon ve mani dönemlerinde daha çarpıcı olmakla birlikte remisyon döneminde dahi sürdüğü ve sağlıklı kontrollere göre KV performansının daha düşük olduğu tekrarlayan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (11,12,27,39,78,79).

Depresyondaki hastalarla yapılan çalışmalarda ödül seçimi ve beklentisi sırasında VS'de olması beklenen aktivasyonun daha az gerçekleştiği gösterilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi VS, KV sırasında OFK'yi etkileyerek ödül değerinin belirlenmesinde ve motivasyonda görevlidir ve aktivitesinin bozulması sonucunda motivasyon kaybı ve anhedoni görülmektedir. Bu frontostriatal disfonksiyondan kaynaklanan KV bozukluğunun depresyonda kullanılan bilişsel davranışçı terapi ve

kişiler arası ilişkiler psikoterapisi gibi tedavilerle düzeltilebildiği gösterilmiştir (10,80,81).

Bipolar bozukluğun mani ve hipomani döneminde yapılan çalışmalarda da KV performansının düştüğü gösterilmiştir. Mani dönemindeki hastalarda ödül değerini işleme sistemi bozuktur ve ödül değerindeki zamansal azalma hızlıdır. Erken alınabilen ödüllerin daha değerli olması yanıt inhibisyonunun bozulmasına ve dürtüsellığe zemin hazırlamakta, risk alma davranışını arttırmaktadır (10,81).

Remisyonda olan BPB tanılı hastalarda KV performansı hakkında bilimsel yazın tartışmalıdır (12,81). KV performansının korunduğunu söyleyen yayınlar bulunmasına karşın (82) ötimik hastalarda sağlıklı kontrollere göre KV performansındaki azalmayı ortaya koyan çok sayıda kanıt bulunmaktadır (11,27,36,39). Yine de ötimik dönemde KV bozukluğunun BPB'nin yapısal bir özelliği olduğu ile ilgili dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi diğer bilişsel işlevlere göre daha az kanıt bulunmaktadır (39).

Karar verme performansındaki azalma ile BPB'deki klinik sorunların birçoğu arasında ilişki bulunmuştur. Örneğin IKT gibi objektif testlerde KV performansı daha düşük olan BPB tanılı hastalarda para harcamada, cinsel davranışlarda artış, içgörünün azalması, kişiler arası ilişkilerde bozulma, suicidal eylemlerde, dürtüsellikte artış ve disinhibisyon, yargılama kusurları daha sık görülmektedir. Bu sebeple BPB'de KV performansını düzelten müdahalelerin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır (10,11,13,36,43,76,81,83–85).

2.3. RİSK ALMA

2.3.1. Tanım ve Nörobiyoloji

Risk alma, olası olumsuz sonuçlarına rağmen haz ve ödül arama davranışında bulunma olarak tanımlanmaktadır (14,86). Risk alma davranışının ortaya çıkmasına sebep olan başlıca etkenler ödül değerlendirilmesinde bozukluk, davranış inhibisyonunun zayıflaması ve pekiştirmeli öğrenme süreçlerinde bozukluk olarak sayılabilir (14).

Bir durumun ödül değeri içerdiği risk ile yakından ilişkilidir. Ekonomik bir model olarak düşünüldüğünde risk, ödüle ulaşmak için bir maliyettir, bu sebeple olası ödül değerinden düşük kalmalıdır. Bu açıdan riskli durumlarda iki tip suboptimal karar

verilebilir. Ya durumun riski olduğundan düşük değerlendirilerek davranışta bulunulur ya da risk olduğundan yüksek değerlendirilerek aşırı tedbirli olunur. İlk durum alkol-madde kullanım bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi, ikinci durum ise anoreksiya nervoza ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklarda görülür (10,14,74).

Iowa veya Cambridge Kumar Testi gibi testler risk almayı dolaylı yollardan ölçen araçlardır. Bu testler sırasında beklenen riskin insula, lateral OFK ve orta beyin aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eğer riskli davranış sonunda ödül değeri düşük kalırsa, yani ceza durumunda, amigdala aktivasyonu da izlenmektedir (10,74). Ayrıca risk alma davranışı sırasında elektroensefalografide (EEG) sol frontal asimetri gösterilmiştir (87).

Risk alma davranışı ile ilgili nörokimyasal çalışmalar daha çok sıçanlar üzerinde yürütülmüş ve monoaminlere odaklanmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda IKT'nin sıçanlardaki karşılığı olan Sıçan Kumar Testi (*Rat Gambling Task*) kullanılmıştır. Araştırmalar dopaminin D₂-benzeri reseptörlerinin agonizması ile sıçanlarda büyük ve riskli ödüllerin tercihinin azaldığını göstermektedir. Bu etki D₂-benzeri reseptörlerinin antagonistlerinin uygulanması ile ortadan kalkmaktadır. Ayrıca D₃-benzeri reseptörlerin agonistleri uygulandığında suboptimal ve riskli kararlar artmaktadır. Bu durum dopaminin D₂-benzeri ve D₃-benzeri reseptörler üzerinden zıt etkiler ortaya çıkardığını göstermektedir. Bunun yanında dopamin iletimindeki disfonksiyonların ödül tahmin hatasının hesaplanmasını bozduğu ve pekiştirmeli öğrenmeyi azalttığı gösterilmiştir (88).

Riskli karar verme ile ilgili araştırmalarda serotoninin sistemik dolaşımdaki seviyesinin düşük olması ile maymun ve sıçanlarda yapılan kumar testlerinde güvenli seçeneğin tercihinin azalması arasında ilişki gösterilmiştir (88). Ayrıca maymunlarda beyin-omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) seviyesinin düşmesi ile maymunların ormanda ağaçlar arası atlama mesafelerinin yani risk alma davranışının artması arasında ilişki olduğu ortaya koyulmuştur (65). Sıçanlarda gerçekleştirilen reseptör bazındaki çalışmalarda ise risk tercihinin serotoninin 1A reseptör antagonistlerinin OFK'ye uygulanması ile azaldığı, anterior insulaya uygulanması ile arttığı gösterilmiştir (88).

Dopamin ve serotoninin aksine, norepinefrin ve asetilkolinin riskli KV’de sonuçları tartışmalıdır. Asetilkolinin pekiştirmeli öğrenmede görevli olduğu ve disregülasyonu ile KV sonucu ortaya çıkan öğrenme sürecinin bozulduğu belirtilmektedir (88). Biyobanka temelli genetik çalışmalarda BPB tanılı hastalarda risk alma davranışının 99 farklı lokusla ilişkisi saptanmıştır. Bu lokusların bir kısmının glutamat ve GABA iletimiyle ilgili olması dikkat çekicidir (86,89,90).

2.3.2. Bipolar Bozuklukta Risk Alma

Risk alma davranışı, BPB’nin çekirdek belirtilerinden ve tanı kriterlerinden biridir. DSM-5’te bu davranışlar mani ve hipomanik dönemlerinin B7 kriterinde “kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örneğin aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)” olarak tanımlanmıştır (1,14). DSM-5’te birtakım örnekler verilmiş olmasına rağmen B7 kriterinin muğlak olması, kritere sadece risk alma davranışlarının değil dürtüsel davranışların da uyması ve risk alma davranışının laboratuvar ortamında tek başına ölçümünün zorluğu gibi sebeplerle araştırmalarda risk alma davranışı geri planda kalmıştır (13).

Dürtüsel davranışlarla risk alma davranışlarının birbirlerinden ayrılmaları her zaman mümkün değildir. Bununla birlikte risk almada duruma bağlı seçilen davranışın uygun olmaması, dürtüsellikte ise davranış üzerinde yeterince kontrol olmaması söz konusudur. Risk alma dürtü kontrolünün sağlanabildiği durumlarda da görülebilir (18,91,92). Risk alma ve dürtüsellik arasındaki bu kavramsal farklılık nörogörüntüleme çalışmalarıyla da gösterilmiştir. Dürtüsellüğün ödül, pekiştirme ve KV ile ilişkili geniş bir ağı içeren NAc, amigdala ve frontal kortikal alanlarda, risk almanın ise DLPGK ve özellikle striatumda bozulmuş aktivite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (18,67).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda KV süreçlerindeki bozulmalar hastaların daha riskli davranışlarda bulunmasına sebep olmaktadır. Manik dönemde daha sık görülmekle birlikte, BPB’deki risk alma davranışlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (36,67,76,79). Ötimik dönemde risk alma davranışının sağlıklı kontrollerden yüksek olmadığını söyleyen yayınların (12,93) yanında duygudurum döneminden bağımsız olarak ötimi dönemi dahil tüm BPB seyrinde risk almanın arttığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (14,39,87,94). Üstelik risk almanın

sadece BPB tanılı hastalarda değil, asemptomatik yakınlarında da daha fazla görüldüğü öne sürülmektedir (18).

Bipolar bozuklukta risk alma kliniğe alkol ve madde kullanımı, alkol ve madde etkisinde araç kullanımı, kumar oynama davranışı, korunmasız ve rastgele cinsel ilişki, aşırı ve kompulsif para harcama veya riskli yatırımlar gibi tehlikeli finansal eylemler olarak yansımaktadır (14–16,87). Risk alma davranışlarının artması sonucunda kişiler arası ve sosyal ilişkiler bozulmaktadır (15,39,81). Risk alma davranışının daha iyi anlaşılmasıyla bahsedilen olumsuz sonuçların önüne geçilmesi ve BPB’de mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanabilecektir (86).

2.4. DÜRTÜSELLİK

2.4.1. Tanım ve Nörobiyoloji

Dürtüsellik, içsel ve dışsal uyaranlara, içinde bulunulan duruma uygunluğu ve yol açabileceği sonuçlar düşünülmeden, hızlı ve plansız olarak yanıt vermeye yatkınlıktır (12,67,88,95). Bu açıdan dürtüsellik kavramı riskli sonuçlar doğurabilen ve yanıt inhibisyonunun zayıf olması ile tanımlanan hızlı bir karar verme sonucunda ortaya çıkan maladaptif davranışları içermektedir (21,27,96). DSM-5’te de dürtüsellik, hemen elde edilecek ödüle olan isteğin ve hazzın ertelenememesinin bir yansıması olarak ortaya çıkan, kişinin zarar görme potansiyelinin yüksek olduğu ve önceden düşünülmeyen aceleci davranışlar olarak tanımlanmaktadır (1).

Tanımı gereği bilişsel ve davranışsal olarak çok yönlü ve karmaşık bir kavram olan dürtüsellüğün başlıca iki gruba ayrıldığı bir sınıflama önerilmiştir (64,92). İlk sınıf, bağlamın ve davranışın olası sonuçlarının yeterince değerlendirilememesi ve azalmış davranışsal inhibisyonla tanımlanan “motor” veya “hızlı yanıt” tipi, diğer sınıf ise hazzın ertelenememesi ve küçük fakat hemen alınan ödülün ertelenmiş ödüle tercih edildiği “tercih” veya “ödül erteleme” tipi dürtüselliktir (19,64,97,98). Ödül erteleme tipi dürtüsellüğün psikiyatrik bozukluklara daha sık eşlik ettiği belirtilmektedir (64).

Frontostriatal nöral ağlarda, daha spesifik olarak PFK’nin mezolimbik ödül sistemi üzerindeki kontrolde disfonksiyon sonucunda inhibitör kontrol zayıflamakta ve dürtüsellik ortaya çıkmaktadır (99,100). Bu ağdaki farklı bozukluklarla dürtüsellüğün farklı bileşenlerinin ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar özellikle olumsuz emosyon altında irrasyonel yanıt vermenin lateral PFK, motor

dürtüselliğin DLPFK, riskli davranışların ASK ve sol VLPFK disfonksiyonu, KV sürecinin verimliliğinin bozulmasının ise putamen ve insulada azalmış gri madde hacmi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (99,101). Ayrıca BPB tanılı hastalarda motor dürtüsellik puanları ile sol rostral ASK'de gri madde hacminin ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (102).

Dürtüsellikle ilişkilendirilen frontostriatal disfonksiyonlar, bu nöral ağlardaki monoaminlerin etkileşimlerinden ortaya çıkmaktadır. Bu etkileşimlerde dopaminin merkezi bir rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle D₂ ve D₃ reseptörleri aracılığıyla dopamin motivasyon ve eylemin başlatılmasında görevlidir. Bu görevi sırasında serotonin ile dengesinin bozulması dürtüsellğe sebep olmaktadır. Dopamin aktivitesinin artması veya dopamin aktivitesi normalken serotonin aktivitesindeki azalma dürtüsel davranışların artmasına sebep olmaktadır (19,103). Sıçan çalışmalarında raphe çekirdeklerinin hasarı ile serotoninin azaltıldığı durumlarda hemen alınabilen ödüllere yönelimin arttığı izlenmiştir. İnsanlarda ise BOS'taki serotonin seviyesinin azalması ile özellikle motor dürtüselliğin ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

Noradrenerjik aktivasyonun alfa-1 reseptörleri aracılığı ile amigdala ve PFK fonksiyonlarını bozduğu ve davranışsal duyarlılaşmaya yol açtığı bilinmektedir. Şiddetli stres altında veya yohimbin ve uyku deprivasyonu ile ortaya çıkan noradrenerjik aktivasyonla yanıt inhibisyonunun bozulduğu ve motor dürtüselliğin ortaya çıktığı belirtilmektedir (19). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda çekirdek belirtilerden biri olan dürtüselliğin norepinefrin taşıyıcısı inhibitörü atomoksetin ile azalması da bu bulguyu desteklemektedir (88).

2.4.2. Bipolar Bozuklukta Dürtüsellik

Bipolar bozuklukta dürtüsellik Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BIS-11) (*Barratt Impulsivity Scale*) gibi öz bildirim ölçekleriyle veya Yap-Yapma (*Go-No Go*), Hızlı Görsel İşleme (*rapid visual processing*) gibi davranışsal testlerle ölçülebilmektedir (104). BPB'de hem duygudurum dönemleri sırasında hem de ötimik dönemde, başta BIS-11 olmak üzere öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilen dürtüselliğin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (12,21,105–107). Bu sebeple dürtüsellik BPB'nin yapısal bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte dürtüselliğin davranışsal paradigmlarla ölçüldüğü çalışmalarda bu bulgu her zaman

gösterilememektedir. Bunun sebebi olarak çekirdek bir belirti olan dürtüselliğin davranışa her zaman yansımaması öne sürülmüştür (12,21,81,108–110).

Dürtüsellik BPB’de daha erken başlangıç yaşı, daha sık duygudurum epizodu, baskın olarak depresyon dönemleriyle gidiş ve tedavi uyumunun kötü olması gibi klinik özelliklerle ilişkilidir (105,111,112). Ayrıca manik dönemde daha şiddetli dürtüselliği olan hastaların ötimiye ulaşma sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (113). Bunun yanında öz bildirim ölçeklerinde dürtüsellik puanları daha yüksek olan hastalarda agresyon, kendine zarar verme, patolojik kumar oynama, madde kullanımı ve korunmasız cinsel ilişki gibi riskli davranışlar daha sık izlenmektedir (21,105,109,114). Daha şiddetli dürtüselliği olan BPB tanılı hastalarda maladaptif başa çıkma tutumlarının daha yüksek oranda görüldüğü, yaşam kalitesi ve işlevselliğin ise daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (22,50,105,115,116).

Bipolar bozuklukta dürtüselliğin en dramatik sonuçlarından biri intihar riskinin artmasıdır. BPB tanılı hastaların katıldığı çalışmalarda, daha şiddetli dürtüselliği olan hastaların daha sık suicidal ve parasuicidal eylemleri olduğu ve intihar girişimlerinin daha ölümcül yollarla olduğu ortaya koyulmuştur (92,98,105,112,114,117). KV performansındaki bozulma ile hem dürtüsellikteki hem de suicidalitedeki artış ilişkili olduğundan bu kavramlar arasında karmaşık bir ilişki olduğu düşünülmektedir (10).

2.5. SUİSİDALİTE

2.5.1. Tanım ve Nörobiyoloji

Amerikan Psikoloji Birliği suicidaliteyi “özellikle iyi belirlenmiş bir intihar planı ile kendini gösteren, genellikle intihar fikirleri ve niyeti ile tanımlanan intihar riski” olarak tanımlamaktadır. Yani suicidalite intiharın sadece davranışsal değil düşünsel boyutunu da kapsayan bir terimdir (118).

Suicidaliteyi açıklamaya yönelik nörokimyasal çalışmalar daha çok serotonerjik sisteme odaklanmaktadır. Araştırmalar, intihar girişiminde bulunan kişilerde bulunmayanlara göre duygudurumdan bağımsız olarak ventral kısmı başta olmak üzere PFK’de, hipotalamusta ve beyin sapında serotonin iletiminde anormallikler saptamıştır. İntihar girişiminde bulunanlarda, bulunmayanlara göre santral sinir sistemindeki serotonin iletimini gösteren 5-HIAA seviyesi BOS’ta daha düşük bulunmuştur. Bu bulguyla ilişkili olarak intihar girişiminde bulunanlarda

azalmış serotonin iletimini telafi etmeye yönelik olarak PFK’de serotoninin postsinaptik 1A ve 2A reseptörlerinin sayısında artış (*up-regulation*) izlenmektedir. Üstelik serotonerjik sistemdeki bu bozukluklar, intiharı daha ölümcül yollarla deneyen kişilerde daha ileri boyuttadır (103,118–121).

Serotonin ile ilgili bu bulgular, fenfluramin uyarı testi ile de desteklenmektedir. Fenfluramine prolaktin yanıtı, santral serotonerjik aktivitenin bir göstergesidir. Depresyon tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda, fenfluramine prolaktin yanıtının intihar girişiminde bulunan hastalarda duygudurum belirtilerinden bağımsız olarak küntleşmiş olduğunu göstermiştir (119,121–123). Genetik çalışmalar da serotonerjik sistem bozukluğunun suisidaliteye katkısını göstermektedir. Bu alanda özellikle serotoninin sinaptik aralıktan presinaptik nörona taşıyan proteini kodlayan *SLC6A4* geninin düzenleyici bölgesindeki bir polimorfizmden kaynaklanan S-alelinin dürtüsel agresyon ve intihar davranışı ile ilişkisi gösterilmiştir (119).

Suisidalitenin nöropatolojisi hakkında yapılan çalışmalarda serotonerjik aktivitenin yanında birçok hücre içi ve dışı sinyal ileti sisteminin de bozulduğu ortaya koyulmuştur. Örneğin; kronik strese bağlı hipotalamo-hipofizer aks bozukluğu sonucunda kortikotropin serbestleştirici hormon ve noradrenerjik aktivitede artış, hipokampus ve ventral PFK’de beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü seviyesinde azalma, hipokampus ve PFK’de nörotrofin-3 ve sinir büyüme faktörü seviyesinde azalma, DLPFK ve ASK’de fibroblast büyüme faktörünün FGFR2 ve FGFR3 reseptörlerinin sayısında azalma (*down-regulation*) ve birçok hücre içi sinyal yolağında düzensizlik gösterilmiştir (119–121,123,124).

Bu değişikliklerin yanında glutamaterjik sistemdeki disfonksiyonların da suisidaliteyi arttırdığı düşünülmektedir. Ketaminin PFK’deki tonik etkili GABAerjik ara nöronlarda NMDA reseptörlerini bloke ederek sinaptik glutamat salgısını arttırdığı ve böylece intihar düşüncesini azalttığı belirtilmektedir. Ketamin, glutamat üzerine etkisi dışında birçok hücre içi sinyal yolunu da etkilemektedir. Bunlardan biri antisuisidal etkinliği bilinen lityum gibi, glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) enzimi üzerinde yaptığı inhibisyonudur. (124,125). Bütün bu bulgular suisidalitenin hücre içi ve hücreler arası karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığını göstermektedir.

Yapısal manyetik rezonans (MR) çalışmalarında intihar girişimi olanlarda olmayanlara göre sağ amigdala hacmi artmış, bilateral OFK’de gri madde hacmi ise

azalmış olarak saptanmıştır. Ayrıca MR’de sol OFK’de beyaz maddeki bağlantısallığı gösteren fraksiyonel anizotropinin azaldığı bulunmuştur (126). Fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) çalışmalarında ise intihar girişimi olanlarda bilateral OFK’de, sağ VMPFK’de, ASK’de ve sol DLPFK’de işlev bozukluğu bulunmuş, bu bölgelerin disfonksiyonu sonucunda duygudurum düzenlenmesinin ve ödül değerlendirilmesinin etkilendiği, yanıt inhibisyonunun bozulduğu ve dürtü kontrolünün engellendiği öne sürülmüştür (126,127). Bipolar bozukluk tanısı olan hastalardan intihar öyküsü olanlarda dürtüselliğin daha yüksek saptanması ve özellikle motor dürtüsellik ile intihar girişiminin ilişkili bulunması da bu görüşü desteklemektedir (28,128,129).

İntihar girişimi olan kişilerde, olmayanlara göre bilişsel işlevlerde de bozukluklar saptanmıştır. Bunların başında dikkat, bellek, sözel akıcılık, problem çözme yetisi ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar gelmektedir (119,130,131). Ayrıca birçok farklı grupta intihar girişimi olan kişilerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük İKT performansı gösterilmiştir (10,43,85,128,132–134).

Yukarıda açıklandığı gibi karar verme, eş zamanlı ilerleyen ve çok basamaklı bir bilişsel işlevdir. İntihar girişimi olan kişilerle yapılan görüntüleme çalışmalarında OFK’yi de kapsayacak şekilde ventral PFK’de ve DLPFK’de anormallikler saptanması sebebiyle intihar davranışında özellikle KV’nin ödül değerlendirme ve yanıt inhibisyonu bileşenlerinin bozulduğu öne sürülmektedir. Serebral bölgelerin hatalı değerlendirmesi ile tedavinin getireceği faydayla ilişkili beklenen değerin yanlış atanması ve bozulmuş olan yanıt inhibisyonu intihar davranışına yol açmaktadır (84,131,134,135).

2.5.2. Bipolar Bozuklukta Suisidalite

Bipolar bozuklukta ortalama yaşam süresi genel popülasyondan yaklaşık 20 yıl kısadır ve intihar mortalitenin önemli bir sebebidir (136,137). BPB’de genel popülasyona göre intihar düşüncesinin 5 kat, intihar girişiminin 20-30 kat, intiharla ölümün 60 kata kadar daha fazla olduğu belirtilmektedir (136–139). Buna göre BPB tanılı hastaların %25-50’si hayatları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunmakta ve %15-20’si intihar sebebiyle hayatını kaybetmektedir (25,129,140). İntihar girişiminde bulunan ve hayatını kaybetmeyen BPB tanılı hastalarda genel işlevsellik daha düşüktür (28).

Bipolar bozuklukta umutsuzluk, ailede intihar öyküsü, hastalığın erken yaşta başlaması, hastalığın erken dönemleri, karma özellikli dönemler, hızlı döngülü hastalık seyri, eşlik eden kişilik veya alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu intihar riskini arttırmaktadır. BPB’de intihar riski depresyon döneminde en yüksektir (139,141).

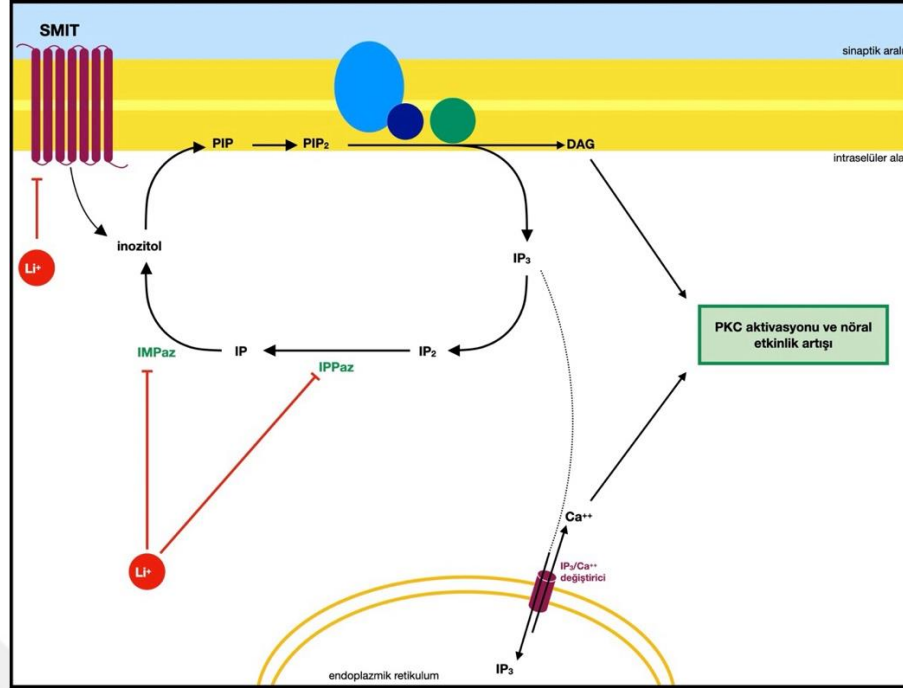
Depresyon döneminde olan bipolar bozukluk hastalarında yapılan bir çalışmada, intihar girişimi olan hastalarda olmayanlara göre bir önceki bölümde anlatılan bulgulara benzer şekilde DLPFK, OFK ve ASK’de gri madde hacminin azaldığı ve uzun süreli lityum tedavisi ile bu bölgelerde gri maddenin tekrar arttığı gösterilmiştir (142). Ayrıca BPB’de suisidalite, lityumun etki ettiği GSK-3 β enzimini kodlayan gendeki bazı tek nükleotid polimorfizmleri ile de ilişkili bulunmuştur (143).

2.6. LİTYUM

2.6.1. Etki Mekanizması

Lityum, vücut sıvılarında tek değerli katyon (Li^+) olarak bulunan farmakolojik bir ajandır. Bipolar bozuklukta etkisini temelde iki enzimi inhibe ederek hücre içi sinyal yolları üzerinden gösterir: İnozitol monofosfataz ve glikojen sentaz kinaz-3 β (144).

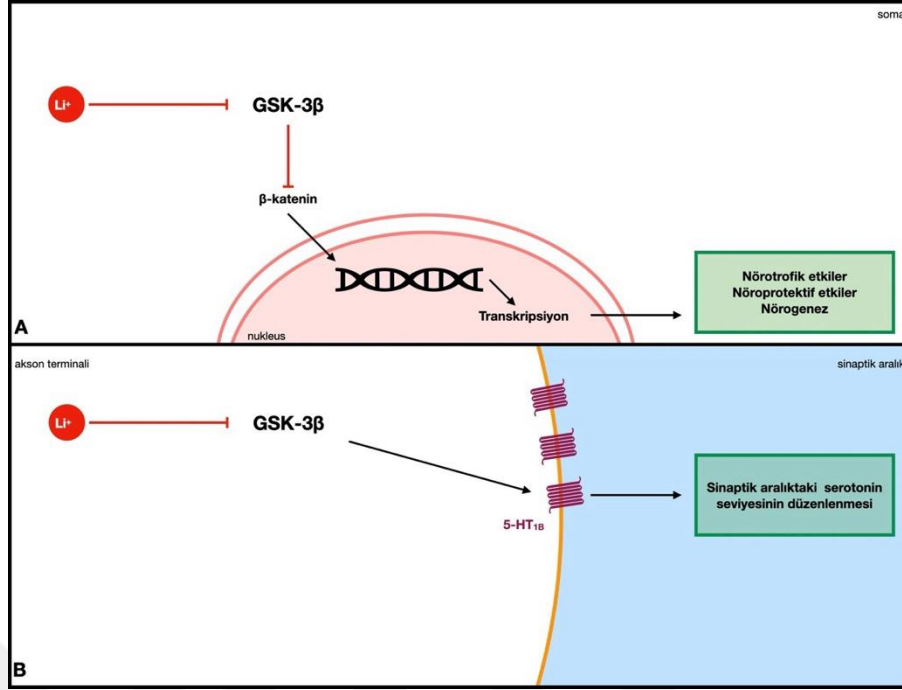
İnozitol monofosfataz, manik dönemde hızlandığı düşünülen inozitol döngüsünde görevli olan ve inozitol trifosfatı oluşturan substratları sağlamakla görevli bir enzimdir. Manide hızlanmış bu döngü nedeniyle protein kinaz C’nin uyarılması artmıştır. Protein kinaz C ve inozitol trifosfat, hücre içi kalsiyum miktarının dolayısı ile hücrenin uyarılabilirliğinin artmasına sebep olmaktadır. Bu yolun adrenerjik nöronlarda daha aktif olması sebebiyle mani döneminde davranışsal hiperaktivasyonun görüldüğü düşünülmektedir. Lityum, inozitol monofosfatazın ve daha az olarak da inozitol polifosfatazın inhibisyonu sayesinde hücre içinde inozitol trifosfatın ve protein kinaz C aktivitesinin azalmasını sağlayarak hücre içi kalsiyumu azaltır ve hücrenin eksitator-inhibitör dengesinin sağlanmasına yol açar. Bunun yanında lityum indirekt yollardan hücre içine inozitol girişini de engeller (Şekil 1) (114,144–146).



Şekil 1: Lityumun etki mekanizması-1. Lityum, manide hızlandığı düşünülen inozitol döngüsünde anahtar enzimleri inhibe ederek hücre içi inozitol trifosfatı azaltır. Böylece hücre içi kalsiyum miktarı azalarak protein kinaz C aktivasyonu engellenir. Bunun yanında lityum, hücre içine inozitol alınmasını da indirekt yollardan azaltır. (Kaynak 146'dan değiştirilerek alınmıştır.)

(SMIT: sodyum-miyo-inozitol taşıyıcısı, PIP: fosfatidilinozitol fosfat, PIP₂: fosfatidilinozitol bifosfat, DAG: diaçilgliserol, IP₃: inozitol trifosfat, IP₂: inozitol bifosfat, IP: inozitol fosfat, IPPaz: inozitol polifosfataz, IMPaz: inozitol monofosfataz, PKC: protein kinaz C, Li⁺: lityum)

β -katenin, genetik materyal transkripsiyonunu artırarak nörotrofik ve nöroprotektif etkilere sebep olan hücre içi bir proteindir. Glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) enzimi, bu proteini fosforilleyerek etkisini sonlandırmaktadır. Lityum, GSK-3 β 'yı inhibe ederek β -kateninin etkisini artırır. Böylece Bcl-2 gibi anti-apoptotik, BDNF ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi nörotrofik proteinlerin sentezi artar (Şekil 2). Bu değişiklikler sayesinde nöral sağkalım, hipokampal nöroenez, sinaptik plastisite artar, nöral enerji metabolizması ve hücre içi iskelet yapısı düzenlenir, dendritik dallanma çoğalır ve uzun dönemli potansiyasyon (*long-term potentiation*) kolaylaşır (41,51,105,144,147). Lityum uygulanması ile hem BPB tanılı hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde MR spektroskopi görüntülemesinde nöral bütünlük ve canlılık belirteci olan N-asetil aspartatın korteksteki düzeyinde artış saptanması da lityumun bu etkilerinin bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (41,148).



Şekil 2: Lityumun etki mekanizması-2. Lityum GSK-3β inhibisyonu aracılığı ile (A) β-katenin aktivitesini artırır ve nörotrofik etkiler ortaya çıkarır, (B) 5-HT_{1B} modülasyonunu değiştirerek sinaptik aralıktaki serotonin miktarını düzenler. (Kaynak 149'dan değiştirilerek alınmıştır.)

(GSK-3β: glikojen sentaz kinaz 3β, 5-HT_{1B}: serotoninin 1B reseptörü, Li⁺: lityum)

Bazı kortikal alanlarda sinaptik aralıktaki serotonin miktarının GSK-3β'nın serotoninin 1B reseptörlerini etkilemesi aracılığıyla düzenlendiği gösterilmiştir. Bu sebeple lityumun serotonerjik sistem üzerine dolaylı bir etkisi bulunmaktadır (149). Ayrıca GSK-3β'nın inhibisyonu ile JAK/STAT ve NFκB gibi proinflamatuvar yollar susturulur, böylece lityum antiinflamatuvar bir etkinlik de gösterir. Sıçanlarda oluşturulan hipoksik-iskemik modellerde lityumun proinflamatuvar sitokinleri azalttığı, mikrogial aktivasyonu arttırdığı ve inflamatuvar süreci kontrol altına aldığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da lityumun hücrel oksidatif stresi azalttığı ve antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği ortaya koyulmuştur. Bu etkisinin en çok OFK'de izlendiği belirtilmiştir (51,105,111).

Yapılan MR görüntüleme çalışmaları da lityumun ASK, ventral PFK, paralimbik korteks, superior temporal girus, amigdala ve hipokampusta gri madde artışına yol açtığını göstermektedir (41,51,105,148). Lityumun gri madde üzerindeki bu etkisinin özellikle uygulanmaya başlandıktan 10-12 hafta sonra tepe yaptığı ve 16 haftadan sonra dahi bu etkinin korunduğu belirtilmekte, nöroprotektif ve nörotrofik etkilerin izlenebilmesi için lityumun uzun süre kullanılması önerilmektedir (150).

2.6.2. Bipolar Bozuklukta Kullanımı ve Etkileri

Lityum, tedavi kılavuzları tarafından BPB'nin her döneminde ilk sırada önerilen farmakoterapötik ajandır. Mani ve idame dönemine göre kanıtları daha zayıf olsa da depresyon döneminde de lityum monoterapisi öneren birçok kılavuz bulunmaktadır. Tedavi kılavuzlarının lityum ile ilgili önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir (151–153).

Tablo 1: Lityumun bipolar bozukluk tedavisinde kullanımına dair tedavi kılavuzlarının önerileri
İlgili kılavuzun kullanımı desteklediği durumlar “+” işareti ile gösterilmiştir. Lityumun nöroprotektif etkisine dair bazı kılavuzlarda açıklamalar bulunsa da (ünlem işareti ile gösterilmiştir) bu amaca yönelik kullanımına dair özel önerilerde bulunulmamıştır. (Kaynak 153'ten değiştirilerek alınmıştır.)

(APA: Amerikan Psikiyatri Birliği, BAP: İngiliz Psikofarmakoloji Birliği, CANMAT: Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı, NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü, JSMD: Japon Duygudurum Bozuklukları Topluluğu, KMAP-BP: Bipolar Bozukluk için Kore İlaç Algoritması, ISBD: Uluslararası Bipolar Bozukluk Topluluğu, MOH: Singapur Sağlık Bakanlığı, RANZCP: Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Psikiyatri Birliği, SASOP: Güney Afrika Psikiyatristler Topluluğu, TPD: Türkiye Psikiyatri Derneği, TSBPN: Tayvan Biyolojik Psikiyatri ve Nöropsikofarmakoloji Topluluğu, WFSBP: Dünya Biyolojik Psikiyatri Toplulukları Federasyonu)

	APA	BAP	CANMAT	NICE	JSMD	KMAP-BP	ISBD	Maudsley	MOH	RANZCP	SASOP	TPD	TSBPN	WFSBP
Mani (monoterapi)	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+		
Mani (kombinasyon)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Depresyon (monoterapi)	+		+		+	+			+	+	+	+		
Depresyon (kombinasyon)	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
İdame	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İntihar önlenmesi	+	+			+		+	+	+	+		+		+
Nöroprotektif etki								!		!		!		!

Lityum, duygudurum dönemleri üzerine etkilerinin yanında suisidaliteyi de azalttığı gösterilen tek duygudurum dengeleyici ajandır. Yapılan çalışmalarda ortalama 18 ay lityum kullanımının suisidal eylem riskini yaklaşık 5 kat azalttığı gösterilmiştir. Lityum suisidal eylemler için ölümcüllük endeksini de (intihar girişimi sayısının

tamamlanan intihara oranı) azaltmaktadır (29,136,151,154,155). Lityum, yağmur suları ile kayalardan çözünerek içme sularına karışan bir eser elementtir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, içme suyunda lityum seviyesi daha düşük olduğu için lityuma çevresel maruziyetin daha az olduğu topluluklarda intihar oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum lityumun antisuisidal etkisine kanıt olarak gösterilmektedir (30,105,156,157). Lityum intiharı önleyen etkileri sebebiyle tedavi kılavuzları tarafından da önerilmektedir (Tablo 1) (153).

Hem hayvan çalışmalarında hem de klinik çalışmalarda lityumun dürtüselliği azalttığı gösterilmiştir (105,114,158,159). Farelerde aynı etkinin BPB’de kullanılan diğer duygudurum dengeleyiciler olan valproik asit ve karbamazepin ile sağlanmadığı, fakat bazı klinik çalışmalarda valproik asidin dürtüselliği azalttığına dair kanıtlar olduğu belirtilmektedir (160). Lityumun bu özelliğinin GSK-3 β inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir, çünkü yapılan çalışmalar GSK-3 β ’yı kodlayan genin bazı varyantları ile BPB’de dürtüselliğin yüksek düzeyde olmasının ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişkinin dikkatteki dürtüsellikte (*attentional impulsivity*) daha güçlü olduğu belirtilmektedir (105,136,161). Lityumun GSK-3 β inhibisyonu aracılığıyla antiinflamatuvar etkinlik göstermesi, intihar girişimi olan hastalarda özellikle OFK’de inflamasyonun yüksek bulunması ve GSK-3 β ’nın serotoninin 1B reseptörleri aracılığı ile dürtüsellikte rolü olduğu bilinen serotonin düzenlemesi lityumun antisuisidal etkinliğini dürtüselliği azaltarak gösterdiğini düşündürmektedir (105,111,136,160,162).

Daha önce belirtildiği gibi IKT’de KV performansının düşük olması ile intihar girişiminin daha fazla sayıda olması arasında bir ilişki bulunmaktadır (132). KV’nin ödül değerlendirilmesi, yanıt inhibisyonu ve emosyonel düzenleme bileşenlerindeki bozuklukların intihar davranışını arttırdığı düşünülmektedir (134,136). Lityumun, KV sürecindeki bu bozuklukları düzelterek antisuisidal etkinlik gösterdiğine dair görüşler bulunmaktadır (163). Yapısal MR çalışmalarında lityum ile ilişkili gri madde hacmindeki artışın KV ile ilişkili yapılarda görülmesi de bu görüşü desteklemektedir. Adida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da lityum KV performansını iyileştiriyor gibi görünmektedir (32). Bununla birlikte lityumun karar verme ve suisidalite ilişkisi üzerine etkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel klinik çalışma niteliğinde olan araştırmamız için hastanemizin Eğitim Planlama Kurulu'ndan 670 protokol sayısı ile 29.11.2022 tarihinde, 2023/62 protokol sayısı ve 2023-02-34 karar numarası ile 23.01.2023 tarihinde Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1 ve EK-2).

3.1. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ VE UYGULAMA

Çalışmaya Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniklerine başvuran bipolar I bozukluk tanılı hastalar ve sosyodemografik dağılımı benzer olan sağlıklı kişiler alınmıştır. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterlerine uyan kişilere çalışma hakkında bilgi verilmiş, katılmak isteyenlerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır (EK-3, EK-4).

Uygun katılımcılarla SCID-5 görüşmesi gerçekleştirilmiş, ardından sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 ve Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği uygulandıktan sonra Psychology Experiment Building Language (PEBL) programı aracılığı ile Iowa Kumar Testi ve Balon Analog Risk Testi yapılmıştır.

Çalışmaya lityum kullanımı olmamış 43 ve halen lityum kullanan 43 bipolar I bozukluğu tanılı hasta ile 43 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta grubu için;

- DSM-5'e göre "Bipolar I Bozukluğu" tanısı alması
- 18 yaşının üstünde olması ve 65 yaşının altında olması
- Hastalığın ötimik döneminde olması
- Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Kontrol grubu için;

- Yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile benzer olması
- Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Hasta grubu için;

- “Bipolar I Bozukluğu” tanısı dışında psikiyatrik bozukluk tanısının bulunması
- 18 yaşının altında olması ve 65 yaşının üstünde olması
- Organik beyin hasarı, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, nörolojik hastalık veya nörobilişsel işlevleri etkileyen bedensel hastalığın olması
- Kafa travması öyküsü olması
- Son bir yılda elektrokonvulzif terapi öyküsü olması
- Alkol ve/veya psikoaktif madde kullanım öyküsünün olması
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği’nde yedinin, Young Mani Derecelendirme Ölçeği’nde beşin üstünde puan alması

Kontrol grubu için;

- Herhangi bir psikiyatrik tanının bulunması
- Organik beyin hasarı, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, nörolojik hastalık veya nörobilişsel işlevleri etkileyen bedensel hastalığın olması
- Kafa travması öyküsü olması
- Alkol ve/veya psikoaktif madde kullanım öyküsünün olması

3.2. ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1. DSM-5 İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

(The Structured Clinical Interview for DSM-5 – SCID-5)

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Elbir ve arkadaşları tarafından yapılan SCID-5, 2015 yılında First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırmacı sorular yer alan SCID-5 on modülden oluşur. Bu modüller: duygudurum dönemleri, psikoz ve eşlik eden belirtiler, psikozla giden bozuklukların ayırıcı tanısı, duygudurum bozukluklarının ayırıcı tanısı, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif ve travma sonrası stres bozukluğu, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, uyum bozukluğu ve diğer bozukluklar için taramadır. Ağır bilişsel kusuru, ağır psikotik belirtileri ve ajitasyonu bulunmayan 18 yaş üstü kişilere uygulanabilmektedir ve ortalama uygulama süresi 40-60 dakikadır (164,165).

3.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmanın amacına yönelik olarak hastaların ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik ve klinik verilerini kaydetmek için kullanılan, araştırmacılar tarafından hazırlanmış formdur (EK-5).

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

(Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) (EK-6)

Hamilton tarafından 1960'ta geliştirilen ve 17 maddeden oluşan ölçek kişinin son bir haftadaki durumunu değerlendirmekte ve depresyonun şiddetini derecelendirmektedir (166). Beş ve üç seçenekli Likert tipi sorulardan oluşan ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur (167). Ölçek soruları depresif ruh halini, çalışma ve etkinliklere katılımı, suçluluk duygularını, intihar düşüncelerini ve girişimini, anksiyetenin ruhsal ve bedensel belirtilerini, hipokondriyazisi, ajitasyonu ve yavaşlamayı 0-4 arasında; genital semptomları, gastrointestinal ve genel somatik semptomları, kilo kaybını, uykusuzluğu ve içgörüyü 0-2 arasında puanlamaktadır. Ölçekten alınabilecek maksimum puan 52'dir. Alınan puana göre 0-7 arası depresyon olmadığını, 8-16 arası hafif şiddette, 17-23 arası orta şiddette, 24 ve üstü puanlar ise ağır şiddette depresyonu göstermektedir (168).

3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

(Young Mania Rating Scale – YMRS) (EK-7)

1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek yedi maddesi beşli, dört maddesi dokuzlu Likert şeklinde olan toplam 11 madde içerir (169). Son 48 saat içindeki yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı-saldırgan davranış, dış görünüm ve içgörü değerlendirilir. Ölçekten alınabilecek maksimum puan 60'tır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (170). Farklı çalışmalarda farklı kesme değerleri kullanılsa da Lukasiewicz ve arkadaşları en düşük klinik anlamlılığın 6,6 puanda ortaya çıktığını göstermişlerdir (171).

3.2.5. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

(Functioning Assessment Short Test – FAST) (EK-8)

Rosa ve arkadaşları tarafından 2007 yılında geliştirilen ölçek özellikle bipolar bozukluk tanılı hastalarda işlevselliğin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (172). Ölçek görüşmeci tarafından son 15 gün dikkate alınarak puanlanır. 24 maddeden oluşan ölçeğin her maddesi 0-3 puan arasında değerlendirilen Likert tipindedir. İşlevselliğin 6 alt boyutunu değerlendirir, bunlar özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleridir. Ölçekten alınabilecek maksimum puan 72'dir ve alınan puanın yüksek olması işlevselliğin düşük olduğunu gösterir. Kesme değeri yoktur, karşılaştırılmalı çalışmalarda kullanılması önerilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur (173).

3.2.6. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11

(Barratt Impulsiveness Scale-11 – BIS-11) (EK-9)

Barratt tarafından 1959 yılında dürtüsellik ölçülmesi amacıyla geliştirilen ölçek yıllar içinde birçok revizyona uğramıştır. Şu anda kullanılmakta olan 11. versiyonun (BIS-11) formu 1995'te geliştirilmiştir (174). BIS-11 her biri 1-4 arası puanlanan dördümlü Likert tipinde 30 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin plan yapamama, motor dürtüsellik ve dikkatte dürtüsellik olmak üzere 3 alt ölçeği vardır. 3 alt ölçek puanı ve toplam puan olmak üzere 4 farklı puanla değerlendirilir ve alınan puanın yüksek olması ilgili alanda dürtüsellik yüksek olduğunu gösterir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda yapılmıştır (175).

3.2.7. Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği

(Columbia Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS) (EK-10)

Posner ve arkadaşları tarafından üç farklı klinik araştırmının retrospektif verileri kullanılarak geçerliliği ve iç tutarlılığı gösterilen Columbia İntihar Şiddetini Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS) hayat boyu intihar düşüncesini, düşüncelerin yoğunluğunu, intihar davranışlarını ve davranışların ölümcüllüğünü değerlendiren yarı yapılandırılmış ve görüşmeci tarafından puanlanan bir ölçektir (176). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (177).

Ölçeğin dört bölümü mevcuttur. Bunlardan ilki intihar düşüncelerinin olup olmadığını değerlendirir. Bu bölümde evet-hayır cevaplarının işaretlendiği beş soru vardır ve alınabilecek maksimum puan beştir. İkinci bölümde intihar düşüncelerinin yoğunluğu değerlendirilir. Bu bölüm beş soru içerir ve düşüncelerin sıklığı, süresi, kontrol edilebilirliği, çeldiriciler ve intihar düşüncesinin nedenleri 1-5 arası puanlandırılır. Böylece intihar düşüncelerinin yoğunluğu maksimum 25 puan almaktadır. Üçüncü bölümde intihar davranışının varlığı ve niteliği belirlenir. Son bölüm ise varsa intihar girişimlerinin gerçek ve potansiyel ölümcüllüğünün değerlendirildiği bölümdür (177).

3.2.8. Psikoloji Deneyi Oluşturma Dili

(The Psychology Experiment Building Language – PEBL)

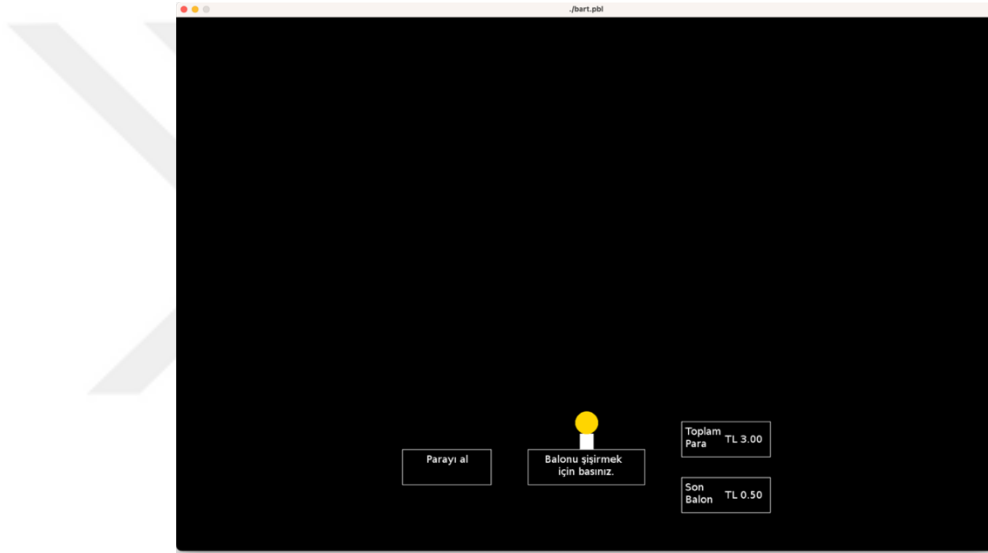
Psikoloji Deneyi Oluşturma Dili (“PEBL”) klinisyenlerin ve araştırmacıların davranış deneyleri tasarlamasına, uygulamasına ve paylaşmasına izin veren ücretsiz ve açık kaynak kodlu bir yazılım sistemidir (178). GNU Kamu Lisansı 2.0 (“GNU Public License 2.0”) ile lisanslandırılmıştır yani son kullanıcılar tarafından kullanımı, değiştirilmesi ve paylaşılması serbesttir. PEBL yazılımı bünyesinde birçok davranış deneyini barındırmaktadır. Çalışmada kullanılan Balon Analog Risk Testi ve Iowa Kumar Testi de PEBL aracılığıyla katılımcılara uygulanmıştır. Kullanılan yazılım şu bağlantıdan elde edilmiştir: <http://pebl.sourceforge.net/download.html>

3.2.9. Balon Analog Risk Testi

(Balloon Analogue Risk Task – BART)

Risk almanın değerlendirilmesi için dolaylı veya öz bildirimle dayalı ölçümlerin yetersiz olduğunu fark eden Lejuez ve arkadaşları tarafından geliştirilen “Balon Analog Risk Testi” (BART) bilgisayar temelli ve gerçek yaşam deneyimlerine benzeyen bir nöropsikolojik testtir (179,180). Yapılan çalışmalarda BART performansı ile yenilik arama davranışı, dürtüsellik, agresyon ve risk alma davranışları (sigara, alkol ve madde kullanımı, kumar oynama, korunmasız cinsel ilişki ve emniyet kemeri kullanmama vb.) arasında ilişki bulunmuş (179–182), risk alma davranışı ile ilişkinin zeka seviyesi ve cinsiyetten bağımsız olduğu gösterilmiştir (180). BART’ın başlangıç ekranında temsili bir balon ve bu balonu şişirmek için üzerinde “Balonu şişirmek için basınız” yazılı bir buton bulunur. Bu düzeneğin solunda “Parayı al” yazılı bir buton;

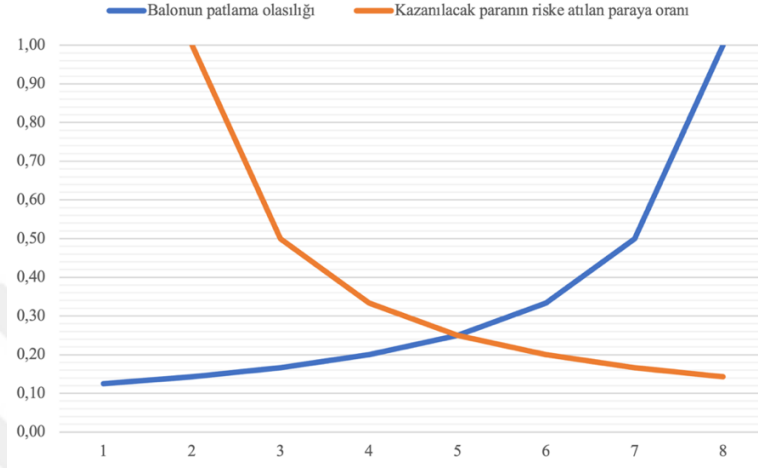
sağında ise üstte “Toplam para” yazılı, altta “Son balon” yazılı iki bilgilendirme kutusu vardır (Şekil 3). Katılımcı butonlara fare aracılığıyla basmaktadır. Balonu şişirmek için butona her basışta ekrandaki temsili balon şişer ve katılımcının ekranda gösterilmeyen geçici kasasına 5 kuruş eklenir. Katılımcı balonu şişirmek için istediği kadar bu butona basabilmektedir fakat balon kendisine ait patlama noktasına gelirse bir “pat” sesi duyulur ve balon patlar, katılımcının geçici kasasındaki ödül sıfırlanır. Katılımcı balonu şişirmeyi istediği yerde bırakıp “Parayı al” butonuna basmakta özgürdür. Bu durumda geçici kasasında biriken ödül “Toplam para” yazılı kutuya eklenir. Balonun patlaması ya da paranın alınması durumunda bir sonraki balon ekranda belirmektedir (180).



Şekil 3: PEBL programı üzerinden uygulanan Balon Analog Risk Testine ait ekran görüntüsü

Testte mor, sarı ve turuncu olmak üzere 3 balon türü vardır ve her türün maksimum şişme noktası birbirinden farklıdır. Teste katılanlara bu bilgi verilmez. Katılımcılara sadece her balonun bir patlama noktası olduğu, balonun ilk şişirmede de tamamen ekranı kapladığında da patlayabileceği bilgisi verilir. Bu bilginin verilmesi sırasında kullanılan ifadelerin çerçeveleme etkisi ile katılımcı performansını etkilediği gösterilmiş olduğundan tüm katılımcılara standart bir talimat metni okunmuştur (181). Katılımcı testi uygularken BART’ın uygulandığı programın algoritması her tür balon için 1 ile N arasında bir tam sayıyı rastgele seçer, seçilen sayı 1 ise balon patlar. N değeri mor balonlar için 128, turuncu balonlar için 16, sarı balonlar için 8’dir. Bu sebeple mor balonun patlama olasılığı ilk şişirmede 1:128, ikinci şişirmede 1:127

olacak şekilde her şişirmede artar. Buna göre mor balonlar ortalama patlama noktasına 64. şişirmede ulaşırlar. Katılımcılar balonu şişirdikleri sürece hem balonun patlama olasılığı artar hem de balondan kazanılacak paranın riske atılan paraya oranı azalır (Şekil 4). Bu durum aşırı riskin alınan ödülü azalttığı gerçek yaşam deneyimlerine benzerdir (180).

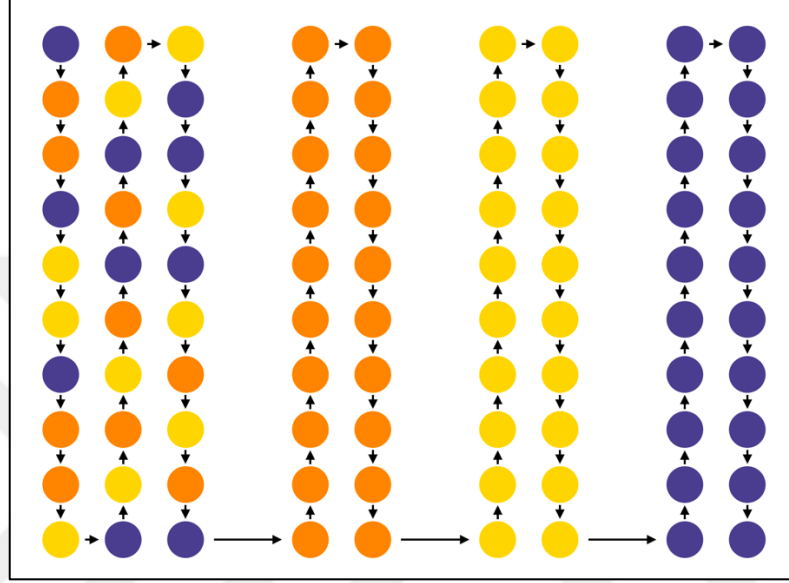


Şekil 4: Maksimum şişme sayısı 8 olan sarı renkli balon için her şişirmede balonun patlama olasılığı ve kazanılacak paranın riske atılan paraya oranı. Alt satırda balonun şişirme sayısı verilmiştir. İlk şişirmede 1:8 olan balon patlama olasılığı her şişirmede 1:7, 1:6 gibi logaritmik artmaktadır. Bununla birlikte her şişirmede kazanılacak 5 kuruşa karşılık riske atılan para 5-10-15 kuruş olacak şekilde artmaktadır. Bu durum aşırı riskin alınan ödülü azalttığı gerçek yaşam deneyimine benzemektedir.

Testin uygulanması sırasında balonlar katılımcıya 4 blok halinde gösterilir. Bu bloklar arası geçiş hastaya uygulama sırasında söylenmez. İlk blok 30 balondan oluşur ve her üç renkte balon karışık sıra ile ekrana gelir. Diğer bloklar ise 20 balondan ve sırasıyla turuncu, sarı ve mor balonlardan oluşur. Katılımcı böylece 90 balondan oluşan testi tamamlamış olur. Testin bloklar halinde düzenlenmesinin sebebi turuncu ve sarı balonların toplam şişirme sayısının düşük olmasına sebep olarak mor olan balonların etkisini azaltmamaktır (180). BART paradigmasının bir özeti Şekil 5'te gösterilmiştir.

Balonların patlama noktaları algoritma tarafından rastgele belirlendiğinden katılımcılar arasında farklılık göstermektedir, bu yüzden katılımcılar kendi deneyimleri doğrultusunda balonları şişirme sayılarını kısıtlayabilirler. Bu sebeple BART'ın orijinal çalışmasında düzeltilmiş değerlerin mutlak ortalama şişirme sayısının yerine kullanılması önerilmiştir. Düzeltilmiş değerler patlamamış balonların

ortalama şişirilme sayısı olarak hesaplanmaktadır. Mor balonlar ortalama patlama noktasının daha yüksek olması sebebiyle katılımcılar arasında şişirme sayısının en çok farklılık gösterdiği tür olmaktadır. Bu sebeple mor balonlardan elde edilen verilerin öz bildirim ölçeklerinde belirtilen gerçek yaşamdaki riskli davranışlarla ilişkisinin anlamlı olduğu saptanmıştır (180).



Şekil 5: Balon Analog Risk Testi paradigması. 30 balondan oluşan ilk blokta katılımcılara karışık renk ve sırada balonlar gösterilir. Ardından 20 balondan oluşan 3 blok şeklinde sırayla turuncu, sarı ve mor balonlar gösterilir. Böylece toplam şişirilme sayısı düşük olan sarı ve turuncu balonların mor balonların şişirilmesini azaltarak toplam şişirilme sayısını düşürmesi engellenmiş olur.

BART performansı şu değerlerle belirlenmiştir:

- Mor balonların toplam şişirilme sayısı (TŞSm)
- Mor balonların düzeltilmiş şişirilme sayısı (DŞSm)
- Turuncu balonların toplam şişirilme sayısı (TŞSt)
- Turuncu balonların düzeltilmiş şişirilme sayısı (DŞSt)
- Sarı balonların toplam şişirilme sayısı (TŞSs)
- Sarı balonların düzeltilmiş şişirilme sayısı (DŞSs)
- Toplam şişirilme sayısı (TŞ)
- Toplam patlama sayısı (TP)
- Toplam kazanç (TK)

Testle ilgili PEBL parametreleri EK-11’de verilmiştir.

3.2.10. Iowa Kumar Testi

(Iowa Gambling Task – IGT)

Iowa Kumar Testi (IKT), ventromedial prefrontal korteks hasarı olan kişilerde karar verme performansının bozulduğunu gören Bechara ve arkadaşları tarafından ilk defa 1994 yılında uygulanmıştır (183). Bu tarihten itibaren IKT, karar verme performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem olmuş, bilgisayar ortamında uygulanan standardize yöntemleri geliştirilmiştir (184). Türk toplumu için testin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (185).

Test boyunca katılımcı birbiriyle aynı görünen ve her biri 50 kart içeren dört desteden kart seçmektedir. A, B, C ve D harfleriyle kodlanan bu destelerden çekilen kartlar her zaman para ödülü vermekte, fakat zaman zaman ödüle ek olarak para cezası da vermektedir. Her destede 40 kart bulunur ve kartlar siyah veya kırmızı renktedir. Kartların renkleri test sırasında sadece dikkat dağıtıcı bir unsur olarak bulunmaktadır. Destelerin özellikleri şöyle özetlenebilir (Şekil 6) (183):

A destesi: cezalandırma B destesine göre sık fakat miktarı düşük, toplam kayıp kazançtan yüksek – dezavantajlı

B destesi: cezalandırma A destesine göre nadir fakat miktarı yüksek, toplam kayıp kazançtan yüksek – dezavantajlı

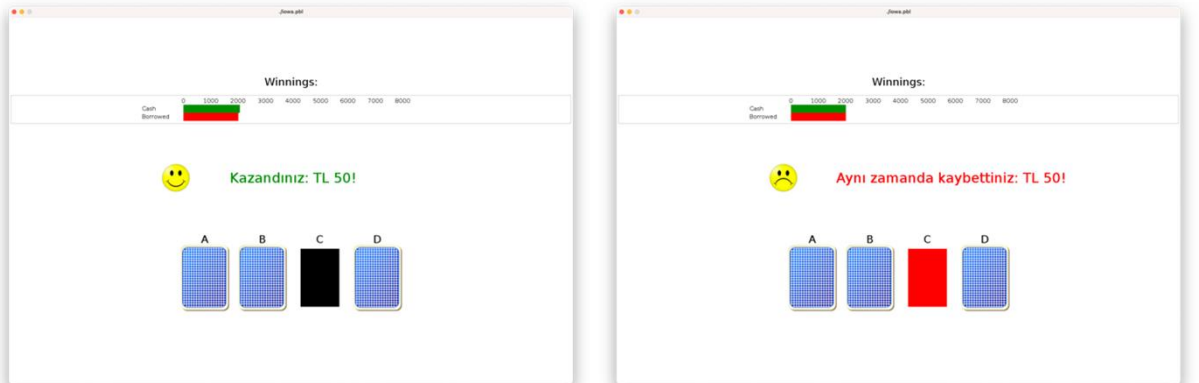
C destesi: cezalandırma D destesine göre sık fakat miktarı düşük, toplam kazanç kayıptan yüksek – avantajlı

D destesi: cezalandırma C destesine göre nadir fakat miktarı yüksek, toplam kazanç kayıptan yüksek – avantajlı

	D	C	B	A
	+50			+100

Şekil 6: Iowa Kumar Testi Paradigması. Ödül olarak A ve B desteleri 100 TL verirken C ve D desteleri 50 TL vermektedir. Aynı ödülü veren desteler arasında A ve C’de cezalandırma sıklığı çokken, B ve D destelerinde cezanın miktarı yüksektir.

Teste başlamadan önce katılımcılara 2000 TL para ödünç verilerek test boyunca görevlerinin maksimum kazanç elde etmek olduğu belirtilir. Bunun için kart seçtikleri desteyi istedikleri zaman ve istedikleri sıklıkla değiştirebilecekleri açıklanır. Teste katılanlara kaç kart seçtikten sonra testin sonlanacağı söylenmez, fakat 100 kart seçiminden sonra test sonlandırılır. Test boyunca katılımcının para kazanabilmesi için C ve D destelerine yönelmesi gerekmektedir. Test 100 kart seçilene kadar sürer ve 20 kartlık bloklar halinde değerlendirilir. Her bloğun değerlendirilmesi ile 5 ara skor, tüm kart seçiminin değerlendirilmesi ile toplam skor elde edilir. Değerlendirme kart seçme sayısına göre yapılır. Buna göre; $[(C+D)-(A+B)]$ skoru karar verme performansını, $[(B+D)-(A+C)]$ skoru cezalandırılma sıklığına duyarlılığı ölçer (Şekil 7) (184). Testle ilgili IKT parametreleri EK-12’de verilmiştir.



Şekil 7: PEBL programı üzerinden uygulanan Iowa Kumar Testine ait ekran görüntüleri

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS (v26.0) paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. *Post hoc* analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Sürekli değişkenlerin iki grup arasında ve çoklu grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenler için sırasıyla Student's t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılıma uymayan değişkenler için sırasıyla Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında *post hoc* test olarak ANOVA sonrası Tukey testi, Kruskal-Wallis sonrası Bonferroni düzeltmesi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişki normal dağılıma uyan değişkenlerde Pearson, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınan grupların birbirlerinden farklı özelliklerini (risk faktörlerini) göstermek ve hasta grupları arasında BART'ta toplam kazanç ve DŞSm, IKT'de KV toplam puanı ve toplam kazanç, BIS-11'de motor dürtüsellik ve toplam dürtüsellik puanlarının sosyodemografik ve klinik değerlere göre düzeltilerek karşılaştırılması için Backward lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Hasta gruplarında karar verme performansını (IKT: karar verme toplam puanı ve toplam kazanç değeri), risk alma davranışını (BART: DŞSm ve toplam kazanç değeri) ve dürtüsellliği (BIS-11: motor dürtüsellik ve toplam dürtüsellik puanları) öngörebilecek bir model oluşturmak ve bahsi geçen puanlar üzerinde bağımsız etkisi olan faktörleri belirlemek için lineer regresyon analizi kullanıldı. Lineer regresyon modeli Backward yöntemi ile oluşturuldu.

Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için sınır $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran ve içirme-dışlama kriterlerine uyan 86 kişi ve sosyodemografik özellikler açısından eşleştirilmiş 43 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmamızda BPB tanısı olan ve ötimik dönemde bulunan, hayatı boyunca lityum kullanmamış 43, lityum kullanmakta olan 43 hasta ve 43 sağlıklı kontrolden oluşan üç grup bulunmaktadır.

Bütün katılımcılara ait sosyodemografik verilerin analizinde katılımcıların yaş ortalaması $40,6 \pm 11,3$ yıl, eğitim süresi ortalaması $9,6 \pm 3,8$ yıl olarak hesaplandı. %48,1'inin (n=62) kadın, %50,4'ünün (n=65) çalışan, %63,6'sının (n=82) evli olduğu, %49,6'sının (n=64) sigara kullandığı saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmaya katılanların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Toplam (n=129)	Lityum Kullanmamış Hastalar (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar (n=43)	Sağlıklı Kontrol (n=43)	p
Yaş (yıl) [∞]	40,6±11,3	40,3±11,8	40,8±12,0	40,8±10,1	0,966 ¹
Cinsiyet [#]					
Kadın	62 (48,1)	18 (41,9)	23 (53,5)	21 (48,8)	0,554 ³
Erkek	67 (51,9)	25 (58,1)	20 (46,5)	22 (51,2)	
Eğitim Süresi ^u	8 (6-12)	8 (5-12)	8 (5-13)	8 (8-12)	0,438 ²
Çalışma durumu [#]					
Çalışıyor	65 (50,4)	15 (34,9)	14 (32,6)	36 (83,7)	<0,001 ^{3,a,b}
Çalışmıyor	64 (49,6)	28 (65,1)	29 (67,4)	7 (16,3)	
Medeni Durum [#]					
Evli	82 (63,6)	25 (58,1)	26 (60,5)	31 (72,1)	0,385 ³
Bekar	40 (31,0)	14 (32,6)	16 (37,2)	10 (23,3)	
Boşanmış	7 (5,4)	4 (9,3)	1 (2,3)	2 (4,7)	
Sigara [#]					
Evet	64 (49,6)	23 (53,5)	22 (51,2)	19 (44,2)	0,668 ³
Hayır	65 (50,4)	20 (46,5)	21 (48,8)	24 (55,8)	

[∞]ortalama±standart sapma ^aortanca (25. ve 75. yüzdeler) [#]n (%)

¹ANOVA ²Kruskal-Wallis ³ki-kare

^alityum kullanmamış hasta grubu-kontrol grubu arası fark ^blityum kullanan hasta grubu-kontrol grubu arası fark
p<0,05 olan değerler koyu yazılmıştır.

Çalışmaya alınan gruplar arasında çalışma durumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). *Post hoc* analizde bu farkın kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubunun ve kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubunun karşılaştırılmasından kaynaklandığı görüldü.

Çalışmaya katılanların %28,7'sinin ($n=37$) ailesinde psikiyatrik bozukluk tanılı en az bir kişi bulunduğu, %19,8'inin ($n=17$) ailesinde ise birinci derece akrabaların en az birinde BPB tanısı bulunduğu saptandı. Katılımcılarda fiziksel eş tanı oranı %27,9'du ($n=36$) (Tablo 3). Hasta grubunda bulunan toplam 86 katılımcının mani sayısı ortanca değeri 2 (çeyrekler arası aralık=1-3), depresyon sayısı ortanca değeri 2 (çeyrekler arası aralık=1-3), yatış sayısı ortanca değeri 1 (çeyrekler arası aralık=1-2), intihar sayısı ortanca değeri 1 (çeyrekler arası aralık=1-2) olarak saptandı (Tablo 4).

Gruplar arasında ailede herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsünün varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,006$). Bulunan bu fark kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubunun ve kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubunun karşılaştırılmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 3: Katılımcıların özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Toplam (n=129)	Lityum Kullanmamış Hastalar (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar (n=43)	Sağlıklı Kontrol (n=43)	p
Ailede herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü [#]					
Var	37 (28,7)	14 (32,6)	18 (41,9)	5 (11,6)	0,006^{1,a,b}
Yok	92 (71,3)	29 (67,4)	25 (58,1)	38 (88,4)	
Birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü [#]					
Var	17 (19,8)	5 (11,6)	12 (27,9)	0 (0)	0,058 ¹
Yok	69 (80,2)	38 (88,4)	31 (72,1)	0 (0)	
Fiziksel eş tanı [#]					
Var	36 (27,9)	15 (34,9)	12 (27,9)	9 (20,9)	0,353 ¹
Yok	93 (72,1)	28 (65,1)	31 (72,1)	34 (79,1)	

[#]n (%) ¹ki-kare

^alityum kullanmamış hasta grubu-kontrol grubu arası fark ^blityum kullanan hasta grubu-kontrol grubu arası fark $p<0,05$ olan değerler koyu yazılmıştır.

Tablo 4: Çalışmaya katılan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Toplam (n=86)	Lityum Kullanmamış Hastalar (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar (n=43)	P
Bipolar bozukluk başlangıç yaşı ^a	26,5 (19,8-34)	27 (20-35)	23 (18-34)	0,248 ¹
Mani sayısı ^a	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,575 ¹
Depresyon sayısı ^a	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,540 ¹
Yatış sayısı ^a	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (1-3)	0,228 ¹
İntihar sayısı ^a	1 (1-2)	1,5 (1-3)	1 (1-1)	0,094 ¹
Eşdeğer AP doz ^{a*}	200 (17-400)	200 (67-400)	200 (0-400)	0,845 ¹
İlaç kullanım süresi ^a	19 (7,5-35)	10 (3-15)	11 (5-24)	0,226 ¹

^aortanca (25. Ve 75. Yüzdelik) ¹Mann-Whitney U p<0,05 olan değerler koyu yazılmıştır.

*Eşdeğer AP doz: Kullanılan antipsikotikler klorpromazin eşdeğer dozu (mg/gün) olarak karşılaştırılmıştır (186).

Lityum kullanan hastalarda (n=43) lityum dozunun ortanca değeri 900 mg/gün (çeyrekler arası aralık=900-1200), ortalaması 1011,63±285,53 mg/gün idi. Bu hastalarda lityum kan düzeyi ortalaması 0,69±0,16 mEq/l olarak saptandı. Lityum kullanma süresi ortanca değeri 7 yıl (çeyrekler arası aralık=4-13), ortalaması 8,69±6,69 yıldır. Lityum kullanmamış grubun (n=43) %81,4'ü (n=35) duygudurum dengeleyici olarak valproik asit kullanmaktaydı. Bu hastalarda kullanılan valproik asit dozunun ortalama 1000±337,6 mg/gün; ortalama kan düzeyinin 69,45±8,05 µg/ml olduğu saptandı.

Çalışmamızda karar verme performansı IKT ile değerlendirildi. Ardışık 20 karttan oluşan her seri bir blok olarak kabul edildi. Her blok için ve tüm test için karar verme performansı ve cezalandırılma sıklığına duyarlılık puanları hesaplandı (Tablo 5).

1. Bloкта karar verme performansında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p=0,022). *Post hoc* analizde bu farkın kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu arasında olduğu saptandı. Bu bloкта ceza sıklığına duyarlılık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,522).

2. Bloкта karar verme performansında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p=0,001). *Post hoc* analizde bu fark kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu ve kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubu

arasındaydı. Bu blokta ceza sıklığına duyarlılık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,414$).

3. Blokta karar verme performansında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,001$). *Post hoc* analizde bu fark, kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu, kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubu ve lityum kullanmamış hasta grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasındaydı. Bu blokta ceza sıklığına duyarlılık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,469$).

4. Blokta karar verme performansında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p<0,001$). *Post hoc* analizde bu fark, kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu, kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubu ve lityum kullanmamış hasta grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasındaydı. Bu blokta ceza sıklığına duyarlılık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,003$). Bu farklılık kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu ve kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasındaydı.

5. Blokta karar verme performansında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,001$). *Post hoc* analizde bu fark, lityum kullanmamış hasta grubu ile kontrol grubu ve lityum kullanmamış hasta grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasındaydı. Bu blokta ceza sıklığına duyarlılık açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulundu ($p=0,026$). Bu fark, kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu arasındaydı.

Iowa Kumar Testi'nin toplam puanları değerlendirildiğinde gruplar arasında karar verme performansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). *Post hoc* analizde bu fark, hem kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu arasında hem de kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubu ve lityum kullanmamış hasta grubu ile lityum kullanan hasta grubu karşılaştırmalarında saptandı. Karar verme performansının IKT'deki bir diğer göstergesi olan test sonunda elde edilen toplam kazanç puanı da gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Toplam kazanç puanındaki farklılık kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu ve kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasındaydı. Ceza sıklığına duyarlılık toplam puanında ise gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p=0,236$).

Tablo 5: Çalışmaya katılanların İKT puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Toplam ^a (n=129)	Lityum Kullanmamış Hastalar ^a (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar ^a (n=43)	Sağlıklı Kontrol ^a (n=43)	p
Karar Verme Performansı					
Blok 1	0 (-4;2)	-2 (-4;0)	0 (-4;2)	0 (-2;4)	0,022^{2,a}
Blok 2	0 (-2;4)	-2 (-4;2)	0 (-4;4)	4 (0;6)	0,001^{1,a,b}
Blok 3	2 (-2;8)	-2 (-4;2)	2 (-2;10)	6 (2;12)	<0,001^{1,a,b,c}
Blok 4	2 (-2;12)	0 (-6;2)	4 (-4;12)	10 (6;16)	<0,001^{1,a,b,c}
Blok 5	2 (-2;14)	-2 (-6;2)	4 (-2;14)	12 (4;16)	<0,001^{1,a,c}
Toplam	10 (-8;37)	-4 (-20;2)	16 (-14;34)	30 (18;48)	<0,001^{1,a,b,c}
Ceza Sıklığına Duyarlılık					
Blok 1	0 (-2;2)	0 (-2;4)	0 (-2;2)	2 (-2;4)	0,522 ¹
Blok 2	0 (-2;2)	0 (-2;2)	0 (-2;4)	0 (-2;4)	0,414 ¹
Blok 3	0 (-2;2)	0 (-2;2)	0 (-2;2)	0 (-4;4)	0,469 ¹
Blok 4	0 (-4;2)	0 (-2;2)	0 (-2;2)	-2 (-6;0)	0,003^{1,a,b}
Blok 5	-2 (-5;2)	0 (-2;4)	-2 (-4;2)	-4 (-8;2)	0,026^{1,a}
Toplam	-2 (-10;7)	0 (-8;8)	-2 (-6;8)	-4 (-12;4)	0,236 ¹
Toplam Kazanç	-250 (-725;525)	-600 (-900;50)	-225 (-800;750)	375 (-400;1200)	<0,001^{1,a,b}

^aortanca (25. Ve 75. Yüzdelik) ¹Kruskal-Wallis ²ANOVA

^alityum kullanmamış hasta grubu-kontrol grubu arası fark

^blityum kullanan hasta grubu-kontrol grubu arası fark

^clityum kullanmamış hasta grubu-lityum kullanan hasta grubu arası fark

p<0,05 olan değerler koyu yazılmıştır.

Çalışmamızda risk alma davranışının değerlendirilmesi için kullanılan BART'a ait parametrelerden TŞSm açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,042). Bu farklılık kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu arasındaki karşılaştırmada saptandı. Mor balonların şişirilme sayısının patlamayan balonlara göre düzeltilmesi ile elde edilen DŞSm açısından da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,031). DŞSm'deki farklılık lityum kullanmamış hasta grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasındaydı. TŞSt açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001).

Bu değişken için farklılık her üç grubun da birbirleri ile karşılaştırılmasının sonucunda ortaya ıktı. DşSt yönünden ise gruplar arası farklılık bulunmakla birlikte ($p=0,001$) bu farklılığın yalnızca kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu arasında olduğu gösterildi. TşSs için de gruplar arasında *post hoc* analizlerde kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu arasında olduğu gösterilen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulundu ($p=0,014$). Bununla birlikte bu farklılık düzeltilmiş değer olan DşSs'de bulunmadı ($p=0,165$) (Tablo 6).

Balon analog risk testinde risk almayı değerlendiren diğer puanlardan biri olan Tş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,201$). TP yönünden ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulundu ($p=0,014$). Bu fark, kontrol grubu ile lityum kullanmamış hasta grubu arasındaydı. TK için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,019$). *Post hoc* analiz ile bu farklılığın lityum kullanmamış hasta grubu ile kontrol grubu ve lityum kullanmamış hasta grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasındaki karşılaştırmalardan kaynaklandığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya katılanların BART puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Toplam ^a (n=129)	Lityum Kullanmamış Hastalar ^a (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar ^a (n=43)	Sağlıklı Kontrol ^a (n=43)	p
TşSm	21,7 (12,6-30,1)	17,0 (10,4-25,4)	23,5 (13,1-30,8)	24,0 (13,5-32,1)	0,042^{2,a}
DşSm	20,8 (12,6-29,3)	17,1 (10,6-23,1)	23,7 (12,9-33,3)	22,1 (13,9-29,4)	0,031^{1,c}
TşSt	2,7 (2,3-3,1)	3,1 (2,7-3,6)	2,7 (2,2-3,1)	2,5 (2,2-2,7)	<0,001^{2,a,b,c}
DşSt	2,2 (1,9-2,9)	2,9 (2,0-3,3)	2,2 (2,0-2,6)	2,1 (1,8-2,3)	0,001^{1,a}
TşSs	4,4 (3,7-5,4)	4,9 (3,8-5,9)	4,3 (3,8-5,4)	4,1 (3,5-4,8)	0,014^{2,a}
DşSs	4,2 (3,4-5,0)	4,5 (3,4-6,0)	4,1 (3,5-5,4)	4,0 (3,2-4,7)	0,165 ¹
Tş	878 (592-1123)	778 (539-981)	9,38 (663-1161)	940 (631-1158)	0,201 ²
TP	36 (30-44)	40 (29-50)	37 (31-46)	34 (29-39)	0,014^{2,a}
TK	28,4 (21,5-36,5)	26,8 (16,9-30,0)	30,8 (21,5-39,8)	28,4 (23,2-37,7)	0,019^{2,a,c}

^aortanca (25. Ve 75. Yüzdelik) ¹Kruskal-Wallis ²ANOVA. $P<0,05$ olan değerler koyu yazılmıştır.

^alityum kullanmamış hasta grubu-kontrol grubu arası fark

^blityum kullanan hasta grubu-kontrol grubu arası fark

^clityum kullanmamış hasta grubu-lityum kullanan hasta grubu arası fark

Çalışmamızda katılımcıların dürtüsellikleri BIS-11 ile ölçüldü. BIS-11'in alt ölçekleri ile belirlenen dikkatte dürtüsellik, plan yapamama ve motor dürtüselliklerinin yanı sıra BIS-11 toplam puanında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulundu (tümü için $p<0,001$). Bu farklılık dikkatte dürtüsellik, plan yapamama ve toplam puanda lityum kullanmamış hasta grubu ile kontrol grubu ve lityum kullanmamış hasta grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasında saptandı. Motor dürtüsellik puanında ise her üç grubun birbirleriyle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya katılanların BIS-11 puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Toplam [∞] (n=129)	Lityum Kullanmamış Hastalar [∞] (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar [∞] (n=43)	Sağlıklı Kontrol [∞] (n=43)	p
Dikkatte dürtüsellik	14,5±4,0	17,0±4,9	13,9±2,7	12,6±2,7	<0.001 ^{1,a,c}
Motor dürtüsellik	19,4±5,3	23,4±6,0	18,5±4,1	16,3±2,3	<0.001 ^{1,a,b,c}
Plan yapamama	24,3±4,5	26,6±5,4	23,8±3,9	22,4±2,9	<0.001 ^{2,a,c}
Toplam	58,2±11,8	67,0±14,3	56,3±7,8	51,3±5,5	<0.001 ^{2,a,c}

[∞]ortalama ± standart sapma ¹Kruskal-Wallis ²ANOVA

^alityum kullanmamış hasta grubu-kontrol grubu arası fark

^blityum kullanan hasta grubu-kontrol grubu arası fark

^clityum kullanmamış hasta grubu-lityum kullanan hasta grubu arası fark

$p<0,05$ olan değerler koyu yazılmıştır.

Çalışmamızda suicidalite C-SSRS ile ölçüldü. İstatistiksel analizler hasta grupları arasında yapıldı. Bu analizlere göre bipolar bozukluk tanısı olan ve ötimik dönemde bulunan lityum kullanmamış ve lityum kullanmakta olan hastalar arasında ömür boyu suicidal düşünce varlığı ($p=0,145$), ömür boyu suicidal düşünce yoğunluğu ($p=0,125$), suicidal davranış sayısı ($p=0,086$), davranışların gerçek ($p=0,127$) veya potansiyel ($p=0,387$) ölümcüllükleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya katılan hastaların C-SSRS ölçeği yaşam boyu puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Toplam ^a (n=86)	Lityum Kullanmamış Hastalar ^a (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar ^a (n=43)	p ¹
Suicidal düşünce varlığı	0 (0-5)	0 (0-5)	0 (0-2)	0.145
Suicidal düşünce yoğunluğu	0 (0-14)	0 (0-18)	0 (0-12)	0.125
Suicidal davranış sayısı	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.086
Davranışların gerçek ölümcüllüğü	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.127
Davranışların potansiyel ölümcüllüğü	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.387

^aortanca (25. Ve 75. Yüzdelik) ¹Mann-Whitney U
p<0,05 olan değerler koyu yazılmıştır.

Çalışmamızda hasta gruplarının işlevsellikleri FAST ile değerlendirildi. Gruplar arasında FAST alt ölçeklerinden özerklik (p=0,012), mesleki işlevsellik (p<0,001), bilişsel işlevsellik (p=0,003), boş zaman etkinlikleri (p=0,035) ve toplam puan (p=0,003) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Mali konular (p=0,800) ve kişiler arası ilişkiler (p=0,924) alt ölçeklerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta gruplarının FAST ölçeği puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Toplam ^a (n=86)	Lityum Kullanmamış Hastalar ^a (n=43)	Lityum Kullanan Hastalar ^a (n=43)	p ¹
Özerklik	0 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-2)	0.012
Mesleki işlevsellik	2 (0-7)	8 (4-9)	3 (1-6)	<0.001
Bilişsel işlevsellik	1 (0-5)	5 (1-8)	2 (1-4)	0.003
Mali konular	0 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.800
Kişiler arası ilişkiler	1 (0-3,5)	2 (1-7)	3 (1-4)	0.924
Boş zaman etkinlikleri	2 (0-3,5)	3 (2-4)	2 (2-4)	0.035
Toplam	9 (0-20,5)	20 (12-32)	11 (6-21)	0.003

^aortanca (25. Ve 75. Yüzdelik) ¹Mann-Whitney U

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan (n=86) ailesinde psikiyatrik bozukluk tanısı olanlarla olmayanların ve birinci derece akrabalarında BPB tanısı olanlarla olmayanların karşılaştırılmasında karar verme performansı (IKT: Karar verme toplam puanı ve toplam kazanç), risk alma davranışı (BART: DŞSm ve TK) ve dürtüsellik (BIS-11: motor dürtüsellik ve toplam puan) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tüm analizlerde $p>0,05$). Hastaların tamamının dahil edildiği analizlerde intihar sayısı ile karar verme performansı (IKT: Karar verme toplam puanı ve toplam kazanç) ve risk alma davranışı (BART: DŞSm ve TK) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (tüm analizlerde $p>0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen tüm katılımcılarda IKT'ye ait değişkenlerden KV performansı toplam puanı, cezalandırma sıklığına duyarlılık ve toplam kazanç ile risk almayı değerlendiren BART'a ait DŞSm, TŞ, TP ve TK; dürtüsellik değerlendiren BIS-11'e ait alt ölçek ve toplam puanlar ve suisidaliteyi değerlendiren C-SSRS'ye ait puanlar arasındaki ilişki incelendi. Korelasyon analizlerinde karar verme performansı toplam puanı ile DŞSm arasında zayıf düzeyde pozitif ($r=0,189$), TK arasında orta düzeyde pozitif ($r=0,291$) bir ilişki saptandı. IKT'de elde edilen toplam kazanç ile DŞSm arasında zayıf düzeyde pozitif ($r=0,178$), TK arasında orta düzeyde pozitif ($r=0,287$) bir ilişki bulundu (Tablo 10).

Tüm katılımcıların karar verme performansı toplam puanı ile BIS-11 dikkatte dürtüsellik ($r=-0,315$), motor dürtüsellik ($r=-0,401$) ve toplam ($r=-0,380$) puanları ile negatif yönde orta düzeyde, plan yapamama ($r=-0,244$) puanı ile yine negatif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. IKT'de elde edilen toplam kazanç ile BIS-11 dikkatte dürtüsellik, motor dürtüsellik ve toplam puanları arasında orta düzeyde negatif (sırayla $r=-0,281$; $r=-0,347$; $r=-0,331$), plan yapamama puanı ile zayıf düzeyde negatif ($r=-0,210$) ilişki saptandı. IKT'nin ceza sıklığına duyarlılık toplam puanı ile BIS-11 dikkatte dürtüsellik, motor dürtüsellik, plan yapamama ve toplam puanları arasında tamamı pozitif yönde ve zayıf düzeyde olan ilişki bulundu (sırayla $r=0,224$; $r=0,183$; $r=0,186$; $r=0,229$) (Tablo 10).

Katılımcıların tamamının karar verme performansı toplam puanı ile C-SSRS ile ölçülen yaşam boyu suisidal düşünce varlığı, yaşam boyu suisidal düşünce yoğunluğu ve suisidal davranışların gerçek ölümcüllüğü arasında tamamı zayıf düzeyde ve negatif yönde olan ilişki bulundu (sırayla $r=-0,235$; $r=-0,238$; $r=-0,187$).

IKT’de elde edilen toplam kazanç ile yaşam boyu suicidal düşünce yoğunluğu arasında da negatif yönde ve zayıf düzeyde bir ilişki saptandı ($r=-0,203$). Ceza sıklığına duyarlılık puanı ile yaşam boyu suicidal düşünce varlığı ve düşünce yoğunluğu arasında ise zayıf düzeyde ve pozitif yönde ilişki gösterildi (sırayla $r=0,188$; $r=0,236$) (Tablo 10).

Tablo 10: Tüm katılımcılarda karar verme performansı ile ilişkili parametreler ve risk alma, dürtüsellik ve suicidalite ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar

	Karar verme performansı toplam ($r^{\#}$)	Ceza sıklığına duyarlılık toplam ($r^{\#}$)	Toplam Kazanç ($r^{\#}$)
BART (Risk alma davranışı)			
DŞSm	0,189	0,122	0,178
TŞ	0,163	0,123	0,119
TP	-0,146	0,134	-0,164
TK	0,291	0,098	0,287
BIS-11 (Dürtüsellik)			
Dikkatte dürtüsellik	-0,315	0,224	-0,281
Motor dürtüsellik	-0,401	0,183	-0,347
Plan yapamama	-0,244	0,186	-0,210
Toplam	-0,380	0,229	-0,331
C-SSRS (Suicidalite)			
Suicidal düşünce varlığı	-0,235	0,188	-0,173
Suicidal düşünce yoğunluğu	-0,238	0,236	-0,203
Suicidal davranış sayısı	-0,124	0,111	-0,087
Davranışların gerçek ölümcüllüğü	-0,187	0,160	-0,159
Davranışların potansiyel ölümcüllüğü	-0,115	0,025	-0,062

$p<0,05$ olan değerler koyu yazılmıştır. $r^{\#}$: Pearson korelasyon katsayısı

Çalışmamızda BIS-11 alt ölçekleri ve toplam puanı ile risk alma davranışını ölçen parametreler ve suisidalite arasındaki ilişkiler de incelendi. Katılımcıların tamamının dahil edildiği analizlerde BIS-11 plan yapamama ve toplam puanları ile TP arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde bir ilişki bulundu (sırayla $r=0,200$; $r=0,232$). Motor dürtüsellik ise TP ile negatif yönde ve zayıf düzeyde ilişkiliydi ($r=-0,221$). BIS-11 dikkatte dürtüsellik, motor dürtüsellik ve plan yapamama alt ölçekleri ve toplam puanlarının tamamı C-SSRS ile ölçülen yaşam boyu suisidal düşünce varlığı, yaşam boyu suisidal düşünce yoğunluğu ve suisidal davranış sayısı ile orta düzeyde ve pozitif yönde ilişkiliydi (Tablo 11).

Tablo 11: Tüm katılımcılarda BIS-11 puanları ile risk alma ve suisidalite ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar

	Dikkatte dürtüsellik (r^²)	Motor dürtüsellik (r^²)	Plan yapamama (r^²)	Toplam (r^²)
BART (Risk alma davranışı)				
DŞSm	-0,037	-0,090	0,054	-0,032
TŞ	0,013	-0,023	0,105	0,034
TP	0,166	-0,221	0,200	0,232
TK	-0,032	-0,115	0,065	-0,038
C-SSRS (Suisidalite)				
Suisidal düşünce varlığı	0,337	0,405	0,328	0,422
Suisidal düşünce yoğunluğu	0,357	0,389	0,326	0,420
Suisidal davranış sayısı	0,341	0,271	0,370	0,379

$p<0,05$ olan değerler koyu yazılmıştır. r^²: Pearson korelasyon katsayısı

Çalışmamızda, hasta gruplarının bipolar bozukluğun başlangıç yaşı, geçirilen manik dönem sayısı, geçirilen depresif dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevselliğe ait parametrelerin ilişkisi incelendi. Lityum kullanmamış hasta grubunda BIS-11 motor dürtüsellik puanı ile manik ve depresif dönem sayısı orta derecede ve pozitif yönde ilişkili bulundu (sırayla $r=0,334$; $r=0,329$). Ayrıca depresif dönem sayısı ile yaşam boyu suisidal düşünce varlığı ($r=0,339$) ve yaşam boyu suisidal düşünce yoğunluğu ($r=0,357$) arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki vardı. FAST ile değerlendirilen

işlevsellik alt ölçekleri ve toplam puanında, mesleki işlevsellik dışında tüm puanlar manik dönem sayısı ile, mesleki ve bilişsel işlevsellik dışındaki tüm puanlar hem depresif dönem sayısı hem de yatış sayısı ile orta derecede ve pozitif yönde ilişkili olarak bulundu (Tablo 12).

Lityum kullanan hasta grubunda depresif dönem sayısı ile yaşam boyu suicidal düşünce varlığı ($r=0,376$) ve yaşam boyu suicidal düşünce yoğunluğu ($r=0,451$) arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptandı. Ayrıca bipolar bozukluğun başlangıç yaşı ile FAST kişiler arası ilişkiler, boş zaman etkinlikleri ve toplam puanları arasında orta derecede pozitif yönde ilişki gösterildi (sırayla $r=0,364$; $r=0,434$; $r=0,319$) (Tablo 13).

Tablo 12: Lityum kullanmamış hasta grubunda klinik özellikler ve karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar

	Bipolar bozukluk başlangıç yaşı (r[#])	Manik dönem sayısı (r[#])	Depresif dönem sayısı (r[#])	Hastaneye yatış sayısı (r[#])
IKT (Karar verme performansı)				
Karar verme	-0,152	-0,150	-0,128	-0,168
Ceza sıklığına duyarlılık	-0,029	0,038	0,039	0,046
Toplam kazanç	0,077	-0,259	-0,234	-0,261
BART (Risk alma davranışı)				
DŞSm	-0,259	0,049	0,010	0,056
TK	-0,190	0,070	0,036	0,041
BIS-11 (Dürtüsellik)				
Dikkatte dürtüsellik	0,001	0,225	0,206	0,179
Motor dürtüsellik	0,074	0,334	0,329	0,256
Plan yapamama	-0,072	0,157	0,142	0,131
Toplam	0,004	0,278	0,263	0,219
C-SSRS (Suisidalite)				
Suisidal düşünce varlığı	0,059	0,263	0,339	0,261
Suisidal düşünce yoğunluğu	0,017	0,275	0,357	0,277
Suisidal davranış sayısı	0,109	0,122	0,152	0,095
FAST (İşlevsellik)				
Özerklik	0,145	0,402	0,369	0,354
Mesleki işlevsellik	0,107	0,295	0,229	0,269
Bilişsel işlevsellik	0,066	0,313	0,276	0,272
Mali konular	0,004	0,382	0,326	0,312
Kişiler arası ilişkiler	-0,015	0,443	0,396	0,411
Boş zaman etkinlikleri	0,125	0,405	0,463	0,395
Toplam	0,083	0,436	0,389	0,392

p<0,05 olan değerler koyu yazılmıştır. r[#]: Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 13: Lityum kullanan hasta grubunda klinik özellikler ve karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik ile ilişkili parametreler arası korelasyonlar

	Bipolar bozukluk başlangıç yaşı (r[#])	Manik dönem sayısı (r[#])	Depresif dönem sayısı (r[#])	Hastaneye yatış sayısı (r[#])
IKT (Karar verme performansı)				
Karar verme	0,228	-0,030	-0,057	-0,040
Ceza sıklığına duyarlılık	-0,013	-0,185	0,249	-0,215
Toplam kazanç	0,109	-0,073	-0,078	-0,079
BART (Risk alma davranışı)				
DŞSm	0,070	-0,211	-0,126	-0,088
TK	0,095	-0,178	-0,188	-0,033
BIS-11 (Dürtüsellik)				
Dikkatte dürtüsellik	-0,065	-0,009	0,210	0,114
Motor dürtüsellik	0,125	0,229	-0,048	0,282
Plan yapamama	-0,006	0,085	0,229	0,120
Toplam	0,041	0,161	0,162	0,250
C-SSRS (Suisidalite)				
Suisidal düşünce varlığı	-0,095	0,179	0,376	0,163
Suisidal düşünce yoğunluğu	-0,063	0,179	0,451	0,144
Suisidal davranış sayısı	-0,023	0,127	0,220	0,094
FAST (İşlevsellik)				
Özerklik	0,245	0,090	0,090	0,259
Mesleki işlevsellik	0,214	0,089	0,052	0,194
Bilişsel işlevsellik	0,268	0,105	0,168	0,210
Mali konular	0,164	0,127	0,196	0,232
Kişiler arası ilişkiler	0,364	0,019	0,136	0,118
Boş zaman etkinlikleri	0,434	-0,144	0,141	-0,085
Toplam	0,319	0,066	0,141	0,185

p<0,05 olan değerler koyu yazılmıştır. r[#]: Pearson korelasyon katsayısı

Lojistik regresyon analizine çalışmamızdaki her biri 43 kişiden oluşan üç grup dahil edildi. Oluşturulan modellerden model 1’de lityum kullanmamış hastalarla sağlıklı kontroller, model 2’de lityum kullanan hastalarla sağlıklı kontroller, model 3’te ise lityum kullanmamış hastalarla lityum kullanan hastalar bağımlı değişken olarak lojistik regresyon analizine alındı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde bağımlı değişkenle ilişkisi incelendiğinde p değeri 0,25 ve altında bulunan tüm bağımsız değişkenler (sosyodemografik ve klinik veriler) çok değişkenli analize aday değişkenler olarak dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde oluşturulan model, bu aday değişkenlerden “olabilirlik oranı ile geriye doğru yöntemi (*Backward likelihood ratio – Backward LR*) kullanılarak elde edildi.

Lojistik regresyon analizi ile oluşturulan model 1, 2 ve 3’ün uygunluğu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi (sırasıyla $\chi^2(2)=1,449$ ve $p=0,485$; $\chi^2(2)=2,042$ ve $p=0,360$; $\chi^2(1)=0,404$ ve $p=0,525$) ve modellerin veri setini iyi temsil ettiği görüldü. Oluşturulan modeller varyansın sırasıyla %26,6 (Cox-Snell R^2) ile %35,5’i (Nagelkerke R^2); %30,0 ile %40,0’ı ve %7,2 ile %9,5’i arasında bir kısmını açıklayabilmektedir ve katılımcıların sırasıyla %73,3; %74,4 ve %58,1’ini doğru bir biçimde sınıflayabilmektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre model 1 ve 2’de ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü ve çalışma durumu değişkenleri; model 3’te ise sadece intihar sayısı değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Model 1 ve 2’ye göre, diğer değişkenler sabit kaldığında ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü varlığı sırayla 3,624 ve 4,576 kat, çalışmama durumu ise sırayla 9,550 ve 9,657 kat fazla lityum kullanmamış ve lityum kullanan hasta grubunda olma olasılığını öngörmektedir. Model 3’e göre ise diğer değişkenler sabit tutulduğunda intihar sayısındaki bir birimlik artış lityum kullanmamış grupta olma olasılığını lityum kullanan grupta olmaya kıyasla 2,053 kat fazla öngörmektedir (Tablo 14).

Tablo 14: Çalışma gruplarındaki farklı özelliklerin (risk faktörlerinin) lojistik regresyon ile değerlendirilmesi

	Değişken (Referans Değer)	B	S.E.	Wald	df	Exp(B)	%95 G.A.	p
Model 1	Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü*	1,288	0,647	3,959	1	3,624	1,019 – 12,882	0,047
	Çalışma durumu*	2,256	0,537	17,653	1	9,550	3,333 – 27,361	<0,001
Model 2	Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü*	1,521	0,635	5,728	1	4,576	1,317 – 15,900	0,017
	Çalışma durumu*	2,268	0,546	17,248	1	9,657	3,312 – 28,160	<0,001
Model 3	İntihar sayısı	0,719	0,359	4,024	1	2,053	1,017 – 4,146	0,045

Backward LR lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

S.E.: Standart Hata, Exp(B): exponential beta, G.A.: Güven aralığı (p<0,05 olan değerler koyu yazılmıştır.)

Model 1: Lityum kullanmamış hasta grubunun kontrol grubundan farklı özelliklerini (risk faktörlerini) gösteren lojistik regresyon modeli. Bu analizde ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, eğitim süresi, çalışma durumu ve medeni durum bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. (*Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsünün olmaması ve çalışıyor olma referans değerler olarak alınmıştır.)

Model 2: Lityum kullanan hasta grubunun kontrol grubundan farklı özelliklerini (risk faktörlerini) gösteren lojistik regresyon modeli. Bu analizde ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, eğitim süresi, çalışma durumu ve medeni durum bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. (*Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsünün olmaması ve çalışıyor olma referans değerler olarak alınmıştır.)

Model 3: Lityum kullanmamış hasta grubunun lityum kullanan hasta grubundan farklı özelliklerini (risk faktörlerini) gösteren lojistik regresyon modeli. Bu analizde ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, eğitim süresi, çalışma durumu, medeni durum, birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, mani sayısı, depresyon sayısı, yatış sayısı, kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer dozu ve intihar sayısı bağımsız değişken olarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda ayrıca lityum kullanmamış ve lityum kullanan hasta grupları bağımlı değişken alınarak ve sosyodemografik, klinik değişkenler sabit tutularak BART'ta toplam kazanç ve DŞSm, IKT'de KV toplam puanı ve toplam kazanç, BIS-11'de motor dürtüsellik ve toplam dürtüsellik puanları aday değişken alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı. Oluşturulan modellerin DŞSm, BART'ta toplam kazanç, IKT KV toplam puanı, IKT'de toplam kazanç ve BIS-11 motor dürtüsellik puanları için verilere uygun olduğu görüldü (sırasıyla Hosmer-Lemeshow $\chi^2(8)=11,415$ ve p=0,179; $\chi^2(8)=5,190$ ve p=0,737; $\chi^2(8)=4,899$ ve p=0,768; $\chi^2(8)=11,141$ ve p=0,194; $\chi^2(8)=5,987$ ve p=0,649). Oluşturulan modeller varyansın sırasıyla %17,2 (Cox-Snell R^2) ile %23'ü (Nagelkerke R^2); %19,1 ile %25,5'i; %20,2 ile %27'si; %18,2 ile %24,3'ü; %30,8 ile %41,0'ı arasında bir kısmını açıklayabilmektedir ve katılımcıların sırasıyla %62,8; %65,1; %68,6; %61,6 ve %70,9'unu doğru bir biçimde sınıflayabilmektedir. BIS-11 toplam puanı için ise oluşturulan modelin verilere uygunluğunun istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunduğu (Hosmer-Lemeshow

$\chi^2(8)=15,631$ ve $p=0,048$) ve varyansın %26,6 ile %35,5 arasındaki bir kısmı açıklayabildiği ve katılımcıların %70,9'unu sınıflayabildiği görüldü. DŞSm ile oluşturulan modelde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,082$). Diğer modellerde ise sosyodemografik ve klinik değişkenler sabit tutulduğunda lityum kullanmamış BPB grupta olma olasılığını lityum kullanan BPB grupta olmaya kıyasla BART toplam kazanç puanı, IKT KV toplam puanı, IKT toplam kazanç puanı, BIS-11 motor dürtüsellik puanı ve BIS-11 toplam dürtüsellik puanındaki bir birimlik artış sırayla 0,951; 0,979; 0,999; 1,322 ve 1,102 kat fazla öngörmektedir (Tablo 15).

Tablo 15: Lityum kullanmamış hastalarda lityum kullanan hastalara göre DŞSm, toplam kazanç (BART), KV performansı, toplam kazanç (IKT), motor dürtüsellik ve toplam dürtüsellik puanlarının lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmesi

Değişken (Referans Değer)	B	S.E.	Wald	df	Exp(B)	%95 G.A.	p
DŞSm (BART)	-0,033	0,19	3,017	1	0,967	0,932 – 1,004	0,082
Toplam Kazanç (BART)	-0,051	0,023	4,831	1	0,951	0,909 – 0,995	0,028
KV toplam (IKT)	-0,21	0,009	5,771	1	0,979	0,962 – 0,996	0,016
Toplam Kazanç (IKT)	-0,001	0,000	3,931	1	0,999	0,999 – 1,000	0,047
Motor dürtüsellik (BIS-11)	0,279	0,080	12,097	1	1,322	1,130 – 1,548	0,001
Toplam dürtüsellik (BIS-11)	0,097	0,031	10,078	1	1,102	1,038 – 1,170	0,002

Lojistik regresyon modelinde, medeni durum, eğitim süresi, çalışma durumu, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü, birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, mani sayısı, depresyon sayısı, yatış sayısı, kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer dozu ve intihar sayısı değişkenleri sabit tutulmuştur (*adjust*).

S.E.: Standart Hata, Exp(B): exponential beta, G.A.: Güven aralığı ($p<0,05$ olan değerler koyu yazılmıştır.)

Çalışmamızda lityum kullanmamış hasta grubunda BART'ta toplam kazanç ve DŞSm, IKT'de KV toplam puanı ve toplam kazanç, BIS-11'de motor dürtüsellik ve toplam dürtüsellik puanlarının her birinin ayrı ayrı bağımlı değişken olarak alındığı lineer regresyon modelleri oluşturuldu. Bu modellerde birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, eğitim süresi, yaş, cinsiyet ve kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer dozu bağımsız değişken olarak kullanıldı. Lityum kullanmamış hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir model bulunamadı. Ayrıca lityum kullanmamış hasta grubunda DŞSm ve BART'ta toplam kazanç puanlarının IKT'ye

ait KV blok 3, KV blok 4, KV blok 5, KV toplam ve IKT’de toplam kazanç puanlarıyla öngörülebilmesi için yapılan lineer regresyon analizinde de istatistiksel olarak anlamlı bir model saptanmadı.

Araştırmamızda ayrıca lityum kullanan hasta grubunda BART’ta toplam kazanç ve DŞSm, IKT’de KV toplam puanı ve toplam kazanç, BIS-11’de motor dürtüsellik ve toplam dürtüsellik puanlarının her birinin ayrı ayrı bağımlı değişken olarak alındığı lineer regresyon modelleri oluşturuldu. Bu modellerde birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, eğitim süresi, yaş, cinsiyet, kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer dozu, toplam lityum kullanım süresi ve lityum kan düzeyi bağımsız değişken olarak kullanıldı. Bu analizlerde sadece BIS-11 toplam puanı için istatistiksel olarak anlamlı bir model oluştu [$F(1,41)=7,080$; $p=0,011$]. Bu modele göre lityum kan düzeyindeki her 0,01 birimlik artış BIS-11 toplam puanında 0,185 puanlık artışı öngörmekteydi. Oluşturulan bu modelde lityum kan düzeyi BIS-11 toplam puanındaki varyansın %14,7’sini açıklamaktaydı (Tablo 16).

Tablo 16: Lityum kullanan hasta grubunda BIS-11 toplam puanını öngörmek için oluşturulan lineer regresyon modeli

	Standart olmayan katsayılar		Standart katsayı	t	p(t)	B için %95 G.A.	R ²
	B	S.E.	β				
Lityum kan düzeyi	0,185	0,070	0,384	2,661	0,011	0,045 – 0,325	0,147

Backward lineer regresyon analizi kullanılmıştır. [$F(1,41)=7,080$; $p=0,011$]

Modelde bağımsız değişken olarak birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, eğitim süresi, yaş, cinsiyet, kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer dozu, toplam lityum kullanım süresi ve lityum kan düzeyi kullanıldı.

S.E.: Standart Hata, p(t): t için p değeri, G.A.: Güven aralığı

Lityum kullanan hasta grubunda DŞSm ve BART’ta toplam kazanç puanlarının IKT’ye ait KV blok 3, KV blok 4, KV blok 5, KV toplam, IKT’de toplam kazanç puanları, birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, eğitim süresi, yaş, cinsiyet, kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer dozu, toplam lityum kullanım süresi ve lityum kan düzeyi ile öngörülebilmesi için yapılan lineer regresyon analizinde DŞSm için istatistiksel olarak anlamlı bir model bulundu [$F(2,40)=10,789$; $p<0,001$]. Bu modele göre KV toplam puanındaki bir birimlik artış DŞSm’de 0,210 birim artışı, yaştaki bir birimlik artış ise DŞSm’de 0,300 birimlik azalmayı öngörmekteydi.

Oluşturulan bu modelde KV toplam puanı ve hastanın yaşı DŞSm puanındaki varyansın %35'ini açıklamaktaydı (Tablo 17).

Tablo 17: Lityum kullanan hasta grubunda DŞSm puanını öngörmek için oluşturulan lineer regresyon modeli

	Standart olmayan katsayılar		Standart katsayı	t	p(t)	B için %95 G.A.	R ²
	B	S.E.	β				
KV Toplam (IKT)	0,210	0,049	0,549	4,272	<0,001	0,110 – 0,309	0,350
Yaş	-0,300	0,127	-0,304	-2,365	0,023	-0,556 – -0,044	

Backward lineer regresyon analizi kullanılmıştır. [F(2,40)=10,789; p<0,001]

Modelde bağımsız değişken olarak IKT'ye ait KV blok 3, KV blok 4, KV blok 5, KV toplam, toplam kazanç puanları, birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü, eğitim süresi, yaş, cinsiyet, kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer dozu, toplam lityum kullanım süresi ve lityum kan düzeyi kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza ötimik dönemde olan, lityum kullanımı olmamış 43 ve halen lityum kullanan 43 bipolar I bozukluğu tanılı hasta ile 43 sağlıklı gönüllü dahil edilerek karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik karşılaştırılmış, bu kavramların birbirleriyle olan ilişkileri ve bu parametreleri yordayan sosyodemografik ve klinik değişkenler araştırılmıştır.

Araştırmamızda hasta gruplarının kontrol grubuna göre çalışma oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarımız BPB tanılı hastaların ötimik dönemde dahi mesleki işlevselliklerinin düşük olduğunu gösteren diğer çalışmalar ile uyumludur (52,53,187). Avrupa ülkelerinde BPB tanılı hastaların işsizlik oranları %40-60 arasında değişmektedir (188). Bizim çalışmamızda bu oran %66,28 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürdeki değerin biraz üstünde bulunsa da bu durum hastanemizin üçüncü basamak tedavi merkezi olması sebebiyle daha ağır hastalık gidişi olan hastaların başvurduğu bir merkez olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bipolar bozukluk tanılı hastaların ortalama yıllık atak sayısı 0,3 atak/yıl olarak belirtiliyorken çalışmamıza alınan hastaların ortalama yıllık atak sayısının 0,64 atak/yıl (standart sapma: $\pm 0,6$) olarak saptanması da bu görüşü desteklemektedir (189).

Çalışmamızda hem lityum kullanan hem de lityum kullanmamış hasta gruplarında kontrol grubuna göre ailede psikiyatrik bozukluk öyküsünün daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Oluşturulan lojistik regresyon modeline göre ailede psikiyatrik bozukluk öyküsünün varlığı BPB tanısı almayı öngörmektedir. Bu bulgu bipolar bozuklukta ailede psikiyatrik bozukluk yükünün yüksek oranlarda olduğunu bildiren yayınlarla uyumludur (3,190).

5.1. KARAR VERME PERFORMANSI

Çalışmamızda IKT'de KV performansının değerlendirilmesinde kullanılan hem yirmişer karttan oluşan 5 bloğun ara puanları hem de tüm kartların değerlendirmesi ile belirlenen toplam KV performansı puanı ve toplam kazanç puanı açısından gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir. Literatürde ötimik hastalarda KV performansının etkilenmemiş olduğunu belirten yayınlar (82) olsa da yaygın görüş KV performansının BPB'de etkilendiği ve remisyon döneminde dahi sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu şeklindedir (11,27,36,39,191). Bu açıdan

çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur. *Post hoc* analizlerde gruplar arası KV performansındaki farklılığın tüm ara puanlar ve toplam puanda kontrol grubu ile lityum kullanmamış grup arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görülmüş, IKT'nin ikinci bloğundan itibaren kontrol grubu ile lityum kullanan hasta grubu arasında, üçüncü bloğundan itibaren ise lityum kullanan ve lityum kullanmamış gruplar arasındaki farklılığın ayrıştığı belirlenmiştir. Adida ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise lityum kullanmamış hastalar, lityum kullanmakta olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında KV performansı toplam puanında anlamlı farklılık gösterilmiş olsa da lityum kullanan grup ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir (32). Bu açıdan çalışmamızda Adida ve arkadaşlarından farklı olarak kontrol grubunun lityum kullanan hasta grubuna göre KV performansını değerlendiren IKT ara puanlarının ve toplam puanının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç çalışmamızın hipotezlerinden biri olan KV performansının kontrol grubunda lityum kullanan hastalardan, lityum kullanan hastalarda ise lityum kullanmamış hastalardan daha iyi olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca oluşturulan lojistik regresyon modelinde KV performansını gösteren IKT KV toplam puanı ve toplam kazanç puanındaki artış sosyodemografik ve klinik veriler sabit tutulduğunda lityum kullanmamış hasta grubuna göre lityum kullanan hasta grubunda olmayı daha fazla öngörmektedir. Bununla birlikte modelde tahmini rölatif risk bire yakın olduğundan modelin sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Bu alanda yapılacak çalışmalarla lityum kullanımının KV performansı üzerine etkisi daha iyi anlaşılabacaktır.

Literatüre bakıldığında, IKT'nin ara puanlarının karar vermenin niteliği açısından birbirinden ayrılabilmesi görülmektedir. Brand ve arkadaşlarının belirttiği gibi IKT'nin avantajlı ve dezavantajlı desteleri ve testin genel yapısı hakkında bir sezgisi olmayan katılımcılar testin ilk bloklarında kararlarını bir belirsizlik altında vermektedir. Test ilerledikçe katılımcılar örtük öğrenme ile test hakkında sezgiler geliştirirler ve testin son bloklarında kararlarını risk altında vermeye başlarlar (192). Testin bu özelliği alkol kullanım bozukluğu veya Alzheimer hastalığı tanısı olan hastalarda da gösterilmiştir (193,194). IKT'nin belirsizlik veya risk altında karar vermeyi ölçen yapısı ile ilgili farklılık özellikle ilk iki blok ve son üç blok arasında vurgulanmaktadır (184). Çalışmamızda da IKT'nin son üç bloğunda ara puanların lityum kullanan BPB tanılı hastalarda lityum kullanmamış olanlara göre daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Buna göre araştırmamız lityum kullanmamış BPB tanılı hastaların lityum kullanmakta olanlara göre risk altında karar verme performanslarının daha düşük olduğunu göstermektedir.

Iowa Kumar Testi, karar verme performansının yanında ceza sıklığına duyarlılığı da ölçmektedir. BPB tanılı hastalarda ceza duyarlılığı ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı ve çelişkilidir. Adida ve arkadaşlarının çalışmasında BPB tanısı olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında IKT ile ölçülen ceza sıklığına duyarlılıkta fark saptanmamıştır (39). Bununla birlikte Mellick ve arkadaşları bipolar bozukluk tanılı hastalarla yaptıkları bir çalışmada öz bildirim ölçeği ile değerlendirilen cezaya duyarlılığının azaldığını belirtmişlerdir (195). Yine Adida ve arkadaşlarının 2015'te gerçekleştirdikleri çalışmada ötimik dönemde bulunan ve BPB tanısı olan lityum kullanmamış ve lityum kullanmakta olan hastalar ve kontrol grupları arasında da ceza sıklığına duyarlılığın farklılık göstermediği belirtilmiştir (32). Çalışmamızda da gruplar arasında ceza sıklığına duyarlılığının farklı olmadığı gösterilmiştir. Bipolar bozuklukta özellikle depresif yakınmaların ceza duyarlılığını arttırdığı belirtilmektedir (76). Çalışmamızda hastaların ötimik dönemde bulunmaları ceza duyarlılığı yönünden gruplar arasında fark olmamasını açıklayabilir.

Karmaşık bir bilişsel işlev olan karar verme performansının ailesel geçişi olabileceğine dair literatür alkol kullanım bozukluğuna odaklanmaktadır. Lovallo ve arkadaşları ailesinde alkol, madde veya hem alkol hem madde kullanım bozukluğu tanılı yakını olan ve aile öyküsü bulunmayan toplam 175 sağlıklı gönüllü ile yürüttükleri çalışmalarında ailesel yükü olan grupta karar verme performansının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (196). Benzer çalışmalar ile ailesinde alkol kullanım bozukluğu olan 10-12 yaş grubunda ve genç erişkinlerde karar vermenin önemli bir bileşeni olan ödül değerlendirmesinin bozulduğu, ödülün değerinin bu gruplarda zamanla daha hızlı azaldığı ve yanıt inhibisyonunun zayıfladığı gösterilmiştir (197,198). Acheson ve arkadaşları ailesinde alkol kullanım bozukluğu olan sağlıklı gönüllülerde aile öyküsü bulunmayanlara göre IKT sonucunda fark olmamakla birlikte test sırasında DLPAK'de aktivitenin arttığını göstermişlerdir (199). Adida ve arkadaşlarının çalışmasında ise ailesinde BPB öyküsü bulunan BPB tanılı hastalarda KV performansının ailesinde BPB öyküsü olmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (32,39).

Çalışmamızda hem tüm katılımcılarda ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk olan ve olmayanlar hem de birinci derece akrabasında BPB tanısı olan ve olmayan BPB tanılı hastaların KV performansları karşılaştırılmış, fakat anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum birkaç sebepten kaynaklanıyor olabilir. Birincisi, çalışmamızda sadece ötimik dönemde bulunan BPB tanılı hastalar alınmıştır. Adida ve arkadaşlarının 2011’de KV performansının bozulduğunu gösteren çalışmalarında ise katılımcılar depresif, manik ve ötimik dönemden karma bir şekilde alınmıştır. Bu sebeple çalışmamızdaki hastaların karar verme performansları bipolar bozukluğun tüm dönemlerini yansıtmamaktadır. Literatürden farklı sonucumuzun ikinci sebebi ise hastalarımızın psikiyatrik eş tanısı bulunmaması olabilir. BPB’de başta anksiyete bozukluğu olmak üzere eş tanısı bulunan hastaların klinik gidişlerinin daha kötü ve bilişsel işlevlerinde bozulmanın daha ileri seviyede olduğu bilinmektedir (4,200). Bu durum Adida ve arkadaşlarının eş tanılı hastaları da dahil ettikleri çalışmalarının sonucundan farklı bir sonuca varmamızı açıklayabilir. Ailesel yükü ilişkili karar verme performansını değerlendiren çalışmaların artırılması BPB’de endofenotiplerin tanımlanması açısından da oldukça önemli görünmektedir.

5.2. RİSK ALMA DAVRANIŞI

Risk alma davranışının BPB’nin DSM-5’te belirtilen çekirdek belirtilerinden biri olmasına rağmen (1) daha önce lityum ile değişimi sadece prelinik araştırmalarda incelenmiştir. Çalışmamızda risk alma davranışı davranışsal bir test olan BART ile ilk kez doğrudan ölçülmüştür ve gruplar arasında DŞSs ve TŞ dışındaki tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca İKT’nin son üç bloğu risk altında karar vermeyi gösterdiğinden bu bloklardaki skorlar da risk alma ile ilişkili bir parametre olarak değerlendirilmektedir (184). Araştırmamızda bu bloklarda da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur.

BPB’nin remisyon döneminde risk almada artış olmadığını öne süren yazarlar (93) bulunsu da literatürde genel görüş risk almanın arttığı yönündedir (12,14,39,87,94). Hıdıroğlu ve arkadaşları BPB tanılı ve ötimik dönemde bulunan 30 hastayı, bu hastaların birinci derece akrabası olan 29 sağlıklı kontrolü ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan 30 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında grupları risk alma davranışı açısından BART ile değerlendirmişler,

BPB tanılı hastalar ve birinci derece akrabaları arasında risk alma davranışı açısından farklılık olmadığını, her iki grubun da sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda risk alan davranışta bulunduklarını göstermişlerdir (18). Adida ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmaya yataklı serviste tedavi almakta olan ve mani döneminde bulunan 45, depresyon döneminde bulunan 32 BPB tanılı hastayı, ötimik dönemde bulunan ve ayakta izlenen 90 BPB tanılı hastayı ve 150 sağlıklı kontrolü dahil etmişler, risk alma davranışını IKT'nin son 60 kartı (son üç bloğu) ile risk altında karar verme aracılığı ile dolaylı olarak ölçmüşler ve sağlıklı kontrollerin BPB tanılı hasta gruplarına göre risk altında karar verme performanslarının daha iyi olduğunu göstermişlerdir (39). Ayidağa ve arkadaşları da BPB tanılı ve ötimik dönemde bulunan 50 hastayı sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış ve BART'ta risk alma davranışını gösteren TP ve düzeltilmiş şişirilme sayısının BPB tanılı hastalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (201). Lasagna ve arkadaşları ötimik dönemde bulunan ve BPB tanısı ile takip edilen, madde kullanım bozukluğu geçmişi olan 18, olmayan 15 hastayı ve 33 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında risk almayı hem BART ile hem de öz bildirim ve bilişsel test bataryaları aracılığıyla oluşturdukları hesaplamalı modellerle değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında BART parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlar fakat hesaplamalı modelleri ile sağlıklı kontrollerin BPB tanılı hasta gruplarından daha az risk aldığını göstermişlerdir (14).

Tekrarlayan amfetamin uygulaması ile ortaya çıkarılan hiperaktivite, hayvan deneylerinde sık kullanılan bir mani modelidir. Zhou ve arkadaşları sıçanlarda oluşturulan bu modelde risk alma davranışları artan sıçanlardan lityum uygulananların uygulanmayanlara göre risk alma davranışlarının daha az olduğunu göstermişlerdir (33). Fakat bugüne kadar lityumun risk alma üzerine etkisini doğrudan inceleyen klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda BART'a ait sonuçlardan risk alma davranışı ile en yakından ilişkili olan DŞSm ve TK puanları (180) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. *Post hoc* analizler lityum kullanan hasta grubunda, lityum kullanmamış hasta grubuna göre DŞSm ve TK puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuç lityum kullanan hastaların, lityum kullanmamış hastalara göre daha çok risk alma davranışında bulunduğu şeklinde yorumlanabilir. Hasta grupları arasında oluşturulan lojistik regresyon modelinde risk almayı gösteren BART TK puanındaki artış sosyodemografik ve klinik veriler sabit

tutulduğunda lityum kullanmamış hasta grubuna göre lityum kullanan hasta grubunda olmayı daha fazla öngörmektedir. Risk alma davranışı ile ilişkisi bilinen temel nörotransmitterler dopamin ve serotoninidir (88). Çalışmamızda hastaların kullandığı antipsikotik ajanlar klorpromazin eşdeğer dozu üzerinden karşılaştırılmış olsa da her biri farklı dopamin ve serotonin reseptörlerine farklı afinitelerle bağlanmaktadır. Ayrıca regresyon modelinde tahmini rölatif risk bire yakındır. Bunun yanında lityum kullanan hasta grubu lityum kullanmamış hasta grubuna göre IKT'nin son üç bloğunda risk altında daha iyi KV performansı göstermektedir. Bu sebeple risk alma ile ilgili sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

5.3. DÜRTÜSELLİK

Çalışmamızda katılımcıların dürtüsellikleri BIS-11 ile değerlendirilmiş ve motor dürtüsellik, dikkatte dürtüsellik ve plan yapamama alt ölçeklerinde ve toplam puanda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılığın, lityum kullanmamış grubun çalışmamızdaki diğer iki gruba göre dürtüselliklerinin daha şiddetli olmasından kaynaklandığı görülmüştür. Üç grubun birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği alt ölçek ise sadece motor dürtüsellik alt ölçeğidir.

Dürtüsellikğin ölçülebilmesi için araştırmalarda kullanılan temel yöntemler davranışsal testler ve öz bildirim ölçekleridir (104). Öz bildirim ölçekleri ile yapılan araştırmalarda dürtüsellikğin BPB'nin her döneminde yüksek olduğu gösterilmektedir (12,202). Swann ve arkadaşları 2001 yılında BPB tanısı olan ve ötimik dönemde bulunan 10 hasta ile 12 sağlıklı kontrolü dahil ettiği çalışmalarında BIS-11 ile ölçülen toplam ve alt ölçek puanlarının BPB'de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu belirlemişler, ardından 2003'te aynı desende olan araştırmalarını BPB tanılı ve ötimik dönemde bulunan 22 ve manik dönemde bulunan 12 hasta, 35 sağlıklı kontrolle tekrarlamışlar, sağlıklı kontrollerin hem manik dönemde hem de ötimik dönemde bulunan BPB tanılı hastalara göre daha düşük BIS-11 puanlarına sahip olduğunu göstermişlerdir. Manik ve ötimik dönemde bulunan hasta grupları arasında ise dürtüsellik açısından BIS-11'de farklılık saptamamışlardır. Bu durumu BPB tanılı hastalarda dürtüsellikğin hastalık döneminden bağımsız olarak, yapısal olduğu şeklinde yorumlamışlardır (107,203). Peluso ve arkadaşlarının çalışmasında da bununla uyumlu olacak şekilde BPB tanılı hastaların BIS-11 puanlarının bulundukları dönemden

bağımsız olarak sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (204). Lombardo ve arkadaşları da ötimik dönemde bulunan BPB tanılı hastaların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde dürtüsellliği olduğunu göstermiştir (115). Strakowski ve arkadaşları ise DSM-IV'e göre manik veya karma dönemde bulunan BPB tanılı 108 hastayı bir yıl boyunca izlemişler, bu hastalar arasında manik dönemden ötimik döneme geçen 28 hastada manik ve ötimik dönemler arasındaki BIS-11 puanlarını karşılaştırmışlardır. Hastaların manik dönemde BIS-11 toplam puanında ve alt ölçek puanlarında sağlıklı kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık olduğu belirtilmiş, ötimik döneme geçen hastalarda BIS-11'in dikkatte dürtüsellik alt ölçeğinde anlamlı bir azalma olduğu ve kontrollerle arasındaki farklılığın ortadan kalktığı gösterilmiştir (106). Gilbert ve arkadaşları BPB tanılı ötimik dönemde bulunan ergenlerde dürtüsellliği BIS-11 ile incelemişler, sağlıklı kontrollere göre BIS-11 toplam puanında, dikkatte dürtüsellik ve motor dürtüsellik alt ölçeklerinde sağlıklı kontrollere göre yükseklik saptamışlardır (205). Hıdıroğlu ve arkadaşları ise benzer bir çalışmayı bipolar bozukluk tanılı erişkinlerde yapmışlar, ötimik dönemde bulunan bu hastaların sağlıklı kontrollere göre BIS-11 motor ve toplam dürtüsellik puanlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (18). Ayıdağa ve arkadaşları da BPB tanılı ve ötimik dönemde bulunan 50 hastayı sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış ve BIS-11'de dikkatte dürtüsellik dışındaki tüm alt ölçeklerde BPB tanılı hastaların daha yüksek puanları olduğunu göstermişlerdir (201). Strasser ve arkadaşları ise ötimik dönemde olan 40 hasta ile 30 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış, BIS-11'de dikkatte dürtüsellik, plan yapamama ve toplam dürtüsellik puanlarının BPB tanılı hasta grubunda daha yüksek olduğunu, motor dürtüsellik puanında ise sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını saptamışlardır (206).

Öz bildirim ölçeklerinde istikrarlı bir şekilde BPB tanılı hastalarda ötimik dönemde dahi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilen dürtüsellüğün davranışsal testlerle incelendiği çalışmalarda sonuçlar değişkendir. Newman ve Meyer'in 2014'te yaptığı bir sistematik gözden geçirmede, ötimik dönemde bulunan BPB tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında dürtüsellüğün davranışsal bileşenleri olan yanıt inhibisyonu ve hazzın ertelenmesinde çalışmaların çoğunda anlamlı farklılık bulunmadığı, farklılık bulunan çalışmaların ise bir sonuca varmak için yeterince güçlü olmadığı belirtilmiştir (202). Ramírez ve arkadaşlarının 2020'de

yaptıkları bir meta-analizde ise BPB tanılı olan ve ötimik dönemde bulunan hastaların sağlıklı kontrollere göre dürtüselliikle ilişkili parametrelerin davranışsal testlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bulgular dürtüselliğin üç alt bileşeninde (yanıt inhibisyonu, hazzın ertelenmesi ve dikkatsizlik) ötimik hasta grubunda kontrollere göre yüksek olduğu fakat sadece yanıt inhibisyonu bileşeninde analiz edilebilecek kadar anlamlı olduğu şeklindedir (12). Yine Ramírez ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri bir çalışmaya ise BPB için genetik yükün fazla olduğu bir aileden seçilen BPB tanılı hastalar, sağlıklı akrabaları ve aile dışından sağlıklı gönüllüler dahil edilmiş, BPB tanısı olan hastaların hem sağlıklı akrabalara hem de sağlıklı kontrollere göre dürtüselliiklerinin yanıt inhibisyonu ve ödöl değeriinin zamanla azalmasından kaçınma (*delay aversion*) alt bileşenlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (207).

Dürtüselliğin çok bileşenli yapısından dolayı davranışsal testler ve öz bildirim ölçekleri ile yapılan çalışmalar arasında farklılıklar gösterilmektedir (202). Davranışsal testler ve öz bildirim ölçekleri ile yapılan çalışmaların sonuçlarının farklı olması dürtüselliğin BPB’de yapısal ve durumsal olarak bulunması ile ilgilidir (107). Öz bildirim ölçekleri tüm hastalık dönemleri boyunca devam eden ve yapısal olarak bulunan dürtüselliği değerlendirirken, davranışsal testler hastalık dönemlerinde yükselen durumsal dürtüselliği değerlendirmektedir. BPB’de tedaviler daha çok duygudurum dönemlerini, dolayısı ile de durumsal dürtüselliği hedeflemektedir. Bununla birlikte hastaların ötimik dönemde geçirdikleri süre boyunca var olan yapısal dürtüselliikleri hastaların işlevselliklerini bozmakta ve günlük yaşama uyumlarını azaltmaktadır bu sebeple yapısal dürtüselliği engelleyecek tedavi girişimleri bipolar bozuklukta hastalık gidişatını iyileştirme ve işlevselliği arttırmak üzerine oldukça önemlidir.

Bazı ekolojik araştırmaların içme suyunda lityum konsantrasyonu daha düşük olan bölgelerde intihar, cinayet ve cinsel saldırı gibi dürtüselliikle ilişkili olduğu bildirilen bazı davranışların daha sık görüldüğünü bildirmiştir (105). Ayrıca BPB tanılı hastalarda da lityum kullanımının intihar riskini azalttığı bilinmektedir (29,136,151,154,155). Lityumun bu etkisini dürtüselliği azaltarak gösterdiği belirtilmektedir (105,111,136,161). BPB tanılı hastalarda lityumun patolojik kumar oynamayı azaltması da dürtüsellik üzerine etkili olduğuna dair kanıt olarak öne

sürülmektedir (208). Bu gözlemlerden yola çıkarak yapılan hayvan çalışmalarında da lityumun dürtüselliği azalttığı gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan, sıçan kumar testi ve üç seçenekli seri reaksiyon zamanı görevi ile motor dürtüselliğin ölçüldüğü çalışmalarda lityumun, valproik asit ve karbamazepine göre motor dürtüselliği daha fazla azalttığı gösterilmiştir (159,160). Başka bir prelinik çalışmada ise motor dürtüselliğin ölçülmesi için beş seçenekli seri reaksiyon zamanı görevi kullanılmış, lityum kullanan sıçanlarda motor dürtüsellikteki azalma ile OFK'deki proinflatuvar sitokinlerin seviyesindeki azalma arasında ilişki gösterilmiştir (209). Lityuma benzer bir etki mekanizması olan ebselenin IMPaz inhibisyonu yaparak hem sıçanlarda (114) hem de insanlarda (210) yanıt inhibisyonunu arttırarak motor dürtüselliği azalttığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular lityumun başta motor bileşeni olmak üzere dürtüselliği azalttığını ortaya koymaktadır.

Bilindiği kadarıyla bugüne kadar BPB tanısı olan ve ötimik dönemde bulunan, lityum kullanmamış ve lityum kullanmakta olan hastaların BIS-11 puanlarını karşılaştıran tek çalışma Adida ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada lityum kullanmakta olan hasta grubunun lityum kullanmamış gruba göre BIS-11 dikkatte dürtüsellik ve plan yapamama puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Motor dürtüsellik ve BIS-11 toplam puanı açısından ise gruplar arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (32). Çalışmamızda ise lityum kullanmamış hasta grubunda lityum kullanan hastalara göre BIS-11'in motor dürtüsellik, dikkatte dürtüsellik ve plan yapamama alt ölçeklerinin ve toplam puanının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bulgularımız yukarıda açıklandığı gibi lityumun yanıt inhibisyonunu iyileştirerek motor dürtüselliği azalttığını bildiren literatürle uyumludur. Çalışmamızda Adida ve arkadaşlarından farklı olarak tüm alt ölçeklerde farklılık bulmamız birkaç sebepten kaynaklanıyor olabilir. İlk olarak Adida ve arkadaşlarının çalışmasına alınan hastaların %16,67'si bipolar bozukluk tip II tanılıdır ve psikiyatrik eş tanılar dışlanmamıştır. BPB tanılı ve dürtüsel davranışları daha fazla olan hastalarda alkol ve madde kullanım bozuklukları gibi eş tanıların daha fazla bulunduğu bilinmektedir (21,109). Eş tanısı bulunan hastalar çalışmamıza alınmadığından bulgularımız bipolar bozukluğa atfedilebilir. Bunun yanında çalışmamıza alınan katılımcıların ortalama eğitim süresi Adida ve arkadaşlarının çalışmasına göre ortalama yaklaşık dört yıl daha azdır. Adida ve arkadaşları eğitim

süresi arttıkça karar verme performansının arttığını, bunun dürtüselliikteki azalma üzerinden sağlandığını belirtmişlerdir (32). Oluşturduğumuz lojistik regresyon modelinde BIS-11 motor dürtüsellik puanlarındaki artış sosyodemografik ve klinik veriler sabit tutulduğunda lityum kullanan hasta grubuna göre lityum kullanmamış hasta grubunda olmayı daha fazla öngörmektedir. Preklinik çalışmalarda lityumun motor dürtüselliği azalttığına dair kanıtlar bulunsa da (159,160,209) araştırmamız aynı yönde kanıtlar sunan ilk klinik çalışmadır.

5.4. SUİSİDALİTE

Çalışmamızda BPB tanılı hastaların tamamı değerlendirildiğinde hastaların %25,58'inin en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar ve gözden geçirmeler ile BPB için intihar risk faktörleri oldukça iyi belirlenmiştir. Umutsuzluk ve stresli yaşam olayları, ailede veya hastada geçmiş intihar öyküsünün varlığı, BPB başlangıç yaşının erken olması, hızlı döngülü hastalık seyri, karma özellikli dönemlerin varlığı, depresif dönemlerin hastalık seyrinde baskın olması, tedavi ve takip sürecine uyumsuzluk ve başta alkol-madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları olmak üzere psikiyatrik eş tanılarının varlığı intihar riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (138,139,141).

Çalışmamızda hasta grupları arasındaki karşılaştırmalarda intihar davranışı sayısı açısından farklılık bulunmamıştır. Sosyodemografik ve klinik verilere göre düzeltilmiş bir değerlendirme yapabilmek amacıyla çalışmamızda lityum kullanan ve kullanmamış hasta grupları arasında lojistik regresyon modellemesi yapılmış, bu modelde intihar sayısındaki artışın hastanın lityum kullanan gruba göre lityum kullanmamış grupta olmasını yaklaşık iki kat daha fazla yordadığı tespit edilmiştir. Lityumun antisüisidal etkinliğinin neredeyse tamamen gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalara bağlı olarak öne sürüldüğünü, kontrollü çalışmalara dayanmadığını söyleyen yazarlar (211) bulunsa da yukarıda bahsedildiği gibi lityumun antisüisidal etkinliğinin olduğu psikiyatri yazınında geniş kabul görmektedir (29,105,131,151,154,155). Bununla birlikte hasta grupları arasındaki karşılaştırmalarda C-SSRS ile ölçülen ömür boyu intihar düşüncesi varlığı ve yoğunluğu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. BPB'de psikiyatrik eş tanılarının bulunması intihar riskini arttırmaktadır (139,141). Araştırmamızda hasta grupları

arasında intihar düşüncesi varlığı ve yoğunluğu yönünden farklılık saptanmaması yapılandırılmış psikiyatrik görüşmeyle eş tanısı olmayan hastaların çalışmamıza alınmasından kaynaklanıyor olabilir.

5.5. İŞLEVSELLİK

Çalışmamızda lityum kullanan hasta grubu ile lityum kullanmamış grubunun işlevselliği FAST ile karşılaştırılmıştır. Özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik ve boş zaman etkinlikleri alt ölçekleri puanlarının ve toplam puanın lityum kullanmamış hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. BPB tanılı hastalarda işlevselliğin ötimik dönemde dahi sürdüğünü belirten yayınlar (51–53) bulunsa da lityumun işlevsellik üzerine etkisini inceleyen araştırmalar oldukça az sayıda ve eski tarihlidir. Goodnick ve arkadaşları bipolar I veya bipolar II bozukluk tanısı olan toplam 44 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında hastalar lityum kan düzeyi medyan değerine göre iki gruba ayrılmış ve işlevsellik açısından karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (212). Solomon ve arkadaşları ise BPB tanılı 90 hastayı dahil ettikleri araştırmalarında hastaları kan lityum düzeylerine göre düşük veya standart kan düzeyi gruplarına ayırmışlar ve grupları işlevsellik açısından birbirleriyle karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırmada lityum kan düzeyi düşük seviyede olan grubun, standart seviyede olan gruba göre çalışma, kişiler arası ilişkiler ve global işlevselliklerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (213). Forlenza ve arkadaşları ise 50 yaş üstünde ve BPB tanısı olan, lityum kullanan 406 ve geçmişte lityum kullanımı olup olmadığına bakılmaksızın şu anda lityum kullanmayan 580 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında lityum kullanan grubun global işlevselliklerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (214).

Literatürde BPB tanılı hastaların özellikle bilişsel, sosyal ve mesleki işlevselliklerinin azaldığı ve hastaların bağımsız yaşama konusunda zorluk yaşadıkları belirtilmektedir (10,51–53). Çalışmamızın sonuçları işlevselliğin bu alanlarında olan ve ötimik dönemde süren bozulmanın lityum kullanmamış BPB tanılı hastalarda istatistiksel olarak daha fazla olduğunu göstermektedir.

5.6. KARAR VERME VE RİSK ALMA ARASINDAKİ İLİŞKİ

Karar verme, çok bileşenli ve karmaşık bir bilişsel işlemdir. Karar verme sırasında seçeneklerin değerlendirilmesi ve her seçeneğe bir ödül değerinin atanması esnasında ortaya çıkan bozukluklar davranışta kendisini risk alma olarak göstermektedir (14). Bu sebeple risk alma genellikle IKT ve Cambridge Kumar Testi gibi karar verme performansını ölçen testler üzerinden dolaylı olarak değerlendirilmektedir (10,74,215). Bu testler ile elde edilen verilerde risk alma ve karar verme performansı arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır. Örneğin Iozzino ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DSM-5'e göre şizofreni spektrumuna dahil olan psikotik bozukluk tanısı ve kişiler arası şiddet nedeni ile adli geçmişi olan 74 hasta ile adli öyküsü bulunmayan 41 hasta karşılaştırılmış, bu hastalarda Cambridge Kumar Testi ile belirlenen risk alma ve karar verme puanlarının negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (216). Xu ve arkadaşları ise 40 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmalarında IKT'de KV toplam puanı ile BART'ta tüm balonların ortalama düzeltilmiş şişirilme sayısı arasındaki ilişkiyi incelemişler, IKT ile BART arasında orta düzeyde ve negatif yönde bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (217). Görüldüğü gibi literatürde sağlıklı gönüllülerde KV performansı ile risk almayı doğrudan ölçen BART'ta risk alma davranışı arasında negatif bir korelasyon bulunsa da BPB tanılı hastalarda bu konuda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk araştırmadır. Bununla birlikte çalışmamızda IKT'de KV performansını gösteren KV toplam puanı ile toplam kazanç puanı ve BART'ta risk alma davranışını gösteren TK ve DŞSm arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiştir. Yani KV performansına ilişkin puanlar arttıkça risk alma davranışına ilişkin puanların da arttığı görülmektedir. Bu durum daha önce Xu ve arkadaşlarının sağlıklı kontrollerde gerçekleştirdiği çalışmadan farklılık göstermektedir (217). Bunun birkaç sebebi olabilir. İlk olarak Xu ve arkadaşları çalışmalarına 19-22 yaş arasında 40 üniversite öğrencisi veya mezununu dahil etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise katılımcıların yaş ortalaması 40,6 iken medyan eğitim süreleri sekiz yıldır. Ayrıca analizimiz, Xu ve arkadaşlarından farklı olarak sadece sağlıklı gönüllülerde değil, çalışmadaki tüm katılımcılarla gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubunda BPB tanılı hastaların bulunması ve bu hastaların neredeyse tamamının antipsikotik kullanması sonucumuzu etkilemiş olabilir. Çünkü hastaların ağırlıklı olarak kullandığı ikinci kuşak antipsikotik ajanlar,

dopamin ve serotoninin merkezi sinir sistemindeki reseptörlerine farklı afinitelerle bağlanarak dopamin-serotonin dengesini farklı şekilde etkilemekte ve KV ile risk alma üzerine farklı etkiler göstermektedir (96,103). Bunun yanında, hastaların antipsikotiklerin ekstrapiramidal sistem yan etkilerini engellemek için kullandığı antikolinergik ajanlar da bilişsel işlevleri olumsuz etkilemektedir (218). Yapılacak ileri tarihli çalışmalarda bu durumlara dikkat edilerek IKT ve BART parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi daha sağlıklı sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.

5.7. KARAR VERME VE SUİSİDALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda IKT ile değerlendirilen KV performansı ile suicidal düşünce varlığı ve yoğunluğu arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca intihar davranışlarının gerçek ölümcüllüğü de KV performansı ile negatif yönde bir korelasyon göstermektedir.

Karar verme penceresinden bakıldığında suicidalite, seçeneklere yanlış ödül değeri atanması ve yanıt inhibisyonunun azalması ile tanımlanan bir tercih hatasıdır (135). Bu sebeple karar verme performansının bozulduğu kumar oynama bozukluğu ve madde kullanımı bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarda sıklıkla suicidalitenin de arttığı izlenmektedir (219). Jollant ve arkadaşları DSM-IV'e göre birinci eksen tanısı alan 317 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında geçmişte intihar girişimi olanlarda olmayanlara göre IKT'de KV performansı puanının anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu saptamışlardır (11). Ayrıca intihar girişimi olan kişilerde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında başta dorsal ve ventral PFK olmak üzere karar verme ile ilişkili bölgelerde aktivite değişiklikleri gösterilmiştir (219). Brown ve arkadaşları intihar girişimi öyküsü olan depresyon tanılı 35, sadece intihar düşüncesi olan depresyon tanılı 25, intihar girişimi öyküsü veya düşüncesi olmayan depresyon tanılı 25 hastayı ve 31 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri fMRI çalışmalarında suicidal davranışı olan hasta grubunda KV sürecinde ödül değerlendirmesi yapan VMPFK'de anormal BOLD sinyali paternleri saptamışlardır (220).

Suicidal davranış ve karar verme performansındaki bozulma arasındaki ilişki nörogörüntüleme çalışmalarının yanı sıra nörobilişsel testlerde de gösterilmektedir. Hem ergenlerde hem de genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda, nörogörüntüleme çalışmalarındakine benzer bir şekilde, intihar girişimi olan depresif hastalarda IKT ile

ölçülen KV performansının bozulduğu gösterilmiştir (221–223). Malloy-Diniz ve arkadaşları da BPB tanılı 39 hasta ile yaptıkları çalışmalarında intihar davranışı sayısı ile KV toplam puanı arasında negatif yönde bir korelasyon göstermişlerdir (128). Saffer ve arkadaşları da 14 çalışmayı dahil ettikleri bir sistematik gözden geçirmede Cambridge Kumar Testi ile değerlendirilen KV performansının suicidal davranışı olanlarda azaldığını fakat suicidal düşünceleri olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak değişmediğini belirtmişlerdir (224). Suicidal davranışlarla KV arasındaki ilişkinin incelendiği 18 çalışmayı dahil eden bir meta-analizde ise özellikle risk altında KV performansının bozulduğu, IKT puanlarındaki azalmanın bununla ilişkili olarak özellikle risk altında KV'yi ölçen 60. kartından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (225). Üstelik intihar girişimi için ne kadar şiddetli bir yol seçildiyse KV performansının o kadar bozulduğu belirtilmektedir (133). Literatürdeki bu bulgular daha çok majör depresif bozukluk tanılı hastalar incelenerek saptanmış olsa da benzer sonuçların BPB tanılı hastalar için de geçerli olduğunu belirten meta-analiz mevcuttur (85). Çalışmamızın bulguları da bu alandaki literatür bilgilerini desteklemektedir.

5.8. KARAR VERME VE DÜRTÜSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda IKT'deki KV toplam puanı ve toplam kazanç puanı ile BIS-11 alt ölçek puanları ve toplam puanı arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Jollant ve arkadaşları çalışmalarında DSM-IV'e psikiyatrik tanısı bulunan 317 hastayı dahil etmişler ve IKT'de KV performansı puanı ile hastaların kişilik özelliklerini karşılaştırmışlardır. Bir kişilik özelliği olarak değerlendirdikleri dürtüsellik BIS-11 ile ölçmüşler, KV puanı ile BIS-11'e ait alt ölçek puanları ve toplam puan arasında korelasyon saptamamışlardır (11). Bridge ve arkadaşlarının intihar girişimi öyküsü olan 13-18 yaşları arasındaki 40 ergen ile 40 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada intihar girişimi olan kişilerde IKT puanı düşük olsa da BIS-11 toplam puanı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (223). Bununla birlikte Adida ve arkadaşları BPB bozukluk tanılı 90 hastada IKT'de KV toplam puanının BIS-11'in dikkatte dürtüsellik ve plan yapamama alt ölçekleri ile korelasyonu olduğunu belirtmişlerdir (32). Çalışmalar arasındaki bu farklılık KV'nin çok bileşenli yapısından ve çalışmalar arasındaki tanı grubu farklılıklarından olabilir. Farklı tanı gruplarında etkilenen farklı beyin devreleri sebebiyle KV'nin farklı aşamalarının bozulması söz

konusu olabilir (11). Bununla birlikte çalışmamıza eş tanıılı hastaların alınmaması bulgularımızın BPB için daha özgün olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu açıdan çalışmamız psikiyatrik eş tanısı olmayan ve ötimik dönemde olan BPB tanıılı hastalarda da KV ile dürtüselliliğin negatif yönde ilişkili olduğunu göstererek literatüre katkıda bulunmaktadır.

5.9. RİSK ALMA VE DÜRTÜSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda tüm katılımcılarda BART ile ölçülen risk alma puanlarından DŞSm, TŞ, TP ve TK ile BIS-11 alt ölçek ve toplam puanları arasındaki korelasyon incelenmiş, TP değeri ile motor dürtüselliliğin negatif yönde, plan yapamama ve toplam dürtüselliliğin ise pozitif yönde korelasyonu olduğu gösterilmiştir.

Risk alma davranışı ile dürtüsel davranışlar sık sık iç içe geçmiş karmaşık bir yapı oluşturmakta, birbirinden ayrılmalari her zaman mümkün olmamaktadır. Öyle ki BPB için DSM-5 ölçütlerinde dahi dürtüsel davranışlar risk alma davranışları içinde tanımlanmaktadır (1). Yine de kısıtlı sayıda olmakla birlikte literatürde bu iki kavramı birbirinden ayırmaya ve birbirleriyle karşılaştırmaya çalışan yayınlar mevcuttur. Ryan ve arkadaşları 16-20 yaş arasında nikotin bağımlılığı olan 107 gençte BART ile risk alma davranışını ölçmüş ve elde ettikleri puanların BIS-11 alt ölçek ve toplam puanları ile ilişkisini araştırmışlardır. BART ve BIS-11 puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır (226). Ciccarella ve arkadaşları ise benzer bir çalışmayı patolojik kumar oynaması olan 54 kişiden ve 54 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta gerçekleştirmişler, BART'ta patlamayan balonların ortalama şişirilme sayısı olarak hesaplanan düzeltilmiş BART puanının BIS-11'e ait tüm alt ölçekler ve toplam puanla pozitif yönde bir korelasyonu olduğunu göstermişlerdir (227). Hıdıroğlu ve arkadaşları da BPB tanısı olan ve ötimik dönemde bulunan 30 hastayı, bu hastaların birinci derece akrabası olan 25 gönüllüyü ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan 30 sağlıklı gönüllüyü dahil ettikleri 85 kişilik grupta BART-TP puanı ile BIS-11'e ait tüm alt ölçek ve toplam puanı arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlar, bu korelasyonun düzeltilmiş BART puanı ve BIS-11 puanları arasında saptanmadığını belirtmişlerdir (18). Bununla birlikte Ayidağa ve arkadaşları ötimik dönemde bulunan BPB tanıılı hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmada sadece BART'ta risk almayı değerlendiren başka bir ölçüt olan patlayan balonlardan sonra gelen

balonların düzeltilmiş şişirilme sayısı ile BIS-11 toplam puanı ve plan yapamama puanı arasında pozitif yönde bir korelasyon göstermişler, BART-TP puanı ile BIS-11 puanları arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir (201). Holmes ve arkadaşları ise alkol kullanımı öyküsü olan BPB tanılı hastaların alkol kullanım öyküsü olmayan BPB tanılı hastalara göre BIS-11 motor dürtüsellik puanının daha yüksek olduğunu ve BART-TP puanı ile BIS-11 motor dürtüsellik puanının pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında TP ile BIS-11'e ait diğer puanlar arasında ilişki saptamamışlardır (92).

Risk alma davranışı ve dürtüsellikğin ayrımının kavramsal olarak zor olması bu alanda yapılan çalışmalara da yansımaktadır. Yukarıda görüldüğü gibi, çalışmalarda davranışsal testlerin ve ölçeklerin farklı parametreleri ile elde edilen bulgular iki kavramın birbirleriyle karmaşık ilişkisini ortaya koymaktadır. BART ile yapılan çalışmalarda genellikle düzeltilmiş puanlar kullanılmaktadır. Özellikle mor balonların patlama noktaları daha yüksek olduğundan bu balondan elde edilen düzeltilmiş şişirilme sayısı olan DŞSm'nin öz bildirim ölçeklerinde belirtilen gerçek yaşamdaki riskli davranışlarla ilişkisinin anlamlı olduğu belirtilmektedir (180). Çalışmamızda DŞSm değeri ile BIS-11 alt ölçekleri arasında korelasyon saptanmamıştır. BPB tanılı hastalardan madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik eş tanısı olanların daha dürtüsel davrandığı ve daha fazla risk aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda BPB dışındaki psikiyatrik tanılar dışlandığından hastalarımız muhtemelen BPB tanılı hastalar içinde risk alma ve dürtüsellikğin daha düşük görüldüğü bir gruptur. Bilindiği kadarıyla psikiyatri yazınında benzer hasta grubunda risk alma ve dürtüsellikği araştıran iki çalışma mevcuttur. Bunlarda ilki yukarıda bahsedilen Hıdıroğlu ve arkadaşlarının, diğeri ise Ayidağa ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmalardır. BART-TP puanı ile BIS-11 alt ölçek ve toplam puanları arasında Ayidağa ve arkadaşları ilişki bulamamışken, Hıdıroğlu ve arkadaşları pozitif korelasyon bulmuştur. Çalışmamızda ise TP ile BIS-11'e alt ölçeklerinden plan yapamama ve toplam puanı arasında pozitif, motor dürtüsellik puanı arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların ortalama eğitim süresinin Hıdıroğlu ve arkadaşlarının örneklemeden yaklaşık üç yıl daha az olması ve kadın hasta oranımızın daha düşük olması farklı sonucumuzu açıklıyor olabilir. Ayrıca Hıdıroğlu ve arkadaşları yayınlarında hastalarının antipsikotik kullandığını

belirtmişler fakat eşdeğer doz olarak bir verileri olmadığından bu açıdan karşılaştırma yapılamamaktadır. Hastaların kullandığı antipsikotiklerin eşdeğer dozları benzer olsa bile reseptör profillerinin birbirinden farklı olması ve bu farklılıkların dışlanamaması da karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir. Ayrıca Holmes ve arkadaşları da çalışmalarında TP ile BIS-11 motor dürtüsellik puanı arasında pozitif bir korelasyon göstermişler, bu korelasyonun alkol kullanım bozukluğu geçmişi olan BPB tanılı hastalarda gösterildiğini belirtmişlerdir (92). Çalışmamıza ek tanılı hastaların dahil edilmemiş olması da Holmes ve arkadaşlarından farklı olan sonucumuzu açıklıyor olabilir. Bununla birlikte BPB tanılı hastalarda risk alma ve dürtüsellik arasındaki ilişkinin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

5.10. SUİSİDALİTE VE DÜRTÜSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda tüm katılımcıların C-SSRS ile ömür boyu suicidal düşünce varlığı, yoğunluğu ve davranış sayısı ile BIS-11 puanlarının ilişkisi değerlendirilmiş ve BIS-11'in hem tüm alt ölçek puanları hem de toplam puanı ile aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Psikiyatri yazınına bakıldığında dürtüsellik daha çok intihar öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığı görülmektedir. Najt ve arkadaşlarının gözden geçirmesinde de literatürdeki çalışmalarda intihar girişimi olan BPB tanılı hastaların intihar girişimi olmayanlara göre BIS-11 puanlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (21). Swann ve arkadaşları hastalığın farklı dönemlerinde bulunan BPB tanılı 48 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında intihar girişimi olan hastalarda anlık bellek görevi (*immediate memory task*) ile ölçülen dürtüsellik ve intihar girişimi arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir (228). Michaelis ve arkadaşları da 21 depresyon döneminde, 13 hipomani, mani veya DSM-IV'e göre karma dönemde ve 18 ötimik dönemde olmak üzere BPB tanılı toplam 52 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında intihar davranışı olan hastalarda, olmayanlara göre plan yapamama ve toplam BIS-11 puanlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (229). İntihar girişiminin varlığının yanı sıra, girişimde kullanılan yöntemin şiddeti ile dürtüsellik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Beautrais ve arkadaşları 25 yaş altında intihar girişimi olanlardan intihar girişiminin ciddiyeti daha fazla olan

kişilerde dürtüselliğin yapısal bir özellik olarak daha görünür olduğunu saptamışlardır (230). Bulgularımız bu alandaki diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

5.11. KLİNİK ÖZELLİKLER İLE KARAR VERME PERFORMANSI, RİSK ALMA DAVRANIŞI, DÜRTÜSELLİK, SUİSİDALİTE VE İŞLEVSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda BPB başlangıç yaşı, geçirilen manik ve depresif dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı gibi klinik özellikler ile KV performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Hem lityum kullanmamış hem de lityum kullanan hasta gruplarında KV performansı ve risk alma davranışı ile klinik özellikler arasında ilişki saptanmamıştır. BPB'nin ötimik döneminde KV performansının bozulduğu bilinmektedir (11,27,36,39), çalışmamızda bu bozulmanın hastalık başlangıç yaşı, geçirilen duygudurum dönemi sayısı veya hastane yatışı sayısı ile ilişkisi saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla KV performansı ve bahsi geçen klinik özellikler arasında korelasyonu inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte BPB'de hastalık gidişinin daha olumsuz seyrettiği hastalarda KV performansının daha şiddetli bozulduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (10,36,43). Risk alma ve klinik özellikleri üzerine ise literatürdeki tek çalışma ise Hıdıroğlu ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada BART düzeltilmiş şişirme sayısı ile toplam patlama sayısı ile geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı ve hastane yatışı sayısı arasında ilişki saptanmamıştır (18). Çalışmamızda da BART'ta risk alma davranışını gösteren DŞSm ve TK puanları ile geçirilmiş mani veya depresyon dönemi sayısı ve yatış sayısı arasında ilişki bulunmamıştır. Araştırmamıza dahil edilen hastaların arasında geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı normal dağılıma uymamaktadır, bir başka deyişle hastalarımızın arasında geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı çok az veya çok fazla olan hastalar bulunmaktadır. Bu durum toplam hastalık süresinin uzunluğuna veya hastaların BPB seyri boyunca tedavi uyumuna bağlı olabilir. Çalışmamızdaki hastalar ötimik dönemde bulunan ve ilaç tedavisine düzenli devam eden hastalar arasından seçilmiş olsa da geçmişte tedavi uyumsuzluklarının olması ve geçirilmiş hastalık dönemleri KV performansının ve risk alma davranışının kalıcı olarak değişmesine sebep olmuş olabilir. Çalışmamıza alınan hastalar ötimik dönemde olduğundan KV performansı ve risk alma davranışı hastaların

yapısal özellikleri olarak değerlendirilmiştir. BPB’de KV ve risk alma davranışının yapısal olarak bozulduğu fakat duygudurum dönemlerinde bu yapısal bozulmanın üstüne dönemsel bozulmanın da eklendiği bilinmektedir (39,42). Bu sebeple KV performansının ve risk alma davranışının dönemsel özelliklerinin de belirlenmesi ve klinik verilerle ilişkilerinin incelenmesi gerekmektedir. Bu alanda yapılacak çalışmalar BPB’nin seyri boyunca KV performansı ve risk alma davranışının doğası hakkında daha fazla bilgi sağlayarak hastalık sağaltımında önemli bir rol oynayacaktır.

Çalışmamızda dürtüsellik ve klinik özellikler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde lityum kullanmamış hastalarda BIS-11 motor dürtüsellik puanları ile mani ve depresyon dönemi sayısının pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Swann ve arkadaşları BPB tanılı hastalarda hastalık süresi ve geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı ile dürtüsellik ölçeği BIS-11 toplam puanı arasında pozitif yönde bir ilişki göstermişlerdir (231). Hıdıroğlu ve arkadaşları ise BIS-11 toplam puanı ile hastalık süresi, geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı ve hastane yatış sayısı arasında bir ilişki saptamamıştır (18). Swann ve arkadaşlarının çalışmasında DSM-IV’e göre BPB’nin 71 hipomanik, depresyon, karma döneminde olan ve ötimik hastalardan oluşan hasta grupları varken Hıdıroğlu ve arkadaşları çalışmalarına sadece ötimik hastaları almışlardır. Bu durum, çalışmalar arasında dürtüsellik ve hastalık özelliklerinin ilişkisinin farklı bulunmasına sebep olmuş olabilir. Araştırmamıza da ötimik dönemde olan hastalar dahil edilmiş ve lityum kullanmamış hastalarımızda geçirilmiş mani ve depresyon sayısı ile motor dürtüsellik arasında ilişki saptanmıştır. BPB tanılı hastalarla yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ortalama yıllık atak sayısı 0,3 atak/yıl olarak belirlenmişken (189) bizim hastalarımızın ortalama yıllık atak sayısı 0,64 atak/yıl (standart sapma: $\pm 0,6$) olarak saptanmıştır. Araştırmamız, daha sık duygudurum dönemi yaşayan hastalarda yanıt inhibisyonun bozulduğu (232), bu bozulmanın da motor dürtüsellik ile ilişkili olduğu yönündeki çalışma sonuçlarını desteklemektedir (64,97). Lityum kullanan hastalarda ise motor dürtüsellik ve geçirilmiş duygudurum dönemlerinin sayısı arasında bir ilişki saptanmamış olması dikkat çekicidir. Lityum kullanımı yanıt inhibisyonunu artırarak motor dürtüsellik azaltıyor olabilir, çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle başka bulgularla karşılaştırma yapılamamıştır. Bu konuya odaklanan çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda lityum kullanan hasta grubunda FAST toplam puanı ile BPB başlangıç yaşı arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. FAST puanındaki artış işlevsellikteki azalmayı gösterdiğinden bu durum işlevsellik ve BPB başlangıç yaşı arasında olumsuz bir ilişki olduğu anlamına gelmektedir. Bu sonuç hastalık başlangıç yaşı azaldıkça işlevselliğin de azaldığını belirten yayınlardan farklıdır (233). Hastanemiz üçüncü basamak sağlık merkezi olduğundan hastalık gidişi daha ağır olan hastalara hizmet vermektedir. Başka bir deyişle hastalarımızın başlangıç yaşları ileri olsa bile hastalık seyirleri daha şiddetli olduğundan işlevsellikleri daha olumsuz etkilenmiş olabilir. Ayrıca hastalar tedavi için daha çok antipsikotik kullanmakta ve bu ajanların sedatif yan etkileri de hastaların işlevselliğini olumsuz etkilemektedir (4). Hastalar birbirlerinden farklı antipsikotikler kullandıklarından bu etkileri dışlanamamaktadır. Lityum kullanmamış hasta grubunda ise BPB başlangıç yaşı ile işlevsellik arasında ilişki saptanmamış fakat mani, depresyon ve hastaneye yatış sayısı ile FAST toplam puanı arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Bipolar bozuklukta geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı ve hastane yatışı sayısı arttıkça genel işlevselliğin azaldığı bilinmektedir (35,49). Bu konudaki psikiyatri yazını sonuçlarımızı desteklemektedir.

5.12. KARAR VERME PERFORMANSI, RİSK ALMA DAVRANIŞI VE DÜRTÜSELLİĞİ YORDAYAN FAKTÖRLER

Çalışmamızda KV performansını, risk alma davranışını ve dürtüsellliği yordayan faktörleri incelemek amacıyla lineer regresyon modelleri oluşturulmuştur. BIS-11 toplam puanını öngörmek için oluşturulan modelde kan lityum düzeyindeki artışın BIS-11 toplam puanındaki artışı yordadığı saptanmıştır. Çalışmamızın bu sonucu literatürle çelişmektedir çünkü psikiyatrik yazında lityumun dürtüsellliği azalttığı belirtilmektedir (105,114,158,159). Literatürden farklı sonucumuzun birkaç sebebi olabilir. Vidal-Rubio ve arkadaşları bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalık seyri boyunca baskın duygudurum dönemine göre dönem süresinin değiştiğini belirtmişlerdir (237). Bu farklılık ile hastaların bilişsel işlevlerdeki etkilenme, suisidalite, hastalık gidişinin şiddeti gibi özellikleri arasında ilişki gösterilmiştir (4,237). Prabhavaty ve arkadaşları ise psikotik özellikli mani dönemi geçiren 28, psikotik özellikli olmayan mani dönemi geçiren 22 BPB tanılı hasta ile

gerçekleştirdikleri izlem çalışmasında psikotik özellikleri olan hastalarda iyileşme süresinin daha uzun, mani şiddetinin daha yüksek ve hastalık gidişinin daha kötü olduğunu göstermişlerdir (238). Costa ve arkadaşları da depresyon tanılı 288 yatan hastada psikotik özellik varlığının duygudurum semptomlarından bağımsız olarak hastalık gidişini kötüleştirdiğini saptamışlardır (239). Çalışmamızda hastaların mani ve depresyon dönemi sayıları değerlendirilse de bu duygudurum dönemlerinde geçirdikleri toplam süre, dönemlerin psikotik içeriklerinin varlığı veya şiddeti değerlendirilmemiştir. Bipolar bozuklukla ilgili bu hastalık özelliklerinin bilinmesi dürtüselliğin daha sağlıklı değerlendirilmesi için önemli olabilir. Ayrıca çalışmaya alınan hastalar duygudurum dengeleyici ilaçların yanında antipsikotikler ve bunların ekstrapiramidal sistem yan etkilerini engellemek üzere antikolinerjik ilaçlar başta olmak üzere farklı ajanlar kullanılmaktadır. Hastaların ağırlıklı olarak kullandığı ikinci kuşak antipsikotik ajanlar dopamin ve serotoninin merkezi sinir sistemindeki farklı reseptör sistemlerine farklı afinitelerle bağlanmaktadır. Bu durum her antipsikotiğin dopamin-serotonin dengesini farklı etkilemesine sebep olmaktadır. Bu reseptör bağlanma profilindeki çeşitlilik her bir ajanın dürtüsellik üzerine etkisinin farklı olmasına yol açmaktadır (19,96,103). Araştırmamızda hasta grupları arasında kullanılan antipsikotiklerin eşdeğer klorpromazin dozu açısından düzeltilmesi yapılsa da bu düzeltme farklı reseptör sistemleri üzerine etkiyi dışlamamaktadır. Ayrıca başta antikolinerjik ajanlar olmak üzere kullanılan diğer ilaçlar da sonucumuzun literatürden farklı olmasına sebep olmuş olabilir. Naseri ve arkadaşlarının sistematik gözden geçirmesinde ve 138 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde antikolinerjik ajanların bilişsel gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir (218). Vingerhoets ve arkadaşları da en sık kullanılan antikolinerjiklerden biri olan biperiden ile psikotik bozukluğu olan hastalarda özellikle yargılama ve problem çözme becerilerinin bozulduğunu saptamışlardır (240). Bu sebeple hastalar arasında antikolinerjik ajanların etkisinin dışlanmaması lineer regresyon analizimizde literatür ile çelişen bir sonuca varmamıza sebep olmuş olabilir. Tüm bunların yanında, BIS-11 toplam puanı üzerine lityumun etkisi ile ilgili model varyansın sadece %14,7'sini açıklamaktadır. Bu sebeple modelin sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır.

Araştırmamızda risk alma davranışını gösteren DŞSm'yi öngörmek için oluşturulan lineer regresyon modelinde yaştaki bir yıllık artışın DŞSm puanında 0,3

azalmayı yordadığı saptanmıştır, yani yaş arttıkça risk alma davranışı azalmaktadır. KV sisteminin ve risk alma davranışının nörogelişimsel süreci ergenlerde yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Ödül değerlendirilmesi ile ilişkili temel PFK bölgesi olan VMPPFK ve ventral striatum aktivitesi ergenlikte en üst noktaya ulaşmakta, buna bağlı olarak ödülün ertelenmesinden kaynaklanan indirgenme (*delay discounting*) daha fazla olmaktadır (241,242). Bu durum riskli davranışlara neden olmaktadır. Serebral korteksin gelişimi ile birlikte inhibitör kontrolü sağlayan ASK, DLPFK ve VLPFK etkinliğinin artması ile risk alma davranışı azalmaktadır (243,244). Çalışmamız da yaş ile risk almanın azaldığına dair literatürdeki bilgiler ile uyumludur. Bahsedilen bu beyin bölgeleri karar verme sürecinde de merkezi rol oynamaktadır. DŞSm'yi öngörmek için oluşturulan modelde IKT KV toplam puanındaki bir birimlik artışın DŞSm'de 0,210 birimlik artışı yordadığı görülmüştür. Bu sonuca yukarıda dürtüsellik için oluşturulan lineer regresyon modelinde açıklandığı gibi hastaların farklı antipsikotikler ve başta antikolinerjikler olmak üzere farklı ilaçları kullanıyor olması yol açmış olabilir. Literatürde lityum kullanımının karar verme performansı ve risk alma davranışı üzerine çalışma sayısı sadece birkaç adet olduğundan bu konuda yapılacak çalışmaların gerekliliği tartışılmazdır.

5.13. KISITLILIKLAR

Çalışmamız lityum kullanan ve lityum kullanmamış bipolar I bozukluk tanılı hastalarda karar verme performansını karşılaştıran ikinci, risk alma davranışını karşılaştıran ilk çalışma olmakla birlikte birtakım kısıtlılıklara sahiptir.

Araştırmamız kesitsel nitelikte klinik bir çalışmadır. Karar verme performansı, risk alma davranışı, dürtüsellik, suisidalite ve işlevsellik üzerine lityumun etkisinin neden sonuç ilişkisi içinde belirlenebilmesi için çift kör, randomize ve kontrollü prospektif takip çalışması gerekmektedir. Psikiyatrik bozukluklarda bu yöntemi kullanan çalışmaların etik ve pratik sebeplerle yapılması oldukça zordur. Ayrıca çalışmamız hastalığı orta-ağır şiddette olan hastalara hizmet veren tek merkeze başvuran 86 hasta ve seçilmiş 43 sağlıklı kontrolle gerçekleştirilmiştir. Katılımcı sayımız istatistiksel analizlerin yapılmasına izin verse de örneklem sayısının artırılması ve çok merkezli çalışmalar daha genellenebilir sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır. Sosyodemografik ve klinik veri formu ile elde edilen hastalara ait

bilgiler mümkün oldukça hastane kayıtlarından teyit edilmiş olsa da geçmişe ait bilgilerin toplanmasında hatırlama hatası olması kaçınılmazdır. İşlevsellikte düşme, bilişsel disregülasyon, risk alma davranışı ve dürtüsellik ile giden kişilik bozukluklarının çalışmamızda dışlanmamış olması da önemli bir kısıtlılıktır.

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarında farklı antipsikotiklerin etkilerini karşılaştırabilmek için eşdeğer klorpromazin dozu kullanılmıştır, fakat bu yöntem ile antipsikotiklerin farklı reseptör sistemleri üzerine etkileri karşılaştırılamamaktadır. Bunun dışında lityum kullanmamış hasta grubundaki hastaların neredeyse tamamı duygudurum dengeleyici olarak antikonvülzan (valproik asit ve karbamazepin) kullanmaktadır. Ayrıca hastaların arasında antipsikotiklerin ekstrapiramidal sistem yan etkilerini önlemek için antikolinerjik ilaç kullananlar da çoğunluktadır. Çalışmamızda antikonvülzan ve antikolinerjik ajanların bilişsel işlevler üzerindeki etkileri dışlanamamıştır.

Çalışmamızda hastaların mani ve depresyon dönemi sayıları değerlendirilse de bu duygudurum dönemlerinde geçirdikleri toplam süre, dönemlerin psikotik içeriklerinin varlığı veya şiddeti değerlendirilmemiştir. Ayrıca çalışmamızda dürtüsellğin ölçülmesi için öz bildirim ölçeği kullanılmıştır. Davranışsal testlerle ölçülen dürtüsellğin öz bildirim ölçeklerinden farklı olduğunu bildiren yayınlar bulunduğundan yapılacak ileri tarihli çalışmalarda dürtüsellğin davranışsal bir testle de değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza alınan hasta gruplarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha düşük oranda çalıştıkları saptandı.

Çalışmaya katılanların %28,7'sinin ailesinde psikiyatrik bozukluğu olan en az bir kişi bulunduğu ve lityum kullanan hasta grubunda ailede herhangi bir psikiyatrik bozukluk varlığının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptandı.

Çalışmada oluşturulan gruplar arasında IKT ile ölçülen KV performansı puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. KV performansı puanlarının *post hoc* analizlerde, lityum kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre ikinci, üçüncü ve dördüncü bloklarda, lityum kullanmamış hasta grubunda kontrol grubuna göre tüm bloklarda, lityum kullanmamış hasta grubunda lityum kullanan hasta grubuna göre ise riskli karar almayı da gösteren son üç blokta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı. KV performansının testteki tüm kartlarla değerlendirilen toplam puanında kontrol grubunda lityum kullanan hasta grubundan, lityum kullanan hasta grubunda ise lityum kullanmamış hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Yine karar verme performansını gösteren IKT'de elde edilen toplam kazanç puanı hasta gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Hasta grupları arasında ise anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmada oluşturulan gruplar arasında BART ile ölçülen risk alma davranışı puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Risk alma davranışı ile en yakından ilişkili olan puanların *post hoc* analizlerinde; DŞSm lityum kullanmamış hasta grubunda lityum kullanan hasta grubuna göre, TK ise lityum kullanmamış hasta grubunda lityum kullanan hasta grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır.

Dürtüselliğin değerlendirildiği BIS-11'in tüm alt ölçeklerinde (plan yapamama, dikkatte dürtüsellik ve motor dürtüsellik) ve toplam puanda üç grup arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir. *Post hoc* analizler lityum kullanmamış hasta grubunun, lityum kullanan hasta grubuna ve kontrol grubuna göre tüm alt ölçek puanlarının ve toplam puanının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Motor dürtüsellik alt ölçek puanı ise kontrol grubunda lityum kullanan hasta

grubundan, lityum kullanan hasta grubunda ise lityum kullanmamış hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.

Gruplar arasında C-SSRS puanları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda lityum kullanmamış hasta grubunda lityum kullanan hasta grubuna göre FAST alt ölçeklerinden özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, boş zaman etkinlikleri puanlarının ve toplam ölçek puanının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tüm katılımcıların verileri analiz edildiğinde IKT KV toplam puanı ve toplam kazanç puanı ile BART DŞSm ve TK puanları arasında pozitif yönde, BIS-11 alt ölçek puanları ve toplam puanı ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca KV performansı toplam puanı ile C-SSRS’de suicidal düşünce varlığı, suicidal düşünce yoğunluğu ve davranışların gerçek ölümcüllüğü arasında negatif yönde, IKT toplam kazanç puanı ile suicidal düşünce yoğunluğu arasında da negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Araştırmamızda tüm katılımcıların verileri analiz edildiğinde BIS-11’in tüm alt ölçek ve toplam puanları ile suicidal düşünce varlığı, suicidal düşünce yoğunluğu ve suicidal davranış sayısı arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur.

Lityum kullanmamış hasta grubunda geçirilmiş manik ve depresif dönem sayısı ve hastane yatış sayısı ile FAST özerklik, mali konular, kişiler arası ilişkiler, boş zaman etkinlikleri ve toplam ölçek puanları arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca manik dönem sayısı ile FAST bilişsel işlevsellik alt ölçeği puanları arasında da pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu hasta grubunda BIS-11 motor dürtüsellik puanı ile manik ve depresif dönem sayıları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Hem lityum kullanan hem de lityum kullanmamış hasta grubunda depresif dönem sayısının C-SSRS’de ölçülen suicidal düşünce varlığı ve suicidal düşünce yoğunluğu puanları ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Oluşturulan lojistik regresyon modellerine sosyodemografik ve klinik değişkenler sabit tutulduğunda lityum kullanmamış ve lityum kullanan BPB tanıılı hasta olma olasılığını kontrol grubuna kıyasla ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü varlığı sırasıyla 3,624 ve 4,576 kat, çalışmama durumu ise sırasıyla yaklaşık 9,550 ve 9,657 kat fazla öngörmektedir. Ayrıca intihar sayısındaki bir birimlik artış lityum

kullanmamış BPB grubunda olma olasılığını lityum kullanan BPB tanılı hastalara kıyasla 2,053 kat fazla öngörmektedir. Lityum kullanmamış ve lityum kullanan hasta grupları arasında sosyodemografik ve klinik değişkenler sabit tutularak yapılan lojistik regresyon analizinde DŞSm için istatistiksel anlamlılık yoktu fakat daha düşük BART toplam kazanç (OR: 0,951; %95 G.A: 0,909-0,995), IKT toplam kazanç (OR: 0,999; %95 G.A: 0,999-1) ve KV toplam puanı (OR: 0,979; %95 G.A: 0,962-0,996) ve daha yüksek motor dürtüsellik puanı (OR: 1,322; %95 G.A: 1,130-1,548) lityum kullanan gruba kıyasla lityum kullanmamış grupta olmayı öngörmekteydi, bununla birlikte tahmini rölatif risk bire yakındı.

Lityum kullanan hasta grubunda BIS-11 toplam puanını öngörmek için oluşturulan ve bağımsız değişken olarak birinci derece akrabada BPB öyküsü, eğitim süresi, yaş, cinsiyet, kullanılan antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğer dozu, toplam lityum kullanım süresi ve lityum kan düzeyinin dahil edildiği lineer regresyon modelinde lityum kan düzeyindeki her 0,01 birimlik artışın BIS-11 toplam puanında 0,185 puan artışa neden olduğu görüldü.

Lityum kullanan hasta grubunda DŞSm puanını öngörmek için oluşturulan ve bağımsız değişken olarak IKT’de KV üçüncü, dördüncü ve beşinci blok ile KV toplam puanı, IKT toplam kazanç puanı, birinci derece akrabada BPB öyküsü, eğitim süresi, yaş, cinsiyet, kullanılan antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğer dozu, toplam lityum kullanım süresi ve lityum kan düzeyinin dahil edildiği lineer regresyon modelinde KV toplam puanındaki bir birimlik artış DŞSm’de 0,210 birim artışı, yaştaki bir birimlik artış ise DŞSm’de 0,300 birimlik azalmayı öngörmektedir.

Çalışmamız BPB tanılı hastalarda lityum kullanımının KV performansı, risk alma davranışı ve dürtüsellik üzerine etkilerini göstermesi açısından literatüre katkıda bulunmaktadır. Lityum kullanan hastalarda lityum kullanmamış olanlara göre karar verme performansı daha yüksek saptanmıştır. Lityum kullanan hastalarda lityum kullanmamış hastalara göre davranışsal testlerle ölçülen risk almanın daha fazla olduğu fakat risk altında karar vermenin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Lityum kullanmamış hastaların lityum kullanan hastalara göre daha dürtüsel oldukları gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Association Publishing; 2013.
2. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 17. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2023.
3. Boland R, Verduin M, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12th ed. Wolters Kluwer Health; 2021.
4. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: A guide for clinicians. American Psychiatric Association Publishing; 2008.
5. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. The Lancet. Aralık 2020;396(10265):1841-56.
6. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. Am J Psychiatry. Şubat 2004;161(2):262-70.
7. Toyoshima K, Kako Y, Toyomaki A, Shimizu Y, Tanaka T, Nakagawa S, et al. Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. Psychiatry Res. Ocak 2019;271:510-5.
8. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. Eylül 2013;128(3):149-62.
9. Fellows LK. The Cognitive Neuroscience of Human Decision Making: A Review and Conceptual Framework. Behav Cogn Neurosci Rev. Eylül 2004;3(3):159-72.
10. Cáceda R, Nemeroff CB, Harvey PD. Toward an Understanding of Decision Making in Severe Mental Illness. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2014;18.
11. Jollant F, Guillaume S, Jausse I, Bellivier F, Leboyer M, Castelnau D, et al. Psychiatric diagnoses and personality traits associated with disadvantageous decision-making. Eur Psychiatry. Ekim 2007;22(7):455-61.
12. Ramírez-Martín A, Ramos-Martín J, Mayoral-Cleries F, Moreno-Küstner B, Guzman-Parra J. Impulsivity, decision-making and risk-taking behaviour in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. Ekim 2020;50(13):2141-53.
13. Reinharth J, Braga R, Serper M. Characterization of Risk-Taking in Adults With Bipolar Spectrum Disorders. J Nerv Ment Dis. Temmuz 2017;205(7):580-4.
14. Lasagna CA, Pleskac TJ, Burton CZ, McInnis MG, Taylor SF, Tso IF. Mathematical Modeling of Risk-Taking in Bipolar Disorder: Evidence of Reduced Behavioral Consistency, With Altered Loss Aversion Specific to Those With History of Substance Use Disorder. Comput Psychiatry. 24 Mayıs 2022;6(1):96.
15. Fletcher K, Parker G, Paterson A, Synnott H. High-risk behaviour in hypomanic states. J Affect Disord. Ağustos 2013;150(1):50-6.
16. Sicilia AC, Lukacs JN, Jones S, Perez Algorta G. Decision-making and risk in bipolar

- disorder: A quantitative study using fuzzy trace theory. *Psychol Psychother Theory Res Pract*. Mart 2020;93(1):105-21.
17. Ramírez-Martín A, Ramos-Martín J, Mayoral-Cleries F, Moreno-Küstner B, Guzman-Parra J. Impulsivity, decision-making and risk-taking behaviour in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. Ekim 2020;50(13):2141-53.
 18. Hıdıroğlu C, Demirci Esen Ö, Tunca Z, Neslihan Gürz Yalçın Ş, Lombardo L, Glahn DC, et al. Can Risk-Taking Be an Endophenotype for Bipolar Disorder? A Study on Patients with Bipolar Disorder Type I and Their First-Degree Relatives. *J Int Neuropsychol Soc*. Nisan 2013;19(4):474-82.
 19. Swann AC. Mechanisms of impulsivity in bipolar disorder and related illness. *Epidemiol Psichiatr Soc*. Haziran 2010;19(2):120-30.
 20. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric Aspects of Impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001;11.
 21. Najt P, Perez J, Sanches M, Peluso M, Glahn D, Soares J. Impulsivity and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. Nisan 2007;17(5):313-20.
 22. Koc Apaydin Z, Atagun MI. Relationship of functionality with impulsivity and coping strategies in bipolar disorder. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 30 Mart 2018;31(1):21-9.
 23. Obegi JH. Is suicidality a mental disorder? Applying DSM-5 guidelines for new diagnoses. *Death Stud*. 14 Eylül 2021;45(8):638-50.
 24. Guillaume S, Courtet P, Samalin L. Dépression bipolaire et conduites suicidaires. *L'Encéphale*. Aralık 2011;37:S169-72.
 25. Isometsä E. Suicidal Behaviour in Mood Disorders—Who, When, and Why? *Can J Psychiatry*. Mart 2014;59(3):120-30.
 26. Pallaskorpi S, Suominen K, Ketokivi M, Valtonen H, Arvilommi P, Mantere O, et al. Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5-year follow-up study. *Bipolar Disord*. Şubat 2017;19(1):13-22.
 27. Christodoulou T, Lewis M, Ploubidis GB, Frangou S. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. Haziran 2006;21(4):270-3.
 28. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea JM, Ruíz V, Brat M, et al. Clinical features, impulsivity, temperament and functioning and their role in suicidality in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. Nisan 2016;133(4):266-76.
 29. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 27 Haziran 2013;346(jun27 4):f3646-f3646.
 30. Del Matto L, Muscas M, Murru A, Verdolini N, Anmella G, Fico G, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. Eylül 2020;116:142-53.

31. Jiménez E. Association between GSK3 β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(4):510-8.
32. Adida M, Jollant F, Clark L, Guillaume S, Goodwin GM, Azorin JM, et al. Lithium might be associated with better decision-making performance in euthymic bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(6):788-97.
33. Zhou Z, Wang Y, Tan H, Bharti V, Che Y, Wang JF. Chronic treatment with mood stabilizer lithium inhibits amphetamine-induced risk-taking manic-like behaviors. *Neurosci Lett.* Ağustos 2015;603:84-8.
34. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of Bipolar Disorders: EPIDEMIOLOGY OF BIPOLAR DISORDERS. *Epilepsia.* 06 Haziran 2005;46:8-13.
35. Bonnín CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, et al. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 19 Nisan 2019;pyz018.
36. Yechiam E, Hayden EP, Bodkins M, O'Donnell BF, Hetrick WP. Decision making in bipolar disorder: A cognitive modeling approach. *Psychiatry Res.* Kasım 2008;161(2):142-52.
37. Çörekçiöğlu S, Cesur E, Devrim Balaban Ö. Relationship between impulsivity, comorbid anxiety and neurocognitive functions in bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 01 Mart 2021;25(1):62-72.
38. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* Temmuz 2008;109(1-2):149-56.
39. Adida M, Jollant F, Clark L, Besnier N, Guillaume S, Kaladjian A, et al. Trait-Related Decision-Making Impairment in the Three Phases of Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry.* Ağustos 2011;70(4):357-65.
40. 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.* Haziran 2008;38(6):771-85.
41. Bersani G, Quartini A, Zullo D, Iannitelli A. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results: Lithium and Visual Memory Preservation. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* Ocak 2016;31(1):19-28.
42. Jiménez E, Solé B, Arias B, Mitjans M, Varo C, Reinares M, et al. Characterizing decision-making and reward processing in bipolar disorder: A cluster analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* Temmuz 2018;28(7):863-74.
43. Martino DJ, Strejilevich SA, Torralva T, Manes F. Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychol Med.* Haziran 2011;41(6):1319-27.
44. 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.* Aralık 2005;58(11):859-64.
45. Bond DJ, Torres JJ, Lee SS, Kozicky JM, Silveira LE, Dhanoa T, et al. Lower cognitive

- functioning as a predictor of weight gain in bipolar disorder: a 12-month study. *Acta Psychiatr Scand*. Mart 2017;135(3):239-49.
46. Palazzo MC, Arici C, Cremaschi L, Cristoffanini M, Dobrea C, Dell'Osso B, et al. Cognitive Performance in Euthymic Patients with Bipolar Disorder vs Healthy Controls: A Neuropsychological Investigation. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 27 Temmuz 2017;13(1):71-81.
 47. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. Ocak 2021;55(1):7-117.
 48. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. Mart 2018;20(2):97-170.
 49. Bonnin CM, Torrent C, Vieta E, Martínez-Arán A. Restoring Functioning in Bipolar Disorder: Functional Remediation. *Harv Rev Psychiatry*. Kasım 2014;22(6):326-30.
 50. Jiménez E, Arias B, Castellví P, Goikolea JM, Rosa AR, Fañanás L, et al. Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder. *J Affect Disord*. Şubat 2012;136(3):491-7.
 51. Burdick KE, Millett CE, Russo M, Alda M, Alliey-Rodriguez N, Anand A, et al. The association between lithium use and neurocognitive performance in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 01 Eylül 2020;45(10):1743-9.
 52. Miklowitz DJ. Functional Impairment, Stress, and Psychosocial Intervention in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. Aralık 2011;13(6):504-12.
 53. Rosa AR, Franco C, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional Impairment in Patients with Remitted Bipolar Disorder. *Psychother Psychosom*. 2008;77(6):390-2.
 54. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. Haziran 2005;7(3):281-5.
 55. Alexander LF, Oliver A, Burdine LK, Tang Y, Dunlop BW. Reported maladaptive decision-making in unipolar and bipolar depression and its change with treatment. *Psychiatry Res*. Kasım 2017;257:386-92.
 56. Ernst M, Paulus MP. Neurobiology of Decision Making: A Selective Review from a Neurocognitive and Clinical Perspective. *Biol Psychiatry*. Ekim 2005;58(8):597-604.
 57. Lee D. Decision Making: From Neuroscience to Psychiatry. *Neuron*. Nisan 2013;78(2):233-48.
 58. Rosenbloom MH, Schmahmann JD, Price BH. The Functional Neuroanatomy of Decision-Making. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;12.
 59. Paulus MP. Neurobiology of decision-making: quo vadis? *Cogn Brain Res*. 2005;23(1):2-10.
 60. Glimcher PW, Fehr E, Camerer C, Poldrack RA. *Neuroeconomics: Decision making and the brain*. Academic Press; 2008.

61. Serra D. Decision-making: from neuroscience to neuroeconomics—an overview. *Theory Decis.* Temmuz 2021;91(1):1-80.
62. Hiser J, Koenigs M. The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biol Psychiatry.* Nisan 2018;83(8):638-47.
63. Kable JW, Glimcher PW. The Neurobiology of Decision: Consensus and Controversy. *Neuron.* Eylül 2009;63(6):733-45.
64. Lopez-Guzman S, Konova AB, Glimcher PW. Computational psychiatry of impulsivity and risk: how risk and time preferences interact in health and disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 18 Şubat 2019;374(1766):20180135.
65. Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol.* Ocak 2008;75(1):63-75.
66. Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL. *Frontal Lobe Function and Dysfunction.* Oxford University Press; 1991.
67. Mason L, O’Sullivan N, Montaldi D, Bentall RP, El-Deredey W. Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain.* Ağustos 2014;137(8):2346-55.
68. Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci.* Temmuz 2008;9(7):545-56.
69. Rouault M, Drugowitsch J, Koechlin E. Prefrontal mechanisms combining rewards and beliefs in human decision-making. *Nat Commun.* 17 Ocak 2019;10(1):301.
70. Kim S, Lee D. Prefrontal Cortex and Impulsive Decision Making. *Biol Psychiatry.* Haziran 2011;69(12):1140-6.
71. Bogacz R. Optimal decision-making theories: linking neurobiology with behaviour. *Trends Cogn Sci.* Mart 2007;11(3):118-25.
72. Heekeren HR, Marrett S, Ungerleider LG. The neural systems that mediate human perceptual decision making. *Nat Rev Neurosci.* Haziran 2008;9(6):467-79.
73. Farrar DC, Mian AZ, Budson AE, Moss MB, Killiany RJ. Functional brain networks involved in decision-making under certain and uncertain conditions. *Neuroradiology.* Ocak 2018;60(1):61-9.
74. Hewig J, Straube T, Trippe RH, Kretschmer N, Hecht H, Coles MGH, et al. Decision-making under Risk: An fMRI Study. *J Cogn Neurosci.* 01 Ağustos 2009;21(8):1642-52.
75. Lee D, Seo H. Mechanisms of Reinforcement Learning and Decision Making in the Primate Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Ann N Y Acad Sci.* 13 Nisan 2007;1104(1):108-22.
76. Adida M, Clark L, Pomietto P, Kaladjian A, Besnier N, Azorin JM, et al. Lack of insight may predict impaired decision making in manic patients. *Bipolar Disord.* Kasım 2008;10(7):829-37.
77. Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES, et al. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med.* 2001;31(4):679-93.

78. Ibanez A, Cetkovich M, Petroni A, Urquina H, Baez S, Gonzalez-Gadea ML, et al. The Neural Basis of Decision-Making and Reward Processing in Adults with Euthymic Bipolar Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Martinez LM, ed. PLoS ONE. 18 Mayıs 2012;7(5):e37306.
79. Scholz V, Houenou J, Kollmann B, Duclap D, Poupon C, Wessa M. Dysfunctional decision-making related to white matter alterations in bipolar I disorder. J Affect Disord. Nisan 2016;194:72-9.
80. Leykin Y, Roberts CS, DeRubeis RJ. Decision-Making and Depressive Symptomatology. Cogn Ther Res. Ağustos 2011;35(4):333-41.
81. Wah A, Hodge S, Jones SH, Perez Algorta G. A qualitative exploration of how people with bipolar disorder consider risk-taking in everyday decisions. Behav Cogn Psychother. Mayıs 2021;49(3):314-27.
82. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach: Social cognition in euthymic bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. Nisan 2012;125(4):266-80.
83. Burdick KE, Braga RJ, Gopin CB, Malhotra AK. Dopaminergic Influences on Emotional Decision Making in Euthymic Bipolar Patients. Neuropsychopharmacology. Ocak 2014;39(2):274-82.
84. Richard-Devantoy S, Berlim MT, Jollant F. A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders. Psychol Med. Haziran 2014;44(8):1663-73.
85. Richard-Devantoy S, Olié E, Guillaume S, Courtet P. Decision-making in unipolar or bipolar suicide attempters. J Affect Disord. Ocak 2016;190:128-36.
86. Hindley G, Bahrami S, Steen NE, O'Connell KS, Frei O, Shadrin A, et al. Characterising the shared genetic determinants of bipolar disorder, schizophrenia and risk-taking. Transl Psychiatry. 08 Eylül 2021;11(1):466.
87. Black CL, Goldstein KE, LaBelle DR, Brown CW, Harmon-Jones E, Abramson LY, et al. Behavioral Approach System Sensitivity and Risk Taking Interact to Predict Left-Frontal EEG Asymmetry. Behav Ther. Eylül 2014;45(5):640-50.
88. Groman SM. The Neurobiology of Impulsive Decision-Making and Reinforcement Learning in Nonhuman Animals. De Wit H, Jentsch JD, eds. Recent Advances in Research on Impulsivity and Impulsive Behaviors [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. s. 23-52.
89. Karlsson Linnér R, Biroli P, Kong E, Meddens SFW, Wedow R, Fontana MA, et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. Nat Genet. Şubat 2019;51(2):245-57.

90. Strawbridge RJ, Ward J, Lyall LM, Tunbridge EM, Cullen B, Graham N, et al. Genetics of self-reported risk-taking behaviour, trans-ethnic consistency and relevance to brain gene expression. *Transl Psychiatry*. 04 Eylül 2018;8(1):178.
91. Isles AR, Winstanley CA, Humby T. Risk taking and impulsive behaviour: fundamental discoveries, theoretical perspectives and clinical implications. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 18 Şubat 2019;374(1766):20180128.
92. Kathleen Holmes M, Bearden CE, Barguil M, Fonseca M, Serap Monkul E, Nery FG, et al. Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disord*. Şubat 2009;11(1):33-40.
93. Edge MD, Johnson SL, Ng T, Carver CS. Iowa gambling task performance in euthymic bipolar I disorder: A meta-analysis and empirical study. *J Affect Disord*. Ağustos 2013;150(1):115-22.
94. Malloy-Diniz LF, Neves FS, de Moraes PHP, De Marco LA, Romano-Silva MA, Krebs MO, et al. The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. Eylül 2011;133(1-2):221-6.
95. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric Aspects of Impulsivity. *Am J Psychiatry*. Kasım 2001;158(11):1783-93.
96. Reddy LF, Lee J, Davis MC, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, et al. Impulsivity and Risk Taking in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. Ocak 2014;39(2):456-63.
97. Gullo MJ, Potenza MN. Impulsivity: Mechanisms, moderators and implications for addictive behaviors. *Addict Behav*. Kasım 2014;39(11):1543-6.
98. Lijffijt M, O'Brien B, Salas R, Mathew SJ, Swann AC. Interactions of immediate and long-term action regulation in the course and complications of bipolar disorder. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 18 Şubat 2019;374(1766):20180132.
99. Kozak K, Lucatch AM, Lowe DJE, Balodis IM, MacKillop J, George TP. The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Ann N Y Acad Sci*. Eylül 2019;1451(1):71-91.
100. Trost S, Diekhof EK, Zvonik K, Lewandowski M, Usher J, Keil M, et al. Disturbed Anterior Prefrontal Control of the Mesolimbic Reward System and Increased Impulsivity in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*. Temmuz 2014;39(8):1914-23.
101. Johnson SL, Carver CS, Tharp JA. Suicidality in Bipolar Disorder: The Role of Emotion-Triggered Impulsivity. *Suicide Life Threat Behav*. Nisan 2017;47(2):177-92.
102. Matsuo K, Nicoletti MA, Peluso MAM, Hatch JP, Nemoto K, Watanabe Y, et al. Anterior cingulate volumes associated with trait impulsivity in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. Eylül 2009;11(6):628-36.
103. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*. Temmuz 2012;215:42-58.

104. Bauer IE, Diniz BS, Meyer TD, Teixeira AL, Sanches M, Spiker D, et al. Increased reward-oriented impulsivity in older bipolar patients: A preliminary study. *J Affect Disord.* Ocak 2018;225:585-92.
105. Giotakos O. Is impulsivity in part a lithium deficiency state? *Psychiatriki.* 01 Ekim 2018;29(3):264-70.
106. Strakowski SM, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Shear PK, Kotwal R, et al. Impulsivity across the course of bipolar disorder: Impulsivity in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* Mayıs 2010;12(3):285-97.
107. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord.* Ocak 2003;73(1-2):105-11.
108. Henna E, Hatch JP, Nicoletti M, Swann AC, Zunta-Soares G, Soares JC. Is impulsivity a common trait in bipolar and unipolar disorders?: Is impulsivity a common trait in BD and UP? *Bipolar Disord.* Mart 2013;15(2):223-7.
109. Lapomarda G, Pappaianni E, Siugzdaite R, Sanfey AG, Rumiati RI, Grecucci A. Out of control: An altered parieto-occipital-cerebellar network for impulsivity in bipolar disorder. *Behav Brain Res.* Mayıs 2021;406:113228.
110. Saddichha S, Schuetz C. Is impulsivity in remitted bipolar disorder a stable trait? A meta-analytic review. *Compr Psychiatry.* Ekim 2014;55(7):1479-84.
111. Girotti M. Inflammation and impulsivity: Is lithium the chill-pill? *Brain Behav Immun.* Ocak 2021;91:4-5.
112. Swann AC. Impulsivity in mania. *Curr Psychiatry Rep.* Aralık 2009;11(6):481-7.
113. Dawson EL, Shear PK, Howe SR, Adler CM, DelBello MP, Fleck DE, et al. Impulsivity predicts time to reach euthymia in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* Aralık 2014;16(8):846-56.
114. Barkus C, Ferland JMN, Adams WK, Churchill GC, Cowen PJ, Bannerman DM, et al. The putative lithium-mimetic ebselen reduces impulsivity in rodent models. *J Psychopharmacol (Oxf).* Eylül 2018;32(9):1018-26.
115. Lombardo LE, Bearden CE, Barrett J, Brumbaugh MS, Pittman B, Frangou S, et al. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder: Trait impulsivity as an endophenotype for BD-I. *Bipolar Disord.* Ağustos 2012;14(5):565-70.
116. Victor SE, Johnson SL, Gotlib IH. Quality of life and impulsivity in bipolar disorder: Quality of life and impulsivity in BD. *Bipolar Disord.* Mayıs 2011;13(3):303-9.
117. Kulacaoglu F, Izci F, Health Sciences University Erenkoy Research and Training Hospital for Psychiatry and Neurological Diseases, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey. The Effect of Emotional Dysregulation and Impulsivity on Suicidality in Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatr Danub.* 16 Aralık 2022;(4):706-14.
118. Oquendo MA, Mann JJ. The Biology of Impulsivity and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am.* Mart 2000;23(1):11-25.

119. Costanza A, D'Orta I, Perroud N, Burkhardt S, Malafosse A, Mangin P, et al. Neurobiology of suicide: do biomarkers exist? *Int J Legal Med.* Ocak 2014;128(1):73-82.
120. Naguy A, Elbadry H, Salem H. Suicide: A Précis! *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(8):4009.
121. Van Heeringen K. The Neurobiology of Suicide and Suicidality. *Can J Psychiatry.* Haziran 2003;48(5):292-300.
122. Corrêa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Trémeau F, Staner L, vd. Prolactin response to d-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res.* Nisan 2000;93(3):189-99.
123. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol.* Aralık 2009;89(4):315-33.
124. Can AT, Mitchell JS, Dutton M, Bennett M, Hermens DF, Lagopoulos J. Insights into the neurobiology of suicidality: explicating the role of glutamatergic systems through the lens of ketamine. *Psychiatry Clin Neurosci.* 05 Temmuz 2023;pcn.13572.
125. Furczyk K, Schutová B, Michel TM, Thome J, Büttner A. The neurobiology of suicide - A Review of post-mortem studies. *J Mol Psychiatry.* 2013;1(1):2.
126. Van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry.* Haziran 2014;1(1):63-72.
127. Desmyter S, Van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Haziran 2011;35(4):796-808.
128. Malloy-Diniz LF, Neves FS, Abrantes SSC, Fuentes D, Corrêa H. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *J Affect Disord.* Ocak 2009;112(1-3):231-6.
129. Moraes PHP de, Neves FS, Vasconcelos AG, Lima IMM, Brancaglioni M, Sedyama CY, et al. Relationship between neuropsychological and clinical aspects and suicide attempts in euthymic bipolar patients. *Psicol Reflex E Crítica.* 2013;26(1):160-7.
130. Fernández-Sevillano J, González-Pinto A, Rodríguez-Revuelta J, Alberich S, González-Blanco L, Zorrilla I, et al. Suicidal behaviour and cognition: A systematic review with special focus on prefrontal deficits. *J Affect Disord.* Ocak 2021;278:488-96.
131. Jollant F, Lawrence NL, Olié E, Guillaume S, Courtet P. The suicidal mind and brain: A review of neuropsychological and neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry.* Ağustos 2011;12(5):319-39.
132. Jollant F, Guillaume S, Jaussent I, Castelnau D, Malafosse A, Courtet P. Impaired decision-making in suicide attempters may increase the risk of problems in affective relationships. *J Affect Disord.* Nisan 2007;99(1-3):59-62.
133. Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, et al. Impaired Decision Making in Suicide Attempters. *Am J Psychiatry.* Şubat 2005;162(2):304-10.

134. Richard-Devantoy S, Olié E, Guillaume S, Bechara A, Courtet P, Jollant F. Distinct alterations in value-based decision-making and cognitive control in suicide attempters: Toward a dual neurocognitive model. *J Affect Disord.* Aralık 2013;151(3):1120-4.
135. Dombrowski AY, Hallquist MN. The decision neuroscience perspective on suicidal behavior: evidence and hypotheses. *Curr Opin Psychiatry.* Ocak 2017;30(1):7-14.
136. Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *L'Encéphale.* Haziran 2016;42(3):234-41.
137. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord.* Ağustos 2013;15(5):457-90.
138. Costa L da S, Alencar ÁP, Neto PJN, Santos M do SV dos, da Silva CGL, Pinheiro S de FL, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* Ocak 2015;170:237-54.
139. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina (Mex).* 24 Temmuz 2019;55(8):403.
140. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* Şubat 2020;22(2):6.
141. Demirci Özgüven H, Sercan M. İntiharı Anlama ve Müdahale Temel Kitap. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2019.
142. Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, Falini A, Colombo C, et al. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression. *J Affect Disord.* Aralık 2011;135(1-3):139-47.
143. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea JM, Roda E, Sáiz PA, et al. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3 β increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* Kasım 2013;23(11):1452-62.
144. Katzung B, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. McGraw-Hill Education; 2021.
145. Berridge MJ. The Inositol Trisphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease. *Physiol Rev.* Ekim 2016;96(4):1261-96.
146. Campbell IH, Campbell H, Smith DJ. Insulin signaling as a therapeutic mechanism of lithium in bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2022;12:350.
147. Tobe BT, Crain AM, Winquist AM, Calabrese B, Makihara H, Zhao W, et al. Probing the lithium-response pathway in hiPSCs implicates the phosphoregulatory set-point for a cytoskeletal modulator in bipolar pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 30 Mayıs 2017;114(22). Erişim adresi: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1700111114>
148. Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, et al. Greater Cortical Gray Matter Density in Lithium-Treated Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry.* Temmuz 2007;62(1):7-16.

149. Polter AM, Li X. Glycogen Synthase Kinase-3 is an Intermediate Modulator of Serotonin Neurotransmission. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2011;4. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2011.00031/abstract>
150. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, et al. Lithium-Induced Gray Matter Volume Increase As a Neural Correlate of Treatment Response in Bipolar Disorder: A Longitudinal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology*. Temmuz 2010;35(8):1743-50.
151. Curran G, Ravindran A. Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature. *Expert Rev Neurother*. Eylül 2014;14(9):1079-98.
152. Kora K, şentürk Cankorur, Yumru M, Ceylan D, editörler. İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu. 3. Baskı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2022.
153. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. Ağustos 2017;217:266-80.
154. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*. Ekim 2006;8(5p2):625-39.
155. Rihmer Z, Gonda X. Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. Aralık 2013;37(10):2398-403.
156. Memon A, Rogers I, Fitzsimmons SMDD, Carter B, Strawbridge R, Hidalgo-Mazzei D, et al. Association between naturally occurring lithium in drinking water and suicide rates: systematic review and meta-analysis of ecological studies. *Br J Psychiatry*. Aralık 2020;217(6):667-78.
157. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry*. Mayıs 2009;194(5):464-5.
158. Kovacsics CE, Gottesman II, Gould TD. Lithium's Antisuicidal Efficacy: Elucidation of Neurobiological Targets Using Endophenotype Strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 01 şubat 2009;49(1):175-98.
159. Ohmura Y, Tsutsui-Kimura I, Kumamoto H, Minami M, Izumi T, Yamaguchi T, et al. Lithium, but not valproic acid or carbamazepine, suppresses impulsive-like action in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. Ocak 2012;219(2):421-32.
160. Halcomb ME, Gould TD, Grahame NJ. Lithium, but not Valproate, Reduces Impulsive Choice in the Delay-Discounting Task in Mice. *Neuropsychopharmacology*. Eylül 2013;38(10):1937-44.
161. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea JM, Roda E, Ruíz V, et al. Association between GSK3 β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. Nisan 2014;24(4):510-8.
162. Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Mayıs 2001;25(4):855-66.

163. Courtet P, Guillaume S, S  n  que M, Oli     . Les indications actuelles du lithium : la pr  vention du risque suicidaire. *Ann M  d-Psychol Rev Psychiatr.* Mayıs 2014;172(3):182-5.
164. Elbir M, Alp Topbas O, Bayad S, Kocabas T, Topak OZ, Cetin S, et al. Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language. *Turk J Psychiatry* [  nternet]. 2019 [a.yer 01 Ekim 2023]; Erişim adresi: <http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=doi&doi=u23431>
165. First MB, Williams JBW, R.S. Karg, Spitzer RL. User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5 disorders: Clinical version. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2016.
166. Hamilton M. A Rating Scale For Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62.
167. Akdemir A,   rsel DS, Dağ   , T  rk  apar MH,   ş  an N,   zbay H. Hamilton depresyon derecelendirme   l  eği (HDD  )'nin ge  erliliği-g  venirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikol Psikofarmakol Derg.* 1996;4(4):251-9.
168. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord.* Eyl  l 2013;150(2):384-8.
169. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br J Psychiatry.* Kasım 1978;23(5):429-35.
170. Karadağ F, Oral ET, Aran Yal  ın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme   l  eğinin T  rkiye'de Ge  erlik ve G  venilirliği. *T  rk Psikiyatri Derg.* 2001;13(2):107-14.
171. Lukasiewicz M, Gerard S, Besnard A, Falissard B, Perrin E, Sapin H, et al. Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort: YMRS severity cutoff. *Int J Methods Psychiatr Res.* Mart 2013;22(1):46-58.
172. Rosa AR, S  nchez-Moreno J, Mart  nez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007;3(1):5.
173. Aydemir   , Uykur B. Kısa   şlevsellik Değerlendirme   l  eği'nin T  rk  e S  r  m  n  n Bipolar Bozuklukta G  venilirliği ve Ge  erliği. *T  rk Psikiyatri Derg.* 2012;23(3):193-200.
174. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* Kasım 1995;51(6):768-74.
175. G  le   H, Tamam L, G  le   MY, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, et al. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klin Psikofarmakol B  l.* 2008;18(4):251-8.
176. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *Am J Psychiatry.* Aralık 2011;168(12):1266-77.

177. Kilincaslan A, Gunes A, Eskin M, Madan A. Linguistic adaptation and psychometric properties of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale among a heterogeneous sample of adolescents in Turkey. *Int J Psychiatry Med.* Mart 2019;54(2):115-32.
178. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods.* Ocak 2014;222:250-9.
179. Hunt MK, Hopko DR, Bare R, Lejuez CW, Robinson EV. Construct Validity of the Balloon Analog Risk Task (BART): Associations With Psychopathy and Impulsivity. *Assessment.* Aralık 2005;12(4):416-28.
180. Lejuez CW, Read JP, Kahler CW, Richards JB, Ramsey SE, Stuart GL, et al. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: The Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl.* 2002;8(2):75-84.
181. Gabriel KI, Williamson A. Framing Alters Risk-Taking Behavior on a Modified Balloon Analogue Risk Task (Bart) in a Sex-Specific Manner. *Psychol Rep.* Aralık 2010;107(3):699-712.
182. Lejuez CW, Aklin WM, Zvolensky MJ, Pedulla CM. Evaluation of the Balloon Analogue Risk Task (BART) as a predictor of adolescent real-world risk-taking behaviours. *J Adolesc.* Ağustos 2003;26(4):475-9.
183. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* Nisan 1994;50(1-3):7-15.
184. Toplak ME, Sorge GB, Benoit A, West RF, Stanovich KE. Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clin Psychol Rev.* Temmuz 2010;30(5):562-81.
185. Güleç H, Yaz M. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Konmuş Erkek Mahkumlarda Iowa Kumar Testi Türkçe Uyarlamasının Psikometrik Özellikleri. *Türkiyede Psikiyatri.* 2007;9(2):91-7.
186. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method: Table 1. *Schizophr Bull.* Temmuz 2016;42(suppl 1):S90-4.
187. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* Mayıs 2008;108(1-2):49-58.
188. Koene J, Zyto S, Van Der Stel J, Van Lang N, Ammeraal M, Kupka RW, et al. The relations between executive functions and occupational functioning in individuals with bipolar disorder: a scoping review. *Int J Bipolar Disord.* Aralık 2022;10(1):8.
189. Gultekin B, Kesebir S, Tamam L. Bipolar disorder in Turkey: A review. *Psikiyatr Guncel Yaklasimler - Curr Approaches Psychiatry.* 2014;6(3):1.
190. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience.* Kasım 2009;164(1):331-43.

191. Powers RL, Russo M, Mahon K, Brand J, Braga RJ, Malhotra AK, et al. Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar Disord.* Aralık 2013;15(8):876-84.
192. Brand M, Recknor EC, Grabenhorst F, Bechara A. Decisions under ambiguity and decisions under risk: Correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J Clin Exp Neuropsychol.* 10 Ocak 2007;29(1):86-99.
193. Noël X, Bechara A, Dan B, Hanak C, Verbanck P. Response inhibition deficit is involved in poor decision making under risk in nonamnesic individuals with alcoholism. *Neuropsychology.* 2007;21(6):778-86.
194. Sinz H, Zamarian L, Benke T, Wenning GK, Delazer M. Impact of ambiguity and risk on decision making in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* Haziran 2008;46(7):2043-55.
195. Mellick W, Prisciandaro JJ, Brenner H, Brown D, Tolliver BK. A Multimethod Examination of Sensitivity to Reward and Sensitivity to Punishment in Bipolar Disorder and Alcohol Dependence: Results from a 2 × 2 Factorial Design. *Psychopathology.* 2021;54(2):70-7.
196. Lovallo WR, Yechiam E, Sorocco KH, Vincent AS, Collins FL. Working Memory and Decision-Making Biases in Young Adults With a Family History of Alcoholism: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Alcohol Clin Exp Res.* Mayıs 2006;30(5):763-73.
197. Acheson A, Vincent AS, Sorocco KH, Lovallo WR. Greater Discounting of Delayed Rewards in Young Adults with Family Histories of Alcohol and Drug Use Disorders: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project: Delay Discounting and Family History. *Alcohol Clin Exp Res.* Mayıs 2011
198. Dougherty DM, Charles NE, Mathias CW, Ryan SR, Olvera RL, Liang Y, et al. Delay discounting differentiates pre-adolescents at high and low risk for substance use disorders based on family history. *Drug Alcohol Depend.* Ekim 2014;143:105-11.
199. Acheson A, Robinson JL, Glahn DC, Lovallo WR, Fox PT. Differential activation of the anterior cingulate cortex and caudate nucleus during a gambling simulation in persons with a family history of alcoholism: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Drug Alcohol Depend.* Şubat 2009;100(1-2):17-23.
200. Berutti M, Nery FG, Sato R, Scippa A, Kapczinski F, Lafer B. Association between family history of mood disorders and clinical characteristics of bipolar disorder: Results from the Brazilian bipolar research network. *J Affect Disord.* Haziran 2014;161:104-8.
201. Ayidaga T, Ozel-Kizil ET, Çolak B, Akman-Ayidaga E. Detailed analysis of risk-taking in association with impulsivity and aggression in euthymic patients with bipolar disorder type I. *J Cogn Psychol.* 03 Ekim 2022;34(7):917-29.
202. Newman AL, Meyer TD. Impulsivity: present during euthymia in bipolar disorder? - a systematic review. *Int J Bipolar Disord.* Aralık 2014;2(1):2.

203. Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* Mart 2001;101(2):195-7.
204. Peluso MAM, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, vd. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord.* Haziran 2007;100(1-3):227-31.
205. Gilbert KE, Kalmar JH, Womer FY, Markovich PJ, Pittman B, Nolen-Hoeksema S, et al. Impulsivity in adolescent bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr.* Nisan 2011;23(2):57-61.
206. Strasser ES. Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale. *Int J Bipolar Disord.* 2016 Dec;4(1):16.
207. Ramírez-Martín A, Sirignano L, Streit F, Foo JC, Forstner AJ, Frank J, et al. Impulsivity, decision-making, and risk behavior in bipolar disorder and major depression from bipolar multiplex families. *Brain Behav.* Şubat 2024;14(2):e3337.
208. Goslar M, Leibetseder M, Muench HM, Hofmann SG, Laireiter AR. Pharmacological Treatments for Disordered Gambling: A Meta-analysis. *J Gambl Stud.* Haziran 2019;35(2):415-45.
209. Adams WK, Levesque DL, Cocker PJ, Kaur S, Bodnar TS, Young AH, et al. Decreased motor impulsivity following chronic lithium treatment in male rats is associated with reduced levels of pro-inflammatory cytokines in the orbitofrontal cortex. *Brain Behav Immun.* Ekim 2020;89:339-49.
210. Masaki C, Sharpley AL, Cooper CM, Godlewska BR, Singh N, Vasudevan SR, et al. Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology (Berl).* Temmuz 2016;233(14):2655-61.
211. Fountoulakis KN, Tohen M, Zarate CA. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur Neuropsychopharmacol.* Ocak 2022;54:100-15.
212. Goodnick PJ, Fieve RR. Plasma Lithium Level and Interepisode Functioning in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 1985;142(6):761-2.
213. Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, et al. Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* Ekim 1996;153(10):1301-7.
214. Forlenza OV, Hajek T, Almeida OP, Beunders AJM, Blumberg HP, Briggs FBS, et al. Demographic and clinical characteristics of lithium-treated older adults with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* Kasım 2022;146(5):442-55.
215. Mejía D, Avila-Chauvet L, Toledo-Fernández A. Decision-Making Under Risk and Uncertainty by Substance Abusers and Healthy Controls. *Front Psychiatry.* 28 Ocak 2022;12:788280.
216. Iozzino L, Canessa N, Rucci P, Iommi M, Dvorak A, Heitzman J, et al. Decision-making and risk-taking in forensic and non-forensic patients with schizophrenia spectrum disorders: A multicenter European study. *Schizophr Res Cogn.* Eylül 2022;29:100257.

217. Xu S, Korczykowski M, Zhu S, Rao H. Risk-taking and Impulsive Behaviors: a Comparative Assessment of Three Tasks. *Soc Behav Personal Int J*. 01 Nisan 2013;41(3):477-86.
218. Naseri A, Sadigh-Eteghad S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Hajebrahimi S, Salehi-Pourmehr H. Cognitive effects of individual anticholinergic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2023;17:e20220053.
219. Gifuni AJ, Perret LC, Lacourse E, Geoffroy MC, Mbekou V, Jollant F, et al. Decision-making and cognitive control in adolescent suicidal behaviors: a qualitative systematic review of the literature. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Aralık 2021;30(12):1839-55.
220. Brown VM, Wilson J, Hallquist MN, Szanto K, Dombrovski AY. Ventromedial prefrontal value signals and functional connectivity during decision-making in suicidal behavior and impulsivity. *Neuropsychopharmacology*. Mayıs 2020;45(6):1034-41.
221. Clark L, Dombrovski AY, Siegle GJ, Butters MA, Shollenberger CL, Sahakian BJ, vd. Impairment in risk-sensitive decision-making in older suicide attempters with depression. *Psychol Aging*. Haziran 2011;26(2):321-30.
222. Oldershaw A, Grima E, Jollant F, Richards C, Simic M, Taylor L, et al. Decision making and problem solving in adolescents who deliberately self-harm. *Psychol Med*. Ocak 2009;39(1):95-104.
223. Bridge JA, McBee-Strayer SM, Cannon EA, Sheftall AH, Reynolds B, Campo JV, et al. Impaired Decision Making in Adolescent Suicide Attempters. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nisan 2012;51(4):394-403.
224. Saffer BY, Klonsky ED. Do neurocognitive abilities distinguish suicide attempters from suicide ideators? A systematic review of an emerging research area. *Clin Psychol Sci Pract*. Mart 2018;25(1):e12227.
225. Sastre-Buades A, Alacreu-Crespo A, Courtet P, Baca-Garcia E, Barrigon ML. Decision-making in suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. Aralık 2021;131:642-62.
226. Ryan KK, MacKillop J, Carpenter MJ. The relationship between impulsivity, risk-taking propensity and nicotine dependence among older adolescent smokers. *Addict Behav*. Ocak 2013;38(1):1431-4.
227. Ciccarelli M, Malinconico R, Griffiths MD, Nigro G, Cosenza M. Reward Preferences of Pathological Gamblers Under Conditions of Uncertainty: An Experimental Study. *J Gambl Stud*. Aralık 2016;32(4):1175-89.
228. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Steinberg JL, Moeller FG. Increased Impulsivity Associated With Severity of Suicide Attempt History in Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. Eylül 2005;162(9):1680-7.
229. Michaelis BH, Goldberg JF, Davis GP, Singer TM, Garo JL, Wenzel SJ. Dimensions of Impulsivity and Aggression Associated with Suicide Attempts Among Bipolar Patients: A Preliminary Study. *Suicide Life Threat Behav*. Haziran 2004;34(2):172-6.

230. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Personality Traits and Cognitive Styles as Risk Factors for Serious Suicide Attempts among Young People. *Suicide Life Threat Behav.* Mart 1999;29(1):37-47.
231. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* Mayıs 2009;11(3):280-8.
232. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition. *J Affect Disord.* Temmuz 2009;116(1-2):30-6.
233. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep.* Eylül 2015;17(9):75.
234. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet.* Mayıs 2013;381(9878):1654-62.
235. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. An Extended Swedish National Adoption Study of Bipolar Disorder Illness and Cross-Generational Familial Association With Schizophrenia and Major Depression. *JAMA Psychiatry.* 01 Ağustos 2020;77(8):814.
236. O'Connell KS, Coombes BJ. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med.* Ekim 2021;51(13):2156-67.
237. Vidal-Rubio SLI, Balanzá-Martínez V, Cuenca M, Vila-Francés J, Vieta E, Romeu JE. Duration of euthymia and predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord.* Aralık 2018;241:356-9.
238. Prabhavathy KS, Kuruvilla PK, Ravindren R, Ganesh KK, Midhun S. Treatment response in nonpsychotic vs psychotic manias – A follow up study from India. *Asian J Psychiatry.* Nisan 2017;26:104-8.
239. Costa FBPD, Trachtenberg E, Boni A, Primo De Carvalho Alves L, Magalhães PVDS, Rocha NS. Psychotic depression in hospitalized patients: Longitudinal outcomes of psychotic vs. nonpsychotic depression among inpatients. *J Psychiatr Res.* Ekim 2020;129:73-9.
240. Vingerhoets C, Bakker G, Van Dijk J, Bloemen OJN, Wang Y, Chan RCK, et al. The effect of the muscarinic M 1 receptor antagonist biperiden on cognition in medication free subjects with psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* Eylül 2017;27(9):854-64.
241. Van Leijenhorst L, Moor BG, Op de Macks ZA, Rombouts SARB, Westenberg PM, Crone EA. Adolescent risky decision-making: Neurocognitive development of reward and control regions. *NeuroImage.* Mayıs 2010;51(1):345-55.
242. Yu M, Liu T, Shangguan F, Sui J, Shi J. The neurodevelopment of delay discounting for monetary rewards in pre-adolescent children. *Sci Rep.* Aralık 2021;11(1):8337.
243. Kar BR, Vijay N, Mishra S. Development of cognitive and affective control networks and decision making. İçinde: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2013 [a.yer 16 Nisan 2022]. s. 347-68. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444626042000186>

244. Reyna VF, Brainerd CJ. Dual processes in decision making and developmental neuroscience: A fuzzy-trace model. Dev Rev. Eylül 2011;S0273229711000153.

