

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUKTA ENDOFENOTİPİK BELİRTEÇ
ADAYI OLARAK ÖDÜL SİSTEMİ BOZUKLUKLARININ
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞULE TAMER

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. SERHAN IŞIKLI

İZMİR

MAYIS - 2022

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUKTA ENDOFENOTİPİK BELİRTEÇ
ADAYI OLARAK ÖDÜL SİSTEMİ BOZUKLUKLARININ
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞULE TAMER

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. SERHAN IŞIKLI

İZMİR

MAYIS - 2022

I. TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde bilgi ve birikimlerinden yararlandığım eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, öneri ve katkılarıyla bana her zaman yol gösteren, bu süreçte de ayırdığı değerli zamanı, emekleri ve desteği için tez danışmanım Uzm. Dr. Serhan Işıklı'ya,

Tez sürecinde paylaştığı kıymetli birikim, deneyim ve emekleri, ayırdığı değerli vakti için ayrıca Doç. Dr. Nabi Zorlu'ya,

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, beni meslek yaşamına hazırlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Güleç'e, Prof. Dr. Elif Oral'a, Doç. Dr. Esin Evren Kılıçaslan'a, Uzm. Dr. Önder Tuğal'a, Doç. Dr. Levent Mete'ye, Doç. Dr. Demet Gülpek'e ve Doç. Dr. Almıla Erol'a,

Tez çalışmasındaki yardımları ve destekleri için Psikolog Ercan Durmaz'a, Psikolog Serap Polat'a, Uzm. Dr. Adem Bayrakçı'ya,

Asistanlık eğitim sürecim boyunca yollarımızın kesiştiği, onlardan çok şey öğrendiğim, çalışma hayatımı güzelleştiren asistan hekim arkadaşlarıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor, hemşire, psikolog ve diğer personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca fedakârlıkları ve destekleri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemdeki emeklerinden dolayı değerli annem, babam ve ablama,

Son olarak varlığı ile bana güç katan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Fatih Tamer'e

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Şule Tamer

Mayıs, 2022

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa

I. TEŞEKKÜR	II
II. İÇİNDEKİLER.....	III
III. KISALTMALAR	V
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	VII
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2. 1. Bipolar Bozukluk.....	4
2. 1. 1. Tarihçe	4
2. 1. 2. Tanım ve Tanı Kriterleri	4
2. 1. 3. Epidemiyoloji	10
2. 1. 4. Etiyoloji	10
2. 1. 5. Klinik özellikler	12
2. 2. Endofenotip Yaklaşımı	14
2. 2. 1. Bipolar Bozuklukta Endofenotipler	17
2. 3. Bipolar bozukluk, Ödül sistemi ve Motivasyon	18
2. 3. 1. Ödül Sistemi ve Motivasyon	18
2. 3. 2. Bipolar Bozuklukta Ödül Sistemi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3. 1. Örneklem ve Yöntem	25
3. 2. Gereçler	26
3. 2. 1. Sosyodemografik Veri Formu	26
3. 2. 2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme- Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)	27
3. 2. 3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	27
3. 2. 4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS).....	27
3. 2. 5. Ödül İçin Çaba Harcama Görevi (Effort Expenditure for Reward Task) (EEfRT)	27
3. 3. İstatistiksel Yöntem	30
4. BULGULAR	31

4. 1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	31
4.2. Bipolar Bozukluk Grubunda Klinik Özellikler	31
4. 3. EEfRT'deki Zor Görev Seçimlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması...	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	43
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	46
9. KAYNAKLAR	48
10. EKLER.....	62



III. KISALTMALAR

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychological Association)

BAS: Davranışsal Yaklaşma Sistemi (Behavioral Approach System)

BB-I: Bipolar bozukluk tip I

BB-II: Bipolar bozukluk tip II

BDNF: Beyin-türevli nörotrofik faktör

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

EEfRT: Ödül İçin Çaba Harcama Görevi (Effort Expenditure for Rewards Task)

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (The genome-wide association studies)

HAM-D: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği

HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması)

M.Ö.: Milattan önce

M.S.: Milattan sonra

MDB: Majör Depresif Bozukluk

NIMH: Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health)

RDoC: Araştırma Alan Ölçütleri (Research Domain Criteria)

SCID-5/CV: DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme- Klinisyen Versiyonu

YMRS: Young mani derecelendirme ölçeği

n: Vaka sayısı

χ^2 : ki-kare testi

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

p: İstatistiksel Anlamlılık Değeri



IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Katılımcıların Sosyodemografik Verileri	31
Tablo 2: Bipolar Bozukluk Grubunun Klinik Özellikleri-1	32
Tablo 3: Bipolar Bozukluk Grubu Klinik Özellikleri-2	32
Tablo 4: Ödül Olasılığı ve Ödül Miktarına göre EEfRT'deki Zor Görev Seçimlerinin Bipolar Bozukluk, Kardeş ve Kontrol Grupları Arasındaki Karşılaştırılması	33
Tablo 5: EEfRT'deki Zor Görev Seçimlerinin Bipolar Bozukluk, Kardeş ve Kontrol Grupları Arasındaki Karşılaştırılması	35

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Ödöl işleme modeli.....	19
Şekil 2: EEfRT'nin Uygulanışı.....	29
Şekil 3: Katılımcıların değişken ödöl olasılığı ve değişken ödöl miktarı durumlarında zor görev seçimlerinin karşılaştırılması	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk, hipomani ve/veya mani dönemleri ve tekrarlayan depresyon ataklarıyla seyreden, ataklar arasında görece normal duygudurum ve işlevsellik ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur (1). Birçok ruhsal hastalıkta olduğu gibi, bipolar bozukluğun etiyojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, genetik ve gelişimsel süreçte ortaya çıkan birtakım çevresel risk faktörleri arasındaki dinamik etkileşimler sonucunda ortaya çıkar (2).

Psikiyatride güncel sınıflandırma sistemlerinin gerektirdiği, ruhsal hastalıkların tanısının hastaların bildirdikleri belirtilerin kümelenmesi şeklindeki klinik uzlaşıyla koyulması yöntemi birkaç alanda eleştirilmektedir. Bu tanı koyma sistemi psikoloji bilimi, nörobilim, genetik alanındaki güncel gelişmeleri değerlendirmeye almamakta, hastalıkların altta yatan patofizyolojik süreçlerine, tedavi yanıtına ve hastalık seyrine dair herhangi bir bilgi vermemektedir (3). Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health, NIMH) bu alandaki sorunu çözmek amacıyla Araştırma Alan Ölçütleri (Research Domain Criteria, RDoC) girişimini başlatmıştır (4). Bu girişimin amacı psikiyatrik hastalıkları güncel bilimsel gelişmelerle tanımlanan çekirdek beyin-davranış boyutlarına göre yeniden sınıflandırmaktır. RDoC girişiminin, biliş, davranış ve motivasyon sistemlerini değerlendirdiği beş ana alandan birisi de Pozitif Değerlik Sistemidir (Positive Valence Systems). Bu sistemin araştırdığı ana bileşenlerden olan ödül sistemi bozuklukları duygudurum bozukluğu hastalarında sıklıkla gözlenmektedir (3). RDoC'un Pozitif Değerlik Sistemleri alanı; ödül arama, tamamlama davranışı ve ödül/alışkanlık öğrenme gibi olumlu motivasyonel durumlara veya bağlamlara verilen yanıtlarla ilişkilidir. Pozitif Değerlik Sisteminin, ödül duyarlılığı, ödül öğrenme ve ödül değerlendirme olmak üzere 3 ana başlığı bulunmaktadır. Ödül değerlendirme başlığında ise; ödül olasılığı, gecikme ve çaba alt başlıkları bulunmaktadır. Çaba, bir ödülü elde etmek için gereken fiziksel veya bilişsel çaba maliyetlerinin ödülün değeri de göz önüne alınarak hesaplandığı süreç olarak tanımlanabilir. Kullanılabilecek paradigma olarak Ödül İçin Çaba Harcama Görevi (Effort Expenditure for Rewards Task, EEfRT) önerilmektedir (5).

Endofenotipler, hastalıklar ve genler arasındaki boşluğu dolduran ara fenotiplerdir (6). Bu nedenle hastalıkların etiyolojisini aydınlatmaya yardımcı olabilir (7). Endofenotipler, kalıtsal olmalı, hastalıkla ilişkilendirilmeli ve hasta olmayan aile üyelerinde de sağlıklı kişilerden daha fazla oranda bulunmalıdır (8).

Bilişsel/ödül/emosyonel endofenotiplerle ilgili çalışmalardaki bulgular, bipolar bozuklukta, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu ile değişen ödül süreçlerine dikkat çekmiştir (7). Bipolar bozukluk hastalarında, ödül sisteminin düzenlenmesinde bozukluk görülür. Artmış motivasyon dürtüsü ve pekiştirilmiş davranışların kompulsif tekrarları, manik epizodun karakteristik belirtileri iken; anhedoni, avölüsyon ve olumlu yaşam olaylarına tepkisizlik depresif epizodun temel özellikleridir (9).

Bipolar bozuklukta endofenotiplerin keşfi ve hastalığa özgü çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi ile birlikte yeni sınıflandırma sistemlerinin temelleri oluşacaktır (10). Böylece işlevselliği ve yaşam kalitesini azaltan bu hastalık için önleyici stratejiler ve tedavilerin geliştirilmesinin kolaylaşacağı düşünülmektedir (11). Ödül süreçleri ve ruhsal belirtiler arasındaki ilişkiyi incelemenin, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisine dair anlayışımızı geliştireceği ve duygudurum bozukluğu belirtilerini değerlendirme ve tedavi olasılığını artıracığı düşünülmektedir (12).

Ödül süreçlerinde, motivasyonel anhedoni; ödülü ‘beğenmekten’ ziyade ödül ‘istek’ eksikliği olarak kabul edilir (13). Sağlıklı insanlarda ödül isteme (reward wanting), birden fazla seçenek arasından seçim yaparken maliyet ve kazancı dengeleme yeteneğidir (14). “Çaba-maliyet hesaplaması” olarak tanımlanan bu ödül bileşeni, daha büyük ödüller için daha fazla çaba harcayıp harcamama konusunda karar verme olarak tanımlanabilir (15). Bunun bir ölçüsü EEfRT’dir (16).

Bipolar bozukluk için risk altındaki ailelerle yapılan çalışmaların sonuçları, ödülle ilişkili süreçler ve emosyonel düzenlemede bozuklukların hastalığın bir endofenotipi olabileceğini göstermiştir. Davranışsal çalışmalarda, bipolar bozukluk hastaları ve etkilenmemiş akrabalarının sağlıklı kontrollere kıyasla stresör karşısında

risk almayı düzenleme yeteneklerinin azaldığı (17), dürtüselliklerinin ve dürtüsel karar vermelerinin arttığı saptanmıştır (18).

Afektif nörobilimin gelişiminde ödülün nörobiyolojisi ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (19). Ayrıca ruhsal hastalıklarda da endofenotiplerin tanımlanmasına dair çalışmalar da artmaktadır. Biz de bu çalışmada ödül için motivasyon ölçütlerinden biri olan çabaya dayalı karar vermeyi bipolar bozuklukta endofenotip adayları olarak araştırmayı amaçladık. Bu bağlamda hipotezimiz ise bipolar bozukluk olgularında çabaya dayalı karar vermenin bozulduğu, kardeş grubunda ise bir endofenotipik belirteç adayları olarak sağlıklı kontrollerden farklı olduğu şeklindedir.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Bipolar Bozukluk

2. 1. 1. Tarihçe

Mani ve melankoli eski çağlardan beri bilinir. Hipokrat, M.Ö. 400'lü yıllarda melankoli ve mani terimlerini kullanmıştır (20,21). Bu iki klinik durum, bazen aynı kişilerde tanımlanmıştır. Sendromlar arasındaki bağlantı, M.S. ilk binyılda Yunan, Fars ve Arap bilim adamları arasında, ikinci binyılda Avrupalılar arasında devam etmiştir (22). Bipolar bozuklukta modern kavramların doğuşu 1800'lü yıllardadır. 1851'te Jean-Pierre Falret'in *folie circulaire* ve 1854'te Jules Baillarger'in *folie à double forme* adlı tanımları farklılıklar içerse de döngüsel bir duygudurum hastalığı kavramı yüzyılın sonundan önce kabul edildi (23,24). 1899'da Kreapelin, manik depresif psikoza tanımlamış ve klinik gidişte bunama ve yıkım içermemesi sebebiyle dementia precox'tan ayırt etmiştir (21). Manik depresif psikozun günümüzdeki bipolar bozukluktan daha geniş bir grup olduğu varsayılmaktadır (24). 1952'de Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından geliştirilen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-I (DSM-I, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı)'de ilk defa “manik depresif reaksiyon” tanımlaması kullanıldı ve psikotik bozukluklar altında gruplandırdı (25). DSM-II'nin ortaya çıkmasıyla birlikte, “manik-depresif hastalık” olarak nitelendirildi ve Affektif Bozukluklar altında sınıflandırıldı (25). Bipolar bozukluk 1980'de DSM-III ile uluslararası nozolojiye kabul edildi (22). DSM-III'te majör depresyon ve bipolar bozukluk, affektif bozukluklar içinde olan iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış, DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer alan bipolar bozukluk, 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te “Bipolar (İki uçlu) ve İlişkili Bozukluklar” olarak yer almaktadır (20,25–27). DSM-5'te yapılan diğer bir değişiklik de, karma epizod kaldırılması, “karma özellik” belirtecinin eklenmesi ve bunun manik ya da depresif epizodlarda bir belirteç olarak kullanılmasıdır (27).

2. 1. 2. Tanım ve Tanı Kriterleri

Manik depresif hastalık olarak bilinen bipolar bozukluk; yineleyen veya birbirini içine geçmiş mani, hipomani ve depresyon atakları ile karakterize, erken yaşta

başlayan, psikososyal işlevselliği azaltan, kalıtılabilirliği yüksek, kronik bir duygudurum bozukluğudur (28–31). Günümüzde bipolar bozukluk tanısını koymak için DSM-5 ve ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır.

DSM-5'e göre “İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar” grubunda yer alan tanılar;

- 1.İki uçlu I bozukluğu
- 2.İki uçlu II bozukluğu
- 3.Siklotimi bozukluğu
- 4.Madde/ilacın yol açtığı iki uçlu ve ilişkili bozukluk
- 5.Başka bir sağlık durumuna bağlı iki uçlu ve ilişkili bozukluk
- 6.Tanımlanmış diğer iki uçlu ve ilişkili bozukluk
- 7.Tanımlanmamış iki uçlu ve ilişkili bozukluk şeklindedir.

İki uçlu I bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminin dışında, hipomani ya da yeğin (majör) depresyon dönemleri bulunabilir, ancak bipolar bozukluk tip-I tanısı konabilmesi için gerekli değildir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da yeğin (majör) depresyon dönemleri bulunabilir. İki uçlu II bozukluğu tanısı koyabilmek için, o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan yeğin (majör) depresyon için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması ve hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiş olması gerekir. Duygudurum atakları; Yeğin (Majör) Depresyon Dönemi, Mani Dönemi, Hipomani Dönemi olarak adlandırılır. (27).

Mani dönemi için DSM-5 tanı ölçütleri şöyledir:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta süreyle (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan

bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyaranla kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinimsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi sırasında (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla iki uçlu (bipolar) I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Hipomani dönemi için DSM-5 tanı ölçütleri şöyledir:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurum ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan duygudurum var ise dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli değişiklik ve belirgin derecede olmuştur:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyararla kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinimsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevselliğinde belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğün dokunmaması için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak mani dönemidir.

F. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi için yeterli bir

kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da kışkıрма belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de iki uçlu (bipolar) bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Yeğin (Majör) Depresyon dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri şöyledir:

A. Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkıрма (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallı olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (özkıyım) düşünceleri ya

da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM-5'te ayrıca belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler bunalıtlı sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler gösteren, psikoz özellikleri gösteren (duygudurumla uyumlu/ duygudurumla uyumsuz), katatoni ile giden, peripartum başlayan, mevsimsel örüntü gösteren olarak belirtilmiştir (27).

Bipolar bozukluk, ICD-10'da F-31 kodu ile yer almıştır. Kısaca kişinin enerji ve aktivite artışı ve kabarmış duygudurum (hipomani veya mani) ile enerji ve aktivitede azalma ve çökkün duygudurum (depresyon) gibi durumlara dayanan anlamlı düzeyde rahatsızlık oluşturan iki ya da daha fazla atak ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (32).

ICD-10'da BAB'nin başlıca dokuz tipi tanımlanmıştır:

F31.0 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet hipomanik

F31.1 Bipolar duygulanım bozukluğu, psikotik belirtisiz şimdiki nöbet manik

F31.2 Bipolar duygulanım bozukluğu, psikotik belirtili şimdiki nöbet manik

F31.3 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet hafif veya orta şiddetli depresyon

F31.4 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtisiz ağır depresyon

F31.5 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtili ağır depresyon

F31.6 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet karışık

F31.7 Bipolar duygulanım bozukluğu, remisyonda

F31.8 Bipolar duygulanım bozuklukları, diğer

F31.9 Bipolar duygulanım bozukluğu, tanımlanmamış

2. 1. 3. Epidemiyoloji

Yaşam boyu yaygınlık oranları BB-I (Bipolar bozukluk tip I) için %1, BB-II (Bipolar bozukluk tip II) için %1.1 ve eşik altı bipolar bozukluk için %2.4 olarak bulunmuştur (toplamda %4.4) (33). Bipolar bozukluk (Bipolar-I ve Bipolar- II) için 12 aylık yaygınlık ortalama % 0,84 saptanmıştır (34,35). BB-I'in yaşam boyu yaygınlığının, 12 aylık prevalansından daha yüksek olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur (33,34).

Bipolar bozuklukta cinsiyetler arasında yaygınlığın eşit olduğu düşünülmektedir (21,36). Ancak yapılan çalışmalarda BB-I'in prevalansının erkeklerde ve kadınlarda benzer olduğu, BB-II'nin kadınlarda daha yaygın olduğu saptanmıştır (37). Manik dönem erkeklerde, depresif dönem ise kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda manik dönemde karma özelliklerin görülme riski ve hızlı döngülülük oranını daha fazladır (21).

Bipolar bozukluk için ortalama başlangıç yaşı yirmili yaşların başıdır (36,38). Kabaca 17-25 yaş olarak kabul edilmektedir. Ortalama başlangıç yaşı kadınlar için 24.8, erkekler için ise 24.4 olarak bildirilmiştir (39). Başka bir yayında, hastaların yaklaşık %30'unda 21 yaşından önce, %10'unda ise 50 yaşından sonra belirtilerin başladığı bildirilmiştir (40). Boşanmış ya da bekar kişilerde evlilere göre daha sık görülmekte olup bu durum, hastalığın erken yaşta başlaması ve kişilerarası işlevsellikte azalmayla ilişkilendirilmiştir (21,41).

2. 1. 4. Etiyoloji

Bipolar bozukluğun etiyopatogenezinde, hastalığın genetik ve epigenetik faktörler ile çevresel etkiler arasındaki etkileşimin sonucu olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır (42). Güncel bakış açısı ile nörobiyolojik bir temele oturan, genetik zeminde ortaya çıkan, biyopsikososyal stresörlerle tetiklenen ruhsal bir rahatsızlık olduğu kabul edilmektedir (41).

Yüksek kalıtsallık ve %40-70 monozigotik konkordans oranı, bipolar bozukluğa yatkınlığı etkileyen genetik faktörlerin öneminin göstergeleridir. Bununla birlikte, monozigotik konkordansın %100 olmayışı, genlerin tek başına sorumlu

olmadığını göstermektedir (43). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (The genome-wide association studies-GWAS), bipolar bozukluğa bakışı değiştirmiştir. Önceden, bipolar bozuklukta majör etkili genlerin bağlantı çalışmaları ile saptanamadığı, ancak oldukça kalıtsal bir hastalık olduğu kabul edilirken, şimdilerde GWAS tarafından hiçbiri büyük bir hastalık riski taşımayan ve birçoğu şizofreni veya majör depresyon ile ilişkili belirteçlerle örtüşen çok sayıda ortak genetik belirteç bulunmuştur (44). Ancak GWAS ile ikiz çalışmalarına kıyasla daha düşük kalıtsallık saptanmıştır (yaklaşık % 20) (45).

Maternal influenza maruziyeti (46), annenin gebelikte sigara içmesi (47), çocukluk çağı travmaları (42,48,49), çocuklukta ebeveyn kaybı (50) gibi çevresel faktörlerin bipolar bozukluk gelişimini normal popülasyona göre arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca erişkinlikte stresli yaşam olaylarının manik ve depresif epizodları tetikleyebileceği söylenebilir (42,51).

Bipolar bozuklukta biyolojik nedenlerin araştırılmasında önceleri tek başına nörotransmitter sistemlerine odaklanırken; nörodavranışsal sistemler, nöral devreler ve daha karmaşık nöroregülasyon mekanizmalarının incelenmesine doğru bir kayma olmuştur. Monoaminerjik sistemde serotonin, noradrenalin, dopamin üzerine odaklanılmış, ayrıca asetilkolin, glutamat, GABA ve glisin de duygudurum bozuklukları etiyolojisinde rol aldığı, bu nörotransmitterlere etkili olan ilaçlar ile de gösterilmiştir (21,52). Hücre içi sinyal sistemlerinin, kalsiyum sinyalizasyonunun patogeneizde etkili olduğu, ayrıca kalsiyumun nöroplastisite dahil olmak üzere çeşitli nöronal fonksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir (52).

Nöroplastisite ve nörotrofik sinyal değişikliklerinin bilişsel ve affektif işlevleri düzenleyen nöral devrelerle ilişkili olduğu, beyin-türevli nörotrofik faktörün (BDNF) bu yollarda sinyal iletiminde önemli olduğu gösterilmiştir. BDNF'nin bipolar bozukluk etiyolojisinde yeri olduğu düşünülmekte olup, bipolar bozuklukta en çok çalışılan nörotrofindir (53–55).

Bipolar bozukluk ve depresif bozukluğun nöroinflamasyon ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (56–58). Bipolar bozukluk bozukluk patogenezinde, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres, sitokin üretimini ve bağışıklık

sisteminin aktivasyonunu arttırarak inflamatuvar aktivasyona yol açabilir (55). Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aktivitesinde değişiklikler stres yanıtları ile ilişkisinden dolayı duygudurum bozuklukları patogeneğinde sorumlu tutulan faktörlerden biridir (21). Bipolar bozukluk patofizyolojisi ve klinik gidiş açısından HPA aksındaki bozulmaların da önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (59).

Beyin görüntüleme çalışmalarında periventriküler beyaz cevher ve subkortikal gri cevher alanlarında hiperintensite artışı olduğu bilinmektedir (20). Diğer nörogörüntüleme bulguları olarak; lateral ventriküllerde genişleme, ventroparietal frontal korteks hücre yoğunluğunda azalma, amigdala hacminde artma ya da azalma, hipokampus hacminde azalma, bazal ganglionlarda hiperintens lezyonlarda artış veya glial hücre azalması sayılabilir (60).

Manik, depresif ve ötimik dönemlerle seyreden, bazı ataklar sırasında karma belirtiler gösteren seyri ile bipolar bozukluğun etiyopatogeneğinde tüm bu değişikliklerin yer almasının şaşırtıcı olmadığı düşünülmektedir (55).

2. 1. 5. Klinik özellikler

Bipolar bozukluk, hipomani ve/veya mani dönemleri ve tekrarlayan depresyon ataklarıyla giden, ataklar arasında görece normal duygudurum ve işlevsellik ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur (1). Hastalığın seyri sırasında enerji ve davranış değişiklikleri, duygu ve düşünce bozuklukları görülür. Bellek, reaksiyon zamanı, yürütücü işlevler gibi bilişsel belirtilerdeki değişiklikler hastalarda oldukça yaygındır ve yeti yitimine katkıda bulunurlar (61).

Bipolar bozukluk erken yaşlarda başlar, ortalama başlangıç yaşı 20’li yaşların başlarıdır. Hastaların yaşadığı ilk atak ve sonraki ataklarda baskın olan kutup genelde depresyondur (1). Erken başlangıç yaşı; ilk epizodun depresyon olması ve komorbiditelerin fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastalığı depresif atak ile başlayan ve komorbiditeleri olan hastalarda tanıya kadar geçen süre daha uzundur. Bazı çalışmalarda belirtilerin başlangıcından tanı koyulana kadar geçen sürenin 5 yıl olduğu gösterilmiştir (62). Tedavisiz geçen hastalık süresi prognozu olumsuz etkiler. Bu süre, artmış özkıyım girişimi sayısı ve daha uzun hastalık süresiyle ilişkilendirilmiştir (63).

Psikotik belirtiler, depresif epizodlar sırasında da ortaya çıkabilir, ancak manide daha sık görülürler. (64). Bipolar bozukluk hastaları, uygun tedavi ile tam remisyona ulaşabilir ve belirtisiz dönemler yaşayabilir. Bununla birlikte, çoğunlukla rezidü ve eşik altı belirtiler yaygın bir şekilde devam eder ve özellikle birden çok atak yaşayan hastalarda işlevsellikte tam iyileşmenin sağlanmasını zorlaştırır. Hastalığın yönetimi, ataklarda farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavileri ve rekürrensleri önlemek için sürdürüm tedavisini içerir (64).

Küresel hastalık yüküne ilişkin tahminler, engelliliğin ilk 20 nedeninden 5'inin ruhsal hastalıklarından kaynaklandığını, bipolar bozukluğun ise depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve distimiden sonra küresel hastalık yükünün 17. önde gelen nedeni olduğunu göstermiştir (65). Yaşam boyu süren ve tekrarlayan bir hastalık olan bipolar bozukluk yaşam kalitesinin düşmesine ve işlevsellikte bozulmaya sebep olur (66). Başlangıç yaşı ile bağlantılı olarak gelişimsel süreç, sosyal ilişkiler, eğitim ve mesleki açılardan dönüm noktalarına ulaşılmasını engellediğinden, bu etkinin en fazla gençlerde görülmesi muhtemeldir (67).

Bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve kişilik bozuklukları gibi diğer psikiyatrik hastalıklarla birlikte görülebilir. Komorbiditeler, bipolar bozukluk tanısını ve tedavisini zorlaştırabilir, ayrıca kötü prognozla da ilişkilidir (33). Psikiyatrik olmayan komorbiditeler de bipolar bozukluk hastalarında oldukça yaygındır, metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz ve fibromiyaljinin yanı sıra diğer endokrinolojik ve kardiyovasküler hastalıkları içerir (68–70). Komorbiditelerin varlığı, bipolar bozukluk hastalarında genel popülasyona göre daha erken ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (71). Ayrıca geç başlangıçlı mani, altta yatan tıbbi bir komorbiditeyi düşündürebilir (72).

Bipolar bozukluk, genel popülasyona göre 20 kata kadar artmış özkıyım oranı ile duygudurum bozuklukları arasında en yüksek özkıyım oranına sahiptir (73). Bipolar bozukluk hastalarının yaklaşık üçte biri ile yarısı en az bir kez özkıyım girişiminde bulunur ve özkıyım girişimlerinin %15-20'si ölümcüldür. Özkıyım girişimi için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, erken başlangıç yaşı, depresif polarite, eşlik eden anksiyete, madde kullanımı ve kişilik bozukluğu eş tanısı yer alır.

Tamamlanmış özkıyım için risk faktörleri erkek cinsiyet ve birinci derece akrabalarda özkıyım öyküsüdür (74). Bipolar bozukluk hastaları özkıyım, homisid, fiziksel hastalık ve kazalar nedeniyle artmış ölüm riski altındadır (75). Hastaların yaşam beklentisi, sadece artan özkıyım oranı nedeniyle değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık, diyabet ve diğer metabolik durumlar gibi tıbbi komorbiditelerin prevalansının artması nedeniyle 10-15 yıl kısalmaktadır (74).

Diğer ruhsal bozukluklarda da görülen yaşam kalitesinde azalma, manik uçtan çok depresif uçtaki belirtilerle ilişkilidir (76). Ayrıca hastalık remisyondayken görülebilen rezidü depresif belirtiler ve anksiyete bozuklukları komorbiditesi ile de ilişkilidir (77). Bu nedenle yaşam kalitesi sadece klinik remisyona değil, aynı zamanda işlevsellikte düzelmeye de bağlıdır (78). Buna göre, yaşam kalitesinde azalma; düşük akademik başarı ve işgücü kapasitesi (79), günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar (80), kişisel ve mesleki ilişkilerle ilgili zorluklar dahil olmak üzere sosyal ve mesleki yetersizlikle yakından ilişkilidir. Bipolar bozukluk hastalarında genel popülasyona göre işsizlik oranı 4-10 kat (81), eşlerinden ayrılma oranı ise 2-3 kat daha yüksektir (82). Bipolar bozukluğun erken yaşlarda başlaması, mesleki ve akademik başarı sağlayamamanın temel nedenlerinden biridir (28,83). Hastalarda bu duruma katkıda bulunan diğer faktörler, hafıza ve yürütme işlevindeki bozulmaların da dahil olduğu kalıcı bilişsel bozulmalardır (84). Remisyondayken hastaların %50-70'inde önemli bilişsel bozulmalar bildirilmiştir. Bilişsel bozukluğu olan hastalar, normal bilişsel işlevlere sahip hastalara göre azalmış yaşam kalitesine, artmış strese ve azalmış çalışma kapasitesine sahiptir (85,86). Yapılan meta-analizler, hafıza ve yürütme işlevindeki bozulmaların, rezidü duygudurum belirtilerine göre mesleki işlevsellikteki bozulmaya daha çok etki ettiğini göstermiştir (87).

2. 2. Endofenotip Yaklaşımı

Fenotipler, bir organizmada hem genotipik hem de çevresel etkilerin ortak ürünü olarak gözlemlenebilir özellikleri temsil eder (6). Kompleks genetik bozukluk modelleri, belirli bir fenotipin; genotip, çevre ve epigenetik faktörler arasındaki etkileşimle oluştuğunu öngörmektedir (88–91). Psikiyatrideki mevcut tanısal sınıflandırma sistemlerinde tanı kriterleri, tanımlama ve iletişim ihtiyacını gidermek

için, gözlemlenebilir klinik özelliklerden oluşturulmuştur (92). Sınıflandırma sistemlerinin ruhsal bozuklukların altında yatan biyolojik ve genetik patofizyolojiyi ön plana almaması ve bu hastalıkların çok faktörlü ve poligenik kökenleri olan heterojen bozukluklar olmaları, nörobiyoloji ve genetik çalışmalarında yeterli kanıtlara ulaşılamamasına yol açmıştır (6,93).

Endofenotip kavramı ilk olarak böcek biyolojisinde, "açık ve dışsal" (örneğin, davranış veya fiziksel görünüm) olan "ekzofenotiplerin" aksine "mikroskobik ve içsel" özellikleri tanımlamak için kullanılmıştır (94). Psikiyatri genetiği alanında, Gottesman ve Shields yaklaşık 50 yıl önce şizofrenideki genetik teorileri özetleyen yazılarında endofenotipleri, biyokimyasal test veya mikroskobik inceleme ile keşfedilebilen iç fenotipler olarak tanımladılar (95,96). Yakın zamanda endofenotip terimi, çıplak gözle görülmeyen, hastalığın altında yatan genetiğine klinik fenotipten daha yakın olan ölçülebilir özellik olarak tanımlanmıştır. Ruhsal hastalıkların genetiğinin ihtiyaçlarına uygun görünen endofenotip kavramı, zorlu hastalık süreçleriyle genler arasındaki boşluğu doldurmak için uyarlanmış olup, etiyolojik modelleri anlamaya yardımcı olmaktadır (6). Diğer bir tanımla endofenotipler, aynı genetik faktörlerden etkilenen ve hastalıklar için risk oluşturan biyobelirteçlerin alt kümesidir (97,98). "Ara fenotip", "biyolojik belirteç", "subklinik özellik" veya "kırılganlık belirteçleri" gibi terimler endofenotip yerine kullanılmaktadır. Endofenotip yaklaşımının, ruhsal hastalıkların genetik açıdan ayrıştırtılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir (6). Bir biyolojik göstergenin endofenotip olabilmesi için gereken özellikler aşağıda özetlenmiştir:

- Bireylerde hastalık belirtileri varken de yokken de gösterilebiliyor olmalı, yani durumdan bağımsız olmalı
- Kalıtılabilir olmalı
- Toplumdaki hastalıkla bağlantılı olmalı
- Endofenotiple hastalık aynı ailelerde yaygın olmalı
- Hastalıktan etkilenmemiş akrabalarda genel topluma göre daha sık olmalıdır (6,99).

Endofenotipler; nöropsikolojik, nörofizyolojik, bilişsel, nöroanatomik, biyokimyasal ya da endokrinolojik belirteçler olabilirler (6).

Endofenotipe dayalı analizler, ruhsal hastalıkların tanı ve sınıflandırması için biyolojik bir temel oluşturmalarının yanı sıra, psikopatolojinin nörobiyolojisi ve genetiğinin daha iyi anlaşılmasında da yararlıdır (6). Endofenotip çalışmalarının sonuçları göz önüne alındığında, tanı, araştırma ve klinik uygulamalarda önemli olduğu, bunlara ek olarak psikiyatrik hastalıkların kliniği ve tedavisi için tanısal sisteminin iyileştirilmesinde de faydalı olabileceği düşünülmektedir (6,7).

Psikiyatrideki makro fenotipleri biyolojik açıdan bileşenlere ayırmak, tanıyı daha kişiye özel ve kesin hale getirmeyi sağlar. Endofenotip araştırmaları da bu bağlamda, gen etkilerinin doğrudan ifadeleri olan biyolojik özellikleri tanımlar ve tanısal açıdan heterojenliği azaltmaya yarar. Ayrıca, ruhsal hastalık geliştirme riski altındaki kişileri saptamak için kullanılabileceğinden, hastalıkların önlenmesinde potansiyel faydası vardır (7).

Endofenotipler, genetik açıdan daha basit, daha büyük ve etki düzeyine daha yakın olmaları ile hastalık gelişimini etkileyen genleri ve hastalığın altında yatan mekanizmaları saptamayı kolaylaştırabilirler. Günümüzde kullanılan tanı kategorileri içindeki heterojenliği ve tanımlar arasında örtüşen klinik özellikleri açıklamaya çalışan RDoC gibi nozolojilerin geliştirilmesinde de önemlidir (100). Ayrıca, endofenotipler geleneksel hastalık sınırlarını geçtiğinden, transdiagnostik yaklaşımla da tutarlı görünmektedir (101).

NIMH, sinirbilim, genetik ve davranış kapsayan, psikopatolojiyi biyolojik ve boyutsal olarak sınıflandırmayı hedefleyerek, tanı ve sınıflandırmanın yeni yollarını geliştirmeye teşvik eden RDoC yaklaşımını (2009) geliştirmiş (102,103). RDoC'un amacı, ruhsal bozukluklar için boyutsal (kategorik olmayan) ve nörobiyolojik sistemlerle bağlantılı bir sınıflandırma sistemi geliştirmektir (101). Ayrıca hastalıkları, belirti kümeleri kullanılarak kategorize eden ve bu belirtilerin çakışan patofizyolojisini hesaba katmayan geleneksel psikiyatrik yaklaşımı geliştirmeye katkı sağlamayı amaçlamaktadır (104). RDoC ile geliştirilen boyutların geleneksel psikiyatrik tanıları geri plana atması ve ayrı sınıflandırılan birden çok tanı kategorisini geçerli kılması umulmaktadır (transdiagnostik yaklaşım) (105). RDoC yaklaşımı psikiyatryi; tanı için objektif ve biyolojik açıdan geçerli testlerin kullanıldığı diğer tıp dalları ile benzer bir konuma getirmeyi hedefler. RDoC

girişimi, sinirbilim ve davranışsal yöntemlerle ruhsal tanılardaki heterojenliği kapsamayı amaçladığından, esasında endofenotip yaklaşımıyla benzerdir (6). RDoC ile birlikte, psikiyatri araştırmalarının odağı olan ikili sınıflandırmalarla, biyolojiyi ve davranışı kapsayan birbiriyle ilişkili hastalıkların kavramsallaştırmaları yer değiştirecektir (100).

2. 2. 1. Bipolar Bozuklukta Endofenotipler

Genetik çalışmalarda umut vadeden birçok veri olmasına rağmen, bipolar bozukluk ile kesin ilişkili bir gen saptanmamıştır (106–108). Mevcut tanı sistemlerindeki şekliyle bipolar bozukluk, genetik ve çevresel etkileri içeren farklı patofizyolojik süreçlerin oluşturduğu belirtilere ve klinik seyre dayanmakta olup bipolar bozukluk ile şizofreni ve yineleyen majör depresyonun arasında eskiden varsayılan kadar büyük bir ayrım olmayacağına dair kanıtlar artmaktadır (7,10,109–111).

Bipolar bozukluk araştırmalarında endofenotip yaklaşımı ile motivasyon ve ödül sistemi değişiklikleri, sirkadiyen ritim düzensizliği, yürütücü işlev bozuklukları, öğrenme ve bellek bozuklukları, triptofan tükenmesinden sonraki bilişsel değişiklikler, psikostimulanlara duyarlılık, kolinerjik duyarlılık, işlevsel ve yapısal beyin anormallikleri, semptom provokasyon yanıtları gibi çok sayıda belirti kümesinin çalışılması gerektiği düşünülmektedir (7,11).

Bilişsel/ödül/emosyonel endofenotiplerle ilgili çalışmalardaki bulgular, bipolar bozuklukta, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu ile değişen ödül süreçlerine dikkat çekmiştir (7). Bipolar bozukluk hastalarında, ödül sisteminin düzenlenmesinde bozukluk görülür. Artmış motivasyon dürtüsü ve pekiştirilmiş davranışların kompulsif tekrarları, manik epizodun karakteristik belirtileri iken; anhedoni, avölüsyon ve olumlu olaylara tepkisizlik depresif epizodun temel özellikleridir (9).

Bipolar bozukluk için risk altındaki ailelerle yapılan çalışmaların sonuçları, ödülle ilişkili süreçler ve emosyonel düzenlemede bozuklukların hastalığın bir endofenotipi olabileceğini göstermiştir. Davranışsal çalışmalarda, bipolar bozukluk hastaları ve etkilenmemiş akrabalarının sağlıklı kontrollere kıyasla stresör karşısında

risk almayı düzenleme yeteneğinin azaldığı (17), dürtüselliklerin ve dürtüsel karar vermelerinin arttığı saptanmıştır (18).

Bipolar bozuklukta endofenotiplerin keşfi ve hastalığa özgü çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi ile birlikte yeni sınıflandırma sistemlerinin temelleri oluşacaktır (10). Böylece işlevselliği ve yaşam kalitesini azaltan bu hastalık için önleyici stratejiler ve tedavilerin geliştirilmesinin kolaylaşacağı düşünülmektedir (11).

2. 3. Bipolar bozukluk, Ödül sistemi ve Motivasyon

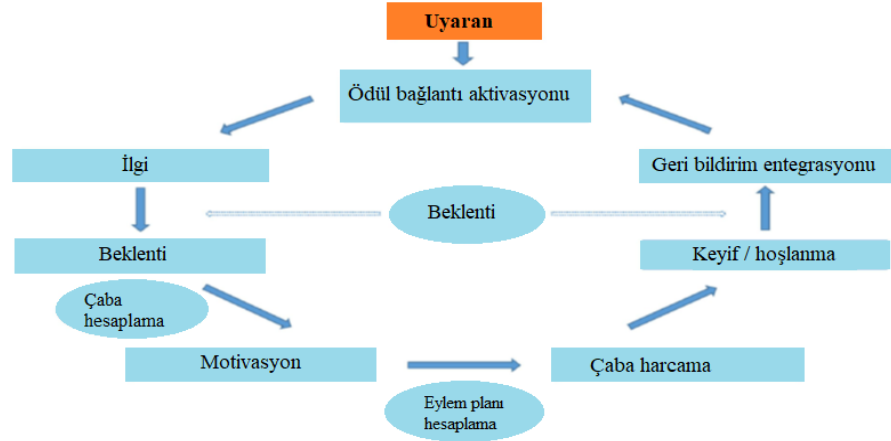
2. 3. 1. Ödül Sistemi ve Motivasyon

Ödül devresi, farklı seçimlerin olası sonuçlarını değerlendirme yeteneğinin altında yatan karmaşık bir sinir ağıdır. Karar vermenin ve amaca yönelik davranışların esas bileşenlerden biri; ödül değerini, öngörülebilirliği ve riski doğru bir şekilde değerlendirme yeteneğidir (112).

Ödüller, bireylerin çabalamaya istekli olduğu ve kişiyi kendisine çeken uyaranlardır. Öğrenmenin bir sonucu olarak, ödüllerle eşleştirilmiş koşullu uyaranlar, çekici özellikler kazanacak ve yaklaşma davranışını ortaya çıkaracak; cezalarla ilişkili uyaranlar ise caydırıcı hale gelecek ve kaçınma davranışını ortaya çıkaracaktır (112).

Ödül, üç psikolojik bileşen içerir. Bunlar öğrenme (learning), keyif alma (liking) ve istemedir (wanting). Öncelikle, uyaranlar arasındaki ilişkiler ve eylemlerin sonuçları hakkında bilgi edinmek gerekir. Öğrenme, ödül sürecinde ödül uyarını ile ilgili bilgilerin kodlanmasıdır (learning). İkincisi, ödül elde etme hedonik sonuçlar doğurabilir (liking) (örtük: hoşlanma ‘liking’, bilinçli: haz, hedoni). Üçüncüsü, ödül olabilme ihtimali olan uyarının elde edilme motivasyonu olarak tanımlanır (wanting) (örtük ve bilinçli teşvik ediciler) (19).

Şekil 1: Ödül işleme modeli (113)



Ödül sisteminin başlangıcı kişinin karşılaştığı bir uyaranla ödül ilişkisini kurmasıdır. Bunu ödülü elde etme beklentisi izler ve kişi ödülü elde etmek için gereken çabayı hesaplar. Sonrasında ise bu çabayı gösterme konusunda motive olur ve bir eylem planı yapar. Gereken çabayı gösterdikten sonra ödüle ulaşır ve keyif deneyimini yaşar. Ödül süreci o zamana kadar uyaran ve ödülle ilgili olan bilgilerin kodlanması ile son bulur. Ödül sistemi doğrusal bir düzlemde ilerliyor gibi gözükse de bu farklı süreçlerin birbirine paralel olarak aynı anda gerçekleşebildiği de bilinmelidir. Kişi ödül uyaranına ilgi duyduğu andan itibaren ödülle ilgili beklentiye girebilir ya da ödül için çaba harcarken de keyif alabilir. Bunun yanı sıra öğrenme bu siklusun her aşamasında eş zamanlı olarak devam eder (113) (Şekil 1).

Farklı beyin sistemleri, birçok öğrenme biçimine aracılık eder ve bunlardan birinde meydana gelen bir değişiklik, ödüle yanıtı değiştirebilir. Öğrenilmiş yanıtları anlamak için, uyaran (ödül/ceza) ve davranışsal yanıt arasındaki ilişkiyi bilmek gerekir. Bu ilişkinin bileşenleri; ödül tahmini, beklenen yanıtlar vermek, ipuçlarıyla ilerlemek ve hedefe yönelik davranışlardır. Öğrenme süreçleri ilişkisel veya bilişsel olabilir. Öğrenme sürecinin sonuçları ise bildirimsel/deklatatif (bilinçli anılar) veya prosedürel (alışkanlıklar) olabilir. Öğrenmenin unsurları sadece uyaranları içerebilir [uyaran-uyaran ilişkileri ve tahmine dayalı ödül beklentisi] ya da uyaranlarla birlikte yanıtları da içerebilir [uyaran-yanıt ilişkileri ve eylem-sonuç temsilleri]. Duygusal ve motivasyonel süreçlerin bileşenleri sinirbilimciler tarafından öğrenmeden daha az ilgi görmüştür. Ancak son zamanlarda ödül süreçlerinde belirgin hale gelen ayrım,

ödüllerin duygusal sonuçları ('hoşlanma' 'liking') ile motivasyonel sonuçları ('istemek' 'wanting') arasındadır. Ödülün duygu bileşeni, esas ve nesnel olarak 'hoşlanma'('liking') ve öznel olarak bilinçli memnuniyetten oluşur (conscious pleasure) (19).

Motivasyon, bir amaç doğrultusunda davranışı harekete geçirme olarak tanımlanmaktadır ve motivasyon süreçlerinin insanlarda iki farklı biçimde bozulduğu görülmektedir. İlki; duygudurum bozukluğu ve şizofrenisi olan hastalarda yaygın olarak görülen apati ve motivasyon eksiklikleri iken, ikincisi; davranışlarda patolojik aşırılıkların görüldüğü, bağımlılıkların da dahil olduğu motivasyonun patolojik yanlış yönlendirmesidir (114). Motivasyon, isteme ('wanting') ve önem atfetme (incentive salience) ile yakından ilişkilidir. Hoşlanılan (liked) ödüller genellikle istenen (wanted) ödüllerdir (19). Ancak bunların ayrışan kavramlar olduğu, aynı zamanda farklı nörotransmitter sistemleri ile düzenlendikleri saptanmıştır (115,116). Önem atfetme (incentive salience) ya da isteme (wanting), hoşlanmanın (liking) aksine, özellikle dopamin nörotransmisyonundan etkilenir (19).

'Hoşlanma' ve 'isteme' arasındaki ayrım, dopaminerjik (DA) sistemin ödülü 'istemek' için kritik olduğunu, ancak ödülün 'hoşlanmaya' daha az dahil olduğunu bulan hayvan modelleri tarafından da güçlü bir şekilde desteklenmektedir. Kemirgenlerde dopamin tükenmesi, doğal ödüllere verilen hedonik tepkileri sağlam bırakır ve kolayca elde edilebilen ödüllerini tüketmeye hazır olmayı azaltmaz (116–118). Aksine, nükleus akumbensta dopamin tükenmesi, ödüllerini elde etmek için çaba harcama isteğinin azalmasına neden olur (119–121). Düşük ödül için az çaba harcama veya hiç çabalamama ve yüksek ödül için daha fazla çaba harcama seçenekleri verildiğinde, ventral striatal dopamin tükenmesi olan hayvanlar sürekli olarak az çaba gösterecekleri seçimi yaparlar. Bu tür çabaya dayalı karar verme, hayvanlarda azalmış 'istemenin' davranışsal bir modelini temsil eder (14).

Beyindeki birçok bölge ödüle yanıt verse de, ödül sisteminin merkezinde fronto-striatal sinir devresi yer alır (13,122–125). Bu devre, orta beyin çekirdeklerinden (örneğin, ventral tegmental alan) kortikal hedef bölgelere (örneğin, orbitofrontal korteks, medial prefrontal korteks, anterior singulat korteks) ve uyaranların ödüllendirici özellikleriyle ilgili merkez olan subkortikal bölgelere

(örneğin, ventral striatum, nükleus akumbens) dopaminerjik projeksiyonları içerir. Hem hayvan hem de insan araştırmaları, bu devrenin ödüle yanıt vermede, teşvike dayalı öğrenmede, ödül kazanma olasılığını değerlendirmede, hata tahmininde ve amaca yönelik davranışta merkezi rolünü vurgular. Ödül sisteminin etkisizleştirilmesi veya down-regülasyonu, motivasyonun ve hedefle ilgili bilişlerin azalmasına, üzüntü ve anhedoni gibi duyguların artmasına yol açar (3).

Nükleus akumbensteki dopamin salınımının, ödül kazanma olasılığına ve ödülün göreceli büyüklüğüne duyarlı olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, görece daha büyük ödüllerin beklentisi, mezolimbik dopamin aktivitesindeki sürekli ve en fazla artışın nedenidir (126,127). Çabaya dayalı karar verme, ödül büyüklüğü (128) ve göreceli riskteki (129) farklılıklar tarafından benzer biçimde düzenlenir. Dopamin salınımı, yüksek değerli, ancak sonucu öngörülemez ödüllerin beklentisi sırasında çok fazla ise, bu durumun, dopamin aracılı ödül devresindeki bireysel farklılıkları yakalamaya özellikle duyarlı olabileceği düşünülmektedir (14).

Artan kanıtlar, anhedoninin temel özelliğinin, hoşlanmama ('liking') ziyade ödül aramak için çaba sarf etmemekten ('wanting') kaynaklandığı göstermektedir (130,131). Ödülün peşinden koşmak için karar verme ve motivasyonda iki etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu etkenler ödül büyüklüğü ve ödülü kazanmak için gösterilmesi gereken çaba miktarıdır. Ödül için sarf edilmesi gereken çaba maliyetini aşarsa, kişi ödül peşinden koşmak için daha az motive olacaktır (132,133).

Ödül süreçlerinde, motivasyonel anhedoni; ödülü 'beğenmekten' ziyade ödül 'istek' eksikliği olarak kabul edilir (13). Motivasyon anhedonisinin bir ölçüsü, EEfRT'dir (16). Sağlıklı insanlarda ödül isteme (reward wanting), birden fazla seçenek arasından seçim yaparken maliyet ve kazancı dengeleme yeteneğidir (14). "Çaba-maliyet hesaplaması" olarak tanımlanan bu ödül bileşeni, daha büyük ödülleri için daha fazla çaba harcıyıp harcamama konusunda karar vermedir (15). Bunun bir ölçüsü de, EEfRT'dir (16).

RDoC'un Pozitif Değerlik Sistemleri alanı; ödül arama, tamamlama davranışı ve ödül/alışkanlık öğrenme gibi olumlu motivasyonel durumlara veya bağlamlara

verilen yanıtlardan öncelikle sorumludur. Pozitif Değerlik Sisteminin, ödül duyarlılığı, ödül öğrenme ve ödül değerlemesi olmak üzere 3 ana başlığı bulunmaktadır. Ödül duyarlılığı başlığı; ödül beklentisi, ödüle verilen ilk yanıt ve ödül doygunluğu, ödül öğrenme başlığı; olasılıksal ve pekiştirmeli öğrenme, ödül tahmin hatası ve alışkanlık şeklinde üçer gruba ayrılır. Ödül değerlemesi başlığında ise; ödül olasılığı, gecikme ve çaba alt başlıkları bulunmaktadır. Çaba, bir ödülün değerinin, onu elde etmek için gereken fiziksel veya bilişsel çabanın maliyetlerinin bir fonksiyonu olarak hesaplandığı süreçler olarak tanımlanır. Kullanılabilecek paradigma olarak EEfRT önerilmektedir (5).

2. 3. 2. Bipolar Bozuklukta Ödül Sistemi

Bipolar bozuklukta, olumsuz sonuçlanma olasılığı yüksek ödüllerin peşinden gitmek temel bir manik/hipomanik belirtidir (örneğin, güvensiz cinsel ilişki, aşırı alışveriş) (27). Bipolar bozukluk hastaları, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, kayıplara ve başarısızlıklara rağmen, daha fazla amaca yönelik davranışta bulunurlar (134). Bipolar bozuklukta bu bozulmuş ödül arayışlarının, geçmiş deneyimlere dayalı olan pekiştirmelerin anormal kaydedilmesiyle sonuçlanan, olasılıklı pekiştirici öğrenmedeki eksikliklerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Bipolar bozuklukta ödül işlev bozukluklarını inceleyen çoğu çalışma, çok yönlü ödül sisteminin yaklaşma motivasyonu gibi diğer yönlerine de odaklanmıştır. Bipolar bozuklukta pekiştirmeli öğrenme eksikliklerinin bilişsel ve motivasyonel bağlantıları hakkındaki veriler de yetersizdir. Ayrıca, olasılıksal-pekiştirmeli öğrenme eksikliklerinin, artmış yaklaşma motivasyonundan (approach motivation) (yani ödül aşırı duyarlılığından) ya da bipolar bozuklukta mevcut bilişsel eksikliklerden bağımsız olup olmadığı da bilinmemektedir (135).

Ödül aşırı duyarlılığının, ergenlikte bipolar bozukluk başlangıcı için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (136). Bipolar bozuklukta ergenlik ve erişkinliğe geçiş döneminde depresif belirtilerin hipomani/mani belirtilerine göre daha yaygın olduğu (137), manik belirtilerin hastalık başlangıcından uzun süre sonra başlayabileceği (yaklaşık 5 yıl) (138) ve bipolar bozukluk tanısının gecikebileceği bilinmektedir (139). Erken erişkinlikte depresif belirtileri olan kişilerden hangilerinde bipolar bozukluk gelişebileceğinin belirlenmesi önemlidir (140). 18-25

yaş arası, kişilerin yaşamlarında önemli bir geçiş dönemidir, aynı yılların bipolar bozukluk başlangıcı için riskli olması sebebiyle bu dönemde hastalığı erken tanımak ve müdahalede bulunmak hedeflerden biridir (140). Literatüre bakıldığında, bipolar bozuklukta davranışsal yaklaşma sisteminde (BAS: Behavioral Approach System) artmış duyarlılığının, erken erişkinlikte hastalık gelişimine neden olabileceği vurgulanmış ve artmış ödül duyarlılığının hastalığın erken tanınması ve tedavisi açısından öngördürücü olabileceği belirtilmiştir (140). Bipolar bozuklukta ödül aşırı duyarlılığı modeline göre, artmış ödül duyarlılığı, hem depresif hem de manik belirtilere yol açabilir (141–144). BAS duyarlılığında artış, ödülle ilişkili ipuçlarına hassasiyet, amaca yönelik davranışlarda uygunsuzluk ve bu davranışlar engellendiğinde irritabiliteye yol açabilir (Bu durum da manik/hipomanik belirtilerle sonuçlanır.) (141–146). Diğer taraftan, amaca ulaşmada başarısızlık yaşandığında, BAS'ın devre dışı kalmasıyla depresif belirtiler meydana gelebilir (141–144). Davranışsal, nörogörüntüleme ve özbildirim yöntemleri ile elde edilen kanıtlar, ödül aşırı duyarlılığının bipolar bozuklukta duygudurum epizodlarından bağımsız olarak var olduğunu göstermektedir (12).

Unipolar depresyon, yaklaşma motivasyonu, ödül süreçleri ve olumlu emosyonda azalma ile ilişkilendirilirken; bipolar bozukluk ise aşırı artmış yaklaşma motivasyonu ve ödül süreçlerindeki artmış aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca RDoC yaklaşımında, duygudurum bozukluklarının anormal ödül süreçlerinden özellikle motivasyonel eksiklikler ve anormalliklerle ilgili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (3).

Beyin görüntüleme çalışmalarında, bipolar bozuklukta ventral striatum ve medial prefrontal korteks işlevlerinde bozukluk izlenmiştir. Manik ve depresif epizoddaki bipolar bozukluk hastalarında striatumda metabolizma artışı saptanmıştır (147,148). Bu bulgu da striatumdaki yüksek metabolik aktivitenin bir hastalık belirtici olabileceğini düşündürmektedir (149,150). İnsanlarda ve primatlarda, beynin ödül fonksiyonlarını ventral striatum ve medial prefrontal kortekste ki nöral aktivite ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (126,151,152). Yukarıda bahsedildiği gibi, bu beyin bölgelerindeki işlev bozuklukları bipolar bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (147,148), ayrıca gri madde eksiklikleri de, bipolar bozukluk için

genetik risk oluşturmaktadır (153). Amfetaminin, striatal dopamini güçlü bir şekilde arttırdığı, bu artışların uyarıcı ve pozitif duygusal deneyimlerle ilişkili olduğu (öfori benzeri bir tablo ile) gösterilmiştir (154–156). Kumar oynamak, alkol ve kokain tüketimi striatumdaki dopamin salınımını artırır (157,158). Beyinde ödül ilişkili dopaminerjik sistem işlev bozukluğunun, duygudurum bozukluğu olan hastalarda psikostimulanların artmış ödüllendirici etkilerine ve bipolar bozukluk hastalarında mani indüklenmesine yol açtığı ileri sürülmüştür (11,159). Culbreth ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında, duygudurum bozukluklarında çaba-maliyet değerlendirmesindeki kusurların, diğer bir deyişle ödüle verilen yanıtta azalmanın ventral striatumdaki aktivite azalmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüştür. Örneğin, katılımcılar sunulan ödülü yeterince ödüllendirici bulmadıkları için yüksek eforlu seçenekleri seçmezler (160).

Afektif nörobilimin gelişiminde ödülün nörobiyolojisi ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır. Bunun yanında bu çalışmalar madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon dahil olmak üzere çeşitli psikopatolojiler hakkında bilgi sağlar (19).

Bipolar bozuklukta ödül araştırmalarına bakıldığında; manik epizoddaki hastaların yaklaşma motivasyonlarında fazlaca artış olduğu (3,12), ödül yanıtını geciktirmede zorlandıkları (161), EEfRT görevinde beklenen değer (olasılık x ödül miktarı) düşükse daha fazla zor görev, yüksek ise daha fazla kolay görev tercihleriyle, çabaya dayalı seçim davranışlarının atipik olduğu şeklinde bulgular mevcuttur (3,162). Burada ödül motivasyonundaki artışın, manik belirtilerle ilişkili olduğu (162,163), bipolar bozuklukta ödül sistemini, hastalık belirtilerinden ayrı değerlendirebilmek için ötimik dönemdeki hastalarda daha fazla araştırma yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir (164).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Örneklem ve Yöntem

Bu çalışma için İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 15.04.2021 tarih ve 0213 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran, psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören ya da Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nde ayaktan tedavi gören, DSM-5'e göre bipolar bozukluk tip-1 tanısı almış ve en az 2 aydır remisyonunda olan hastalar (n=30), bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş kardeşleri (n=26) ve kontrol grubu (n=42) dahil edildi. Kontrol grubu çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen, bipolar bozukluk tanılı grup ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından benzer, birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk öyküsü bulunmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen olgulara psikiyatrik tanı koydurucu ölçekler, klinik değerlendirme ölçekleri ve bilgisayar ortamında davranışsal test uygulandı.

Çalışmaya alınan bütün katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, katılmayı kabul edenlerden onam alınmıştır. Katılımcılar bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alınarak, psikiyatrik tanıları değerlendirmek üzere "DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme- Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)" uygulanmıştır ve sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. "Ödül İçin Çaba Harcama Görevi (EEfRT: Effort Expenditure for Reward Task)" bilgisayar ortamında katılımcılar tarafından yapılmıştır.

Bunlara ek olarak bipolar bozukluk hasta grubu; Young mani derecelendirme ölçeği (YMRS), Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D) ile değerlendirilmiştir.

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18-65 yaş arasında olmak
- Okuduklarını anlayabiliyor olmak
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tip-I tanısı almış olmak

- Yapılan klinik değerlendirme ve uygulanan ölçeklere göre (YMRS< 7 ve HAM-D< 8) en az 2 aydır remisyonda olmak

Kontrol ve kardeş grubu dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18-65 yaş arasında olmak
- Okuduklarını anlayabiliyor olmak
- Kardeşinin hastalık başlangıç yaşından ve bipolar bozukluk için tipik başlangıç yaşından yaşça büyük olmak (kardeş grubu için)
- Geçmişte ya da şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalığın bulunmaması

Çalışma için dışlama kriterleri:

- <18 yaş ve >65 yaş olmak
- Alkol veya madde kullanım bozukluğu tanısının olması
- Görme veya işitme kaybı olması
- Okuryazar olmamak
- Onam verme yetisine sahip olmamak
- Zekâ geriliği, bunama gibi bilişsel fonksiyonları etkileyen bir bozukluk olması

3. 2. Gereçler

3. 2. 1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmada tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu kullanıldı. Tüm katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni ve mesleki durumu) kaydedildi. Ayrıca hasta grubunda; hastalık başlangıç yaşı, manik, depresif ve karma özellikli atakların sayısı, mani ve depresyondaki hastane yatış sayısı, halihazırda lityum, diğer duygudurum düzenleyici ilaçlar, antipsikotik ve antidepresan tedavi alıp almaması, özkıyım girişimi sayısı, ailede bipolar bozukluk ve ailede ruhsal hastalık öyküsü, aktif sigara kullanımı ve mevcut tedavileri sorularak kaydedildi.

3. 2. 2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme- Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)

DSM-5 ile birlikte tanıda bazı önemli değişiklikleri olmuş ve bu değişiklikler sonucu First ve ark. Tarafından yarı yapılandırılmış bir görüşme kılavuzu olan DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) geliştirilmiştir (165). Görüşmeci tarafından uygulanan bu kılavuzun tanı atlamayı önleme, tanı güvenilirliğini sağlama gibi faydaları bulunmaktadır. Elbir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (166).

3. 2. 3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

HAM-D, depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçmede en yaygın olarak kullanılan ölçeklerden birisi olup tanı koymak amacıyla değil; daha çok depresyonun şiddetini belirlemek, klinik seyrini izlemek amacıyla kullanılır. Max Hamilton'un geliştirdiği ölçek her maddenin 0-4 arasında puanlandığı 17 maddeden oluşur. Ölçekten en yüksek 51 puan alınır (167). Araştırmacı tarafından uygulanan yapılandırılmış bir ölçektir. Akdemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (168).

3. 2. 4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)

Maninin şiddetini ölçmek ve seyrini izlemek amacıyla kullanılan YMRS, maninin değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçeklerden birisidir. Araştırmacı tarafından uygulanmakta olup tanı koydurucu değildir, mani belirtilerinin şiddetini ölçmek için geliştirilmiştir. Ölçek, 5 şiddet derecesinden oluşan 11 madde ile maninin değerlendirmesi için kullanılır. Dört madde 0-8 arası, 7 madde ise 0-4 arası puanlanır. Ölçekten en yüksek 60 puan alınır (169). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (170).

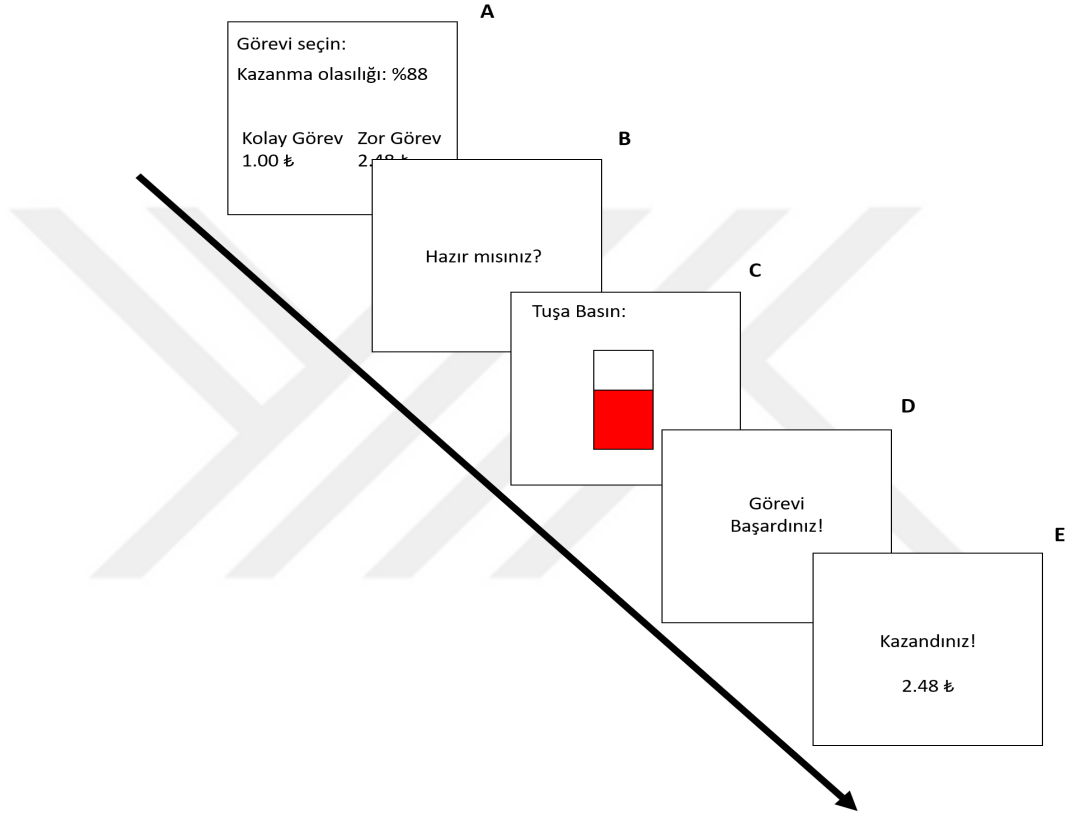
3. 2. 5. Ödül İçin Çaba Harcama Görevi (Effort Expenditure for Reward Task) (EEfRT)

Salamone ve arkadaşları tarafından geliştirilen, kemirgenlerde çabaya dayalı karar vermeyi araştırmak için tasarlanan eşzamanlı bir seçim paradigmasından ilham alınarak, Treadway ve arkadaşları tarafından insanlara uyarlanan EEfRT; değişken

ödül büyüklüğü ve ödül olasılığı koşulu altında parasal bir ödülü elde etmek için çaba harcamaya olan istekliliği değerlendiren bir testtir (14,171). EEfRT depresyon ve şizofreni hastaları dahil olmak üzere bir dizi örneklemede etkin karar verme bozukluklarını incelemek için kullanılmıştır (16,172). Her denemede, katılımcılara değişken ödül miktarlarında bir tanesi "kolay görev" diğeri ise "zor görev" olmak üzere iki görev arasında seçim yapma olasılığı verilir. Katılımcılara denemelerin başarıyla tamamlanmasının her zaman para kazanmak anlamına gelmediği anlatılır. Bir seçim yapmadan önce, her katılımcıya her denemenin başında kazanma olasılıklarını belirten doğru yüzdeler verilir. Denemelerin üç seviyeli olasılıkları vardır; kazanılan bir deneme için "yüksek" olasılık oranı %88, "orta" olasılık oranı %50 ve "düşük" olasılık oranı ise %12'dir. Olasılık oranları hem zor hem de kolay görevlere her seferinde uygulanır ve test boyunca her olasılık seviyesinin eşit oranları vardır. Her turda görev çeşidine göre tanımlanmış para ödülü bu 3 farklı olasılıkta kazanılabilir; katılımcı ödülü kazanmak için bu 2 görevden birini seçip, görevi tamamlamalıdır. Görevi tamamlarken katılımcı, seçime göre belirlenmiş zamanda, istenilen parmakla 'space' tuşuna basarak ekrana yansıyan sütunu doldurur ve sütun dolduğunda görev tamamlanmış olur. Zor görevlerin başarıyla tamamlanabilmesi için 21 saniye boyunca dominant olmayan elin en küçük parmağı ile 100 kez 'space' tuşuna basmak, kolay görevlerin başarıyla tamamlanabilmesi için ise 7 saniye boyunca dominant elin işaret parmağı ile 'space' tuşuna 30 kez basmak gerekmektedir. Katılımcılara testi tamamlamaları için 20 dakika süre verilir, bu yüzden deneme sayıları katılımcılar arasında değişkenlik göstermektedir. Kolay görev için tüm denemelerde verilen ödül \$1.00 iken, zor görev için \$1.24-4.30 aralığında değişen miktarda ödül olasılığı mevcuttur. Testin değerlendirilmesinde zor görev sonucunda elde edilen ödül miktarları Damiano ve arkadaşlarının 2012 yılında izlediği yöntem takip edilerek küçük (\$1.24-2 aralığı), orta (\$2.01-3.00 aralığı) ve büyük (\$3.01-4.30) olarak üç gruba ayrılmıştır. Ödül olasılıkları EEfRT'de sürekli değişmektedir çünkü değişen ödül olasılığına göre çaba göstermenin, dopamin işlevine son derece duyarlı bir özellik olduğu dikkati çekmektedir (173) (Görevin uygulanışı Şekil 1'de gösterilmiştir).

Bütün turlar kolay ve zor görev için kazanabilecekleri ödül miktarı ve o turun ödül kazandırma olasılığının gösterildiği 5 saniyelik bir seçim bölümüyle başlar

(Şekil 3-1-A), eğer 5 saniye içinde seçim yapılmazsa zorluk düzeyi otomatik/rastgele seçilir. Görevi seçtikten sonra 1 saniye süresince “Hazır mısınız?” yazan bir ekran çıkar (Şekil 3-1-B) ve sonra görev tamamlama kısmına geçilir (Şekil 3-1-C). Görevi tamamlama süresi seçime göre değişir ve sütun doldurulduktan sonraki 2 saniyede başarı durumu ekrana kazanıp kazanmadığı (Şekil 3-1-D), kazandıysa ne kadar kazandığı şeklimde gelir. (Şekil 3-1-E).



Şekil 2: EEFRT'nin Uygulanışı

Katılımcılara 20 dakika sürecinde yapabildikleri kadar çok sayıda tur oynamaları önerilmiştir. Zor görevler daha uzun sürdüğü için kişinin oynayabileceği tur sayısını azalmaktadır. Özellikle oyunun başlarında yapılan zor tur seçimleri, daha uzun sürdüğü için, ilerleyen dönemlerdeki yüksek olasılık-yüksek ödül miktarı içeren turların gelme şansını azaltmaktadır. Ödül verme – süre arasındaki zıtlık durumu, sadece kolay ve zor görev seçimi yapmanın en uygun seçim olmadığı katılımcılara açıkça anlatılır. Değişkenlerin farklı para ödül düzeyleri, farklı olasılık düzeyleri ve değişen tur uzunluklarına bağlı olarak oynanabilecek tur sayısı değişkenliği gibi

farklılıkları sebebiyle katılımcılar önceden en uygun stratejiyi hesaplayamaz ve bu sebeple katılımcılar seçimlerini kısa bir süre içinde yaparlar. Sonuç olarak bu paradigma ile değişen koşullarda katılımcıların ödül için çaba harcamaya olan istekliliklerindeki farkın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Görev, Inquisit-5 Player programında uygulanmıştır.

3. 3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 22.0 sürümü paket programı ile yapılmıştır. Gruplara ait kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi, sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

EEfRT'nin gruplar arası değerlendirilmesinde orijinal çalışmanın izlediği yöntem takip edilerek Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri (Generalized Estimating Equations) analizi kullanılmıştır (14).

Ödül miktarları Damiano ve arkadaşlarının 2012 yılında izlediği yöntem takip edilerek küçük (1.24-2 dolar arası), orta (2.01-3.00 dolar arası) ve büyük (3.01-4.12 dolar arası) olarak üçe ayrılmıştır.

Zor görevlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "grup (bipolar, kardeş ve kontrol) x ödül olasılığı (%12-50-88)", "grup (bipolar, kardeş ve kontrol) x ödül miktarı (küçük-orta-büyük)" ve "grup (bipolar, kardeş ve kontrol) x ödül olasılığı (%12-50-88) x ödül miktarı (küçük-orta-büyük)" arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p 0.05 den küçük olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada bipolar bozukluk tip-I tanısı olup en az 2 aydır remisyonunda olan 30 hasta ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından benzer, bipolar bozukluk hastalarının ruhsal hastalık öyküsü olmayan 26 kardeşi ve ruhsal hastalık öyküsü olmayan 42 sağlıklı kontrolden oluşan üç grubun, EEFRT'ye ait skorları karşılaştırmalı olarak incelendi.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, eğitim yılı Tablo 1’de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan bipolar bozukluk tanılı hasta grubunun ortalama yaşı 43.2 ± 11.3 olarak saptandı. Hasta grubu 14 kadın ve 16 erkekten oluşmaktaydı (%47’si kadın %53’ü erkek). Kardeş grubunun ortalama yaşı 41.1 ± 12.1 idi, bu grubun %54’ü kadın, %46’sı erkeklerden oluşuyordu (K:14, E:12). Kontrol grubunda ise %31 kadın, %69 erkek bulunmakta olup (K:13, E:29) ortalama yaş 39.1 ± 7.8 saptandı. Hasta, kardeş ve kontrol grubunda yaş, eğitim yılı, cinsiyet bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.243$, $p=0.123$, $p=0.144$).

Tablo 1: Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

	Bipolar bozukluk (n=30)	Kardeş (n=26)	Kontrol (n=42)	F	χ^2	p değeri
Yaş (Ort. $\pm$ SS)	43.2 ± 11.3	41.1 ± 12.1	39.1 ± 7.8	1.437		0.243
Eğitim süresi (yıl)	10.8 ± 3.9	12.5 ± 2.9	12.1 ± 3.3	2.145		0.123
Cinsiyet (erkek/kadın)	16/14	12/14	29/13		3.873	0.144

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, F: tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi, χ^2 :ki-kare testi, p:istatistiksel anlamlılık değeri

4.2. Bipolar Bozukluk Grubunda Klinik Özellikler

Hasta grubunda ortalama manik epizod sayısı 3.8 ± 2.6 , depresif epizod sayısı 4.2 ± 3.5 , hastalık başlangıç yaşı 24.4 ± 8.1 ve hastalık süresi 18.9 ± 9.8 yıl olarak saptandı. 12 hastada lityum, 17 hasta lityumda dışında bir duygudurum düzenleyici, 24 hastada antipsikotik ve 5 hastada da antidepressan kullanımı mevcuttu. Hasta

grubunun ortalama HAM-D skoru 1.7 ± 2.3 , YMRS skoru 0.3 ± 0.8 saptandı. (Bu veriler Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.)

Tablo 2: Bipolar Bozukluk Grubunun Klinik Özellikleri-1

Bipolar bozukluk (n=30)	Manik epizod sayısı	Depresif epizod sayısı	Hastalık başlangıç yaşı	Hastalık süresi (yıl)	HAM-D	YMRS
(Ort. $\pm$ SS)	3.8 ± 2.6	4.2 ± 3.5	24.4 ± 8.1	18.9 ± 9.8	1.7 ± 2.3	0.3 ± 0.8

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 3: Bipolar Bozukluk Grubu Klinik Özellikleri-2

Bipolar bozukluk (n=30)	Lityum	Duygudurum düzenleyici	Antipsikotik	Antidepresan
Kullanıyor/kullanmıyor	12/18	17/13	24/6	5/25

4. 3. EEfRT'deki Zor Görev Seçimlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

EEfRT'deki zor görev seçimleri bipolar bozukluk, kardeş ve kontrol grubunda Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bipolar bozukluk (Ort. $\pm$ SS= 67.5 ± 8.5), kardeş (Ort. $\pm$ SS= 65.9 ± 8.6) ve kontrol (Ort. $\pm$ SS= 69.6 ± 7.1) grupları arasında deneme sayısında anlamlı fark bulunmadı ($F=1.861$, $p=0.161$).

İlk modelde, grup, ödül miktarı ve ödül olasılığının, katılımcıların kolay ve zor görev tercihlerine temel etkisine bakıldı. Zor görevi seçmede öncelikle grubun anlamlı derecede etkili olduğu ancak ödül büyüklüğü ve ödül olasılığının da etkili olduğu görüldü (Wald Chi-squared[1]= 12.118, $p=0.002$). Bipolar bozukluk grubunun, kardeşlere ($p=0.001$) ve kontrollere ($p=0.007$) kıyasla tüm seçimlerde zor görevi daha az seçtiği, ancak kardeşler ve kontroller arasında parasal bir ödül elde

etmek için çaba harcama motivasyonunun benzer olduğu saptandı ($p=0.324$). Yüksek ödül olasılığında ve büyük ödül miktarında beklendiği gibi, tüm katılımcılar artan ödül miktarı (Wald Chi-squared[1]= 28.984, $p<0.001$) ve artan ödül olasılığında (Wald Chi-squared[1]= 47.799, $p<0.001$) zor görevi daha fazla tercih ettiler.

Grup ve ödül miktarı arasındaki etkileşime bakılan ikinci modelde, fark anlamlıydı (Wald Chi-squared[2]= 11.574, $p=0.021$). Gruplar ödül miktarına göre zor görev seçimi açısından karşılaştırıldığında orta ($p=0.042$, $p=0.04$) ve büyük ($p=0.03$, $p=0.024$) ödül miktarında bipolar bozukluk grubunun sağlıklı kontroller ve kardeş grubuna göre daha az zor görevi seçtikleri görülmüştür (p değerleri sırası ile verilmiştir). Fakat küçük ödül miktarında ($p=0.170$) aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Daha da önemlisi, büyük ödül miktarında, kardeşler kontrollere göre önemli ölçüde daha fazla zor görevi seçmektedir ($p=0.038$).

Üçüncü modelde farklı ödül olasılıklarında, gruplar zor görev seçimleri açısından karşılaştırıldı. Ancak ödül olasılığı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadı (Wald Chi-squared[3]= 2.913, $p= 0.572$). (Bu veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.)

Tablo 4: Ödül Olasılığı ve Ödül Miktarına göre EEfRT'deki Zor Görev Seçimlerinin Bipolar Bozukluk, Kardeş ve Kontrol Grupları Arasındaki Karşılaştırılması

	Bipolar bozukluk (n=30)	Kardeş (n=26)	Kontrol (n=42)	p değeri	
Ödül olasılığı				p=0.572	
%12	0.28 ± 0.03	0.31 ± 0.05	0.36 ± 0.04		
%50	0.32 ± 0.03	0.48 ± 0.05	0.41 ± 0.03		
%88	0.47 ± 0.04	0.63 ± 0.04	0.55 ± 0.04		
Ödül büyüklüğü				p=0.021	
Küçük	0.31 ± 0.04	0.30 ± 0.04	0.38 ± 0.04	p=0.170	
Orta	0.36 ± 0.03	0.48 ± 0.04	0.44 ± 0.03	p=0.042	BP<HC
				p=0.04	BP<SIB
Büyük	0.40 ± 0.03	0.60 ± 0.04	0.50 ± 0.03	p=0.03	BP<HC
				p=0.024	BP<SIB
				p=0.038	HC<SIB

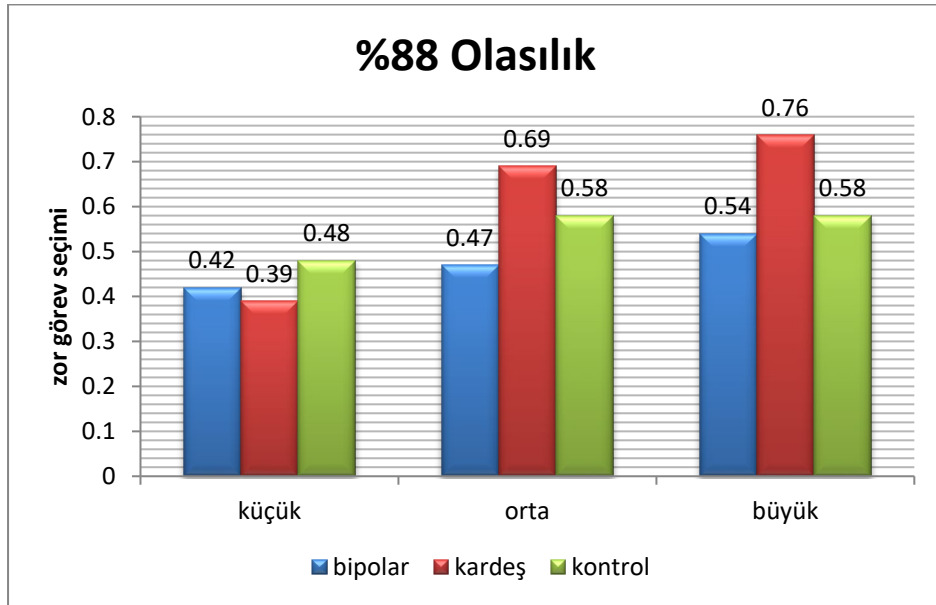
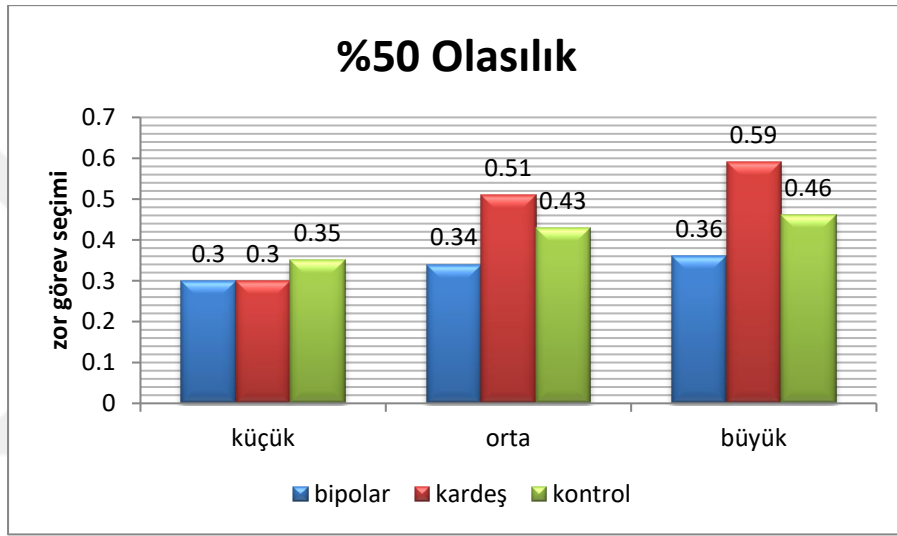
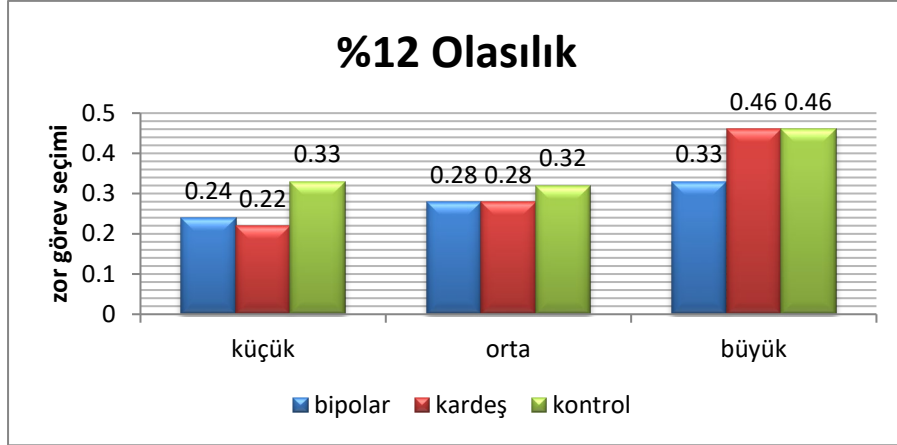
p:istatistiksel anlamlılık değeri

Ödül olasılığı ve ödül miktarının (beklenen değer - expected value) zor görev seçimi üzerindeki etkisinin birlikte değerlendirildiği dördüncü modelde, gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (Wald Chi-squared[4]= 34.883, $p=0.021$). Takip analizlerinde, kardeşler, kontrollere kıyasla hem büyük ödül hem de yüksek olasılık denemelerinde zor görevi daha fazla seçti ($p=0.012$). Ödül olasılığı “%12” olduğunda farklı ödül büyüklüklerinde ve tüm olasılıklarda küçük ödül miktarında her üç grubun seçimlerinde anlamlı bir fark yokken, “%50” ödül olasılığında orta ödül miktarında kardeşler, bipolar bozukluk grubuna göre daha fazla zor görev seçme eğilimindeydi ($p=0.039$). Bipolar bozukluk grubu, “%50” olasılık büyük ödül miktarında kontrollerden önemli ölçüde daha az oranda zor görevi seçti ($p= 0.045$). Yine “%50” ödül olasılığında ve büyük ödül miktarlarında kardeşler ve kontroller (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.045$), bipolar bozukluk grubuna göre daha fazla zor görev seçimi yaptılar. “%88” ödül olasılığında orta ödül miktarlarında kardeşler, bipolar bozukluk grubuna göre daha fazla zor görev seçimi yaparken ($p=0.016$), “%88” ödül olasılığı ve büyük ödül miktarlarında kardeşlerin, bipolar bozukluk ($p=0.01$) ve kontrol ($p=0.012$) grubuna göre daha fazla zor görev seçtikleri saptandı. (Bu veriler Tablo 5’te gösterilmiştir.)

Tablo 5: EEfRT'deki Zor Görev Seçimlerinin Bipolar Bozukluk, Kardeş ve Kontrol Grupları Arasındaki Karşılaştırılması

	Bipolar bozukluk (n=30)	Kardeş (n=26)	Kontrol (n=42)	p değeri	
Olasılık x Ödül Miktarı (beklenen değer)				p=0.021	
% 12				p>0.05	
Küçük	0.24 ± 0.05	0.22 ± 0.06	0.33 ± 0.04		
Orta	0.28 ± 0.05	0.28 ± 0.06	0.32 ± 0.04		
Büyük	0.33 ± 0.04	0.46 ± 0.05	0.46 ± 0.05		
%50					
Küçük	0.30 ± 0.05	0.30 ± 0.05	0.35 ± 0.05	p>0.05	
Orta	0.34 ± 0.05	0.51 ± 0.05	0.43 ± 0.04	p=0.039	BP<SIB
Büyük	0.36 ± 0.04	0.59 ± 0.06	0.46 ± 0.04	p=0.045	BP<HC
				p=0.036	BP<SIB
%88					
Küçük	0.42 ± 0.05	0.39 ± 0.05	0.48 ± 0.06	p>0.05	
Orta	0.47 ± 0.04	0.69 ± 0.05	0.58 ± 0.04	p=0.016	BP<SIB
Büyük	0.54 ± 0.06	0.76 ± 0.05	0.58 ± 0.05	p=0.012	HC<SIB
				p=0.01	BP<SIB

p:istatistiksel anlamlılık değeri



Şekil 3: Katılımcıların değişken ödül olasılığı ve değişken ödül miktarı durumlarında zor görev seçimlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, en az 2 aydır klinik olarak remisyonunda olan 30 bipolar bozukluk tanılı hasta, herhangi bir ruhsal hastalık öyküsü olmayan etkilenmemiş 26 kardeş ve 42 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grup ile yapılmıştır. Çalışmamızda ödül sistemi bileşenlerinden motivasyonu, diğer bir bakış açısı ile ödül değerlemesinin göstergesi olan çabayı ölçen EEfRT kullanılmıştır. Katılımcıların değişen ödül olasılıkları ve ödül miktarlarında, düşük ya da yüksek çaba gerektiren görevlerde yaptıkları seçimleri, bu seçimler arasında gruplar arası fark olup olmadığı ve ödül için çaba harcama görevindeki performansları karşılaştırılmıştır. Ödül sisteminin bu bileşeni açısından bipolar bozukluk ve kontrol grubu karşılaştırılarak bipolar bozukluk hastalarında çaba temelli karar verme motivasyonunu değerlendirmek, ayrıca bipolar bozukluk ve kardeş grubunda kontrollere göre ödül duyarlılığını, artan ödül olasılıkları ve/veya ödül miktarlarındaki seçimlerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ödül sisteminin motivasyon bileşenini endofenotipik bir belirteç adayı olarak incelemek amacıyla yola çıkılmıştır.

Literatürde EEfRT ile yapılan diğer çalışmalarda da olduğu gibi katılımcılar, zor görev tercihleri ile değerlendirildi. Bulgularımız, Treadway ve arkadaşlarının (2009) EEfRT'yi insanlarda çabaya dayalı karar verme ve ödül motivasyonunun nesnel bir ölçüsü olarak doğrulayan ilk çalışmalarında kullanıldığı şekliyle analiz edilmiştir (14). İlk olarak tüm katılımcılar için grup, ödül olasılığı ve ödül miktarının zor görev seçimlerine etkisi değerlendirildiğinde, katılımcıların zor görevi seçmelerinde öncelikle grubun anlamlı derecede etkili olduğu, bunun yanı sıra ödül büyüklüğü ve ödül olasılığının da etkili olduğu görüldü. Çalışmamızda temelde endofenotipik belirteç adayı olarak değerlendirme hedeflendiğinden gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

Bipolar bozukluk grubu, sağlıklı kontrollere ve kardeşlere kıyasla, tüm test sonuçlarına bakıldığında zor görevi daha az seçti ve artan ödül miktarında ödülü kazanmak için gösterdikleri çabada artış kardeş ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha azdı. Bu sonuç, bipolar bozukluk hastalarının ödül için çaba sarf etme motivasyonlarının daha düşük olduğunu göstermektedir. Ödüller için çaba harcama motivasyonunun daha düşük olması azalmış ödül duyarlılığı, ödülü elde etme sonrası

yaşanacak hazzı öngörememe, ödül öğrenmede geri bildirimin entegrasyonundaki yetersizlikten kaynaklanabilir. Kardeşler, ödül miktarındaki artışlarda, kontrol grubuna göre daha fazla zor görev seçimi yaptılar. Beklenen değerin (ödül olasılığı x ödül miktarı) grupların seçimleri üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde; ödül olasılığı “%12” olduğunda farklı ödül büyüklüklerinde ve tüm olasılıklarda küçük ödül miktarında her üç grubun seçimlerinde anlamlı bir fark yokken, “%50” ödül olasılığında orta ödül miktarında kardeşler, bipolar bozukluk grubuna göre zor görevi daha fazla seçtiler. Yine “%50” ödül olasılığında ve büyük ödül miktarlarında kardeşler ve kontroller, bipolar bozukluk grubuna göre daha fazla zor görev seçimi yaptılar, ayrıca kardeş grubunun zor görev tercihi kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Ek olarak bipolar bozukluk grubu, “%50” olasılıkta büyük ödül miktarında kontrollerden önemli ölçüde daha az oranda zor görev seçimi yapmıştır. Bu da bipolar bozukluk grubunda belirsizlik arttığında ödüller için çaba harcama motivasyonunun belirgin azaldığı şeklinde yorumlanabilir. Ödül olasılığı “%88” ve orta ödül miktarlarında kardeşler, bipolar bozukluk grubuna göre daha fazla zor görev seçimi yaparken, “%88” ödül olasılığı ve büyük ödül miktarlarında kardeşlerin, bipolar ve kontrol grubuna kıyasla zor görevi daha fazla seçtikleri saptandı. Kardeşler, kontrollere kıyasla hem büyük ödül hem de yüksek olasılık denemelerinde zor görevi daha fazla seçmesi, kardeşlerin kontrollere göre ödüldeki artışlara daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu da kardeş grubunda ödül duyarlılığının artmış olduğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızın bu sonuçlarına göre özellikle artmış ödül duyarlılığı endofenotipik bir belirteç adayı olarak dikkat çekerken, hasta grubunda uzun hastalık süresi göz önüne alındığında hastalık etkisi ile ödül duyarlılığının azalmış olabileceği söylenebilir.

Wang ve arkadaşları tarafından (2020) yapılan, majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk, şizofreni ve kontrol gruplarında duygu-davranış uyumunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, tüm hasta grubunda benzer biçimde olumlu sonuçların peşinden gitme motivasyonunda (“wanting”) eksiklik mevcutken, olumlu uyaranlardan zevk alma yeteneği (“liking”) korunmuştu. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarına göre MDB ve bipolar bozukluk grubu, şizofreni grubuna göre daha hafif düzeyde duygu-davranış ayrışması gösteriyordu (130).

Zou ve arkadaşlarının (2020), çaba-maliyet hesaplamasının transdiagnostik bir faktör olabileceği hipotezi ile; 52 bipolar bozukluk, 49 şizofreni, 40 MDB hastası ve 57 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada, EEfRT’de tüm hasta gruplarının sağlıklı kontrollere göre yüksek ödül büyüklüğü ve yüksek olasılıkta daha az oranda çaba gerektiren seçimleri yaptıklarını saptamışlardır. Bu sonuç, hastaların çaba-maliyet hesaplaması yaparken, ödül büyüklüğü, olasılık gibi ödül bileşenlerini doğru değerlendiremedikleri şeklinde yorumlanmıştır. Bu EEfRT görevi, araştırmacıların modifiye ettikleri, çalışmamızda kullanılan teste göre daha kısa süren (9 dakika), sonuçların değerlendirilmesinde ödül büyüklüğünün ikiye ayrıldığı versiyonuydu. Bunun yanında, çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada 5 yıldan uzun süren hastalık dönemi olan hastalar ve öyküde psikotik belirtiler gösteren bipolar bozukluk ve depresif bozukluk hastaları dışlanmıştı (164).

Yang ve arkadaşları (2021), 30 psikotik alevlenme dönemindeki şizofreni, 33 remisyonda şizofreni, 33 bipolar bozukluk manik epizod, 32 bipolar bozukluk depresif epizod, 37 MDB hastası ve 47 sağlıklı kontrolde EEfRT ile motivasyonel eksiklikleri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, tüm hasta gruplarının sağlıklı kontrollere göre ödül kazanmak için sarf ettikleri çabanın azaldığı ve belirsiz ödüllere yanıtlarının iyi olmadığı bildirilmiştir. Ödül, olasılık ve ödül x olasılık (beklenen değer) faktörlerinin tümünün, zor görev seçimlerinde önemli ölçüde öngördürücü olduğu, bunun sonucu olarak da, katılımcıların artan olasılık ve ödül büyüklüğü ile daha fazla çaba gerektiren görevi tercih ettikleri saptanmıştır. Ayrıca grup x ödül miktarı arasındaki etkileşimin özellikle anlamlı olduğu, yani ödül miktarının, hastalar ve sağlıklı kontrollerin zor görev tercihlerinin önemli bir yordayıcısı olduğu sonucuna varılmıştır (162). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, tüm katılımcılar artan ödül miktarı ve artan ödül olasılığında zor görevi daha fazla tercih ettiler. Küçük ödül miktarlarında grupların zor görev seçimi açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmazken, orta ve büyük ödül miktarlarında bipolar bozukluk grubunun sağlıklı kontrollere göre daha az zor görevi seçtikleri saptanmıştır.

Wang ve arkadaşlarının şizofreni, bipolar bozukluk, MDB ve sağlıklı kontrollerde EEfRT ile fMRG’ı (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme)

birlikte kullanarak, hastaların nöral ödül mekanizmaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, en yüksek ödül büyüklüğü ve en belirsiz sonucu ifade eden “büyük ödül miktarı, %50 olasılık” koşulunda bipolar bozukluk ve kontrol grubunun EEfRT performansları arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha az oranda yüksek çaba gerektiren seçimler yapmıştır (133). Bu bulgu da çalışmamızla uyumludur. Bipolar bozukluk hastalarında ödül aşırı duyarlılığı olduğu ve yaklaşma motivasyonlarında aşırı değişkenlik olduğu bildirilmiştir (12,174). Bundan dolayı kazanç ve kayıplara karşı aşırı duyarlı olabilecekleri, sonucun belirsiz olduğu ve bekledikleri ödülü alamadıkları durumlarda da daha az zor görevi seçtikleri şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada uygulanan EEfRT görevi, katılımcıların kolay görev seçimlerinde sağ el işaret parmağı ile 4 saniyede 20 kez, zor görev seçimlerin sağ el orta parmağı ile 4 saniyede 10 kez butona bastıkları, yaklaşık 18 dakika süren, 3 ödül olasılığı ve zor görev için 2 farklı ödül büyüklüğünün olduğu bir versiyondur (133).

Bipolar bozukluk depresif epizoddaki hastaların, ödül kazanmak için sağlıklı kontrollerden daha az çaba gösterdiğini saptayan çalışmaların yanı sıra (164,175), farklı ödül koşullarında sağlıklı kontrollerle benzer seçimler yaptıklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur (162). Depresif bozukluk hastalarında da sağlıklı kontrollere göre çaba-maliyet hesaplamasında yetersizlikler olduğu düşünülmekte olup, bu iki hastalıkta altta yatan zihinsel süreçlerin ne düzeyde örtüştüğü henüz netleşmemiştir (164).

Ödül aşırı duyarlılığının ergenlik ve erken erişkinlikte, bipolar bozukluk başlamasını (174), yeniden epizod yaşamayı (176) ve hastalığın şiddetlenmesini öngördürebileceği iddia edilmiştir (136). BAS aşırı duyarlılığı olan bireylerin tümünün bipolar bozukluk geliştirmeyecekleri, aksine yeni tanı konan bipolar bozukluk hastalarının tümünün de BAS aşırı duyarlılığı göstermeyecekleri bilinmektedir (140). Ancak çalışmalar, ödül aşırı duyarlılığının bipolar bozukluk gelişimi için risk oluşturduğuna, aynı zamanda hastalarda manik/hipomanik ve depresif belirtileri/epizodları tetikleyebileceğine işaret etmektedir (140). Çalışmamızda, kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre artan ödüle karşı gösterilen çabadaki artışın daha fazla olması da kardeşlerde BAS aşırı duyarlılığı olabileceğini

düşündürmektedir. Ancak literatürde, bipolar bozukluk gelişme olasılığı yüksek olan kişileri saptamak için kullanılabilecek yöntemlerle ilgili olarak, ayrıntılı aile öyküsü ve erken yaşam zorluklarını birlikte değerlendiren çok yönlü bir yaklaşım önerilmektedir (177). Bipolar bozuklukta BAS aşırı duyarlılık modeline dayalı bir değerlendirme oluşturmak için, birden fazla modalitede ödül duyarlılığının değerlendirilmesi önerilmektedir (140).

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, bipolar bozukluk grubunun, artan ödül miktarı ve beklenen ödül değeri karşısında harcanan çaba miktarında, kontrol grubu kadar artış olmadı. Bu bulgumuz bipolar bozukluk hastalarının ödül için çaba sarf etme motivasyonlarının daha az olduğunu düşündürmektedir ve bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrolleri EEfRT ile değerlendiren literatürle uyumludur. Hasta grubumuzun üçüncü basamak bir sağlık merkezinde tedavilerini sürdüren, görece uzun (yaklaşık 18 yıl) hastalık süresi olan ve ortalama 8 atak geçiren bir grup olduğu düşünüldüğünde görece şiddetli seyreden bir bipolar bozukluk grubu olduğu söylenebilir. Ruhsal hastalığı olmayan diğer iki grupla karşılaştırıldığında ödüller için çaba harcama motivasyonlarının daha az olduğu görülmektedir. Her ne kadar ölçekler ve psikiyatrik görüşmelerle bipolar bozukluk grubumuzun bir atak dönemi içerisinde olmadıkları gösterilse de rezidüel belirtiler hem yeni atakları tetiklemesi hem de işlevselliği azaltması açısından önemlidir. Ödüller için çaba harcama motivasyonunun düşük olması ile bu rezidüel belirtiler arasında iki yönlü bir ilişki bulunuyor olabilir. Yani ödüller için çaba harcama motivasyonundaki azalma anhedoni gibi rezidüel belirtilere neden olabilir. Ayrıca işlem belleği ya da dikkat sorunları gibi bilişsel işlevlerdeki bozukluklar olarak gözlenebilecek rezidüel belirtiler de motivasyon azalmasına neden olabilir.

Kardeşler kontrollere göre, ödül büyüklüğü ve ödül beklenen değerinin artışlarında ödülü kazanmak için daha fazla çaba gösterdiler. Bu da kardeşlerin ödül artışı varlığında daha fazla çaba harcamaya motive olduklarını düşündürmektedir. Bu çalışmada kullandığımız EEfRT paradigmasının birincil amacı ödül duyarlılığını değerlendirmek olmadığı için bu sonuç, yapılacak kapsamlı çalışmalarla ele alınabilir. Ek olarak bu sonucumuz, ödül duyarlılığının bipolar bozukluk başlangıcı ve atakların tekrarlanmasında öngördürücü olduğunu gösteren literatür bulguları ile

birlikte değerlendirilebilir. Literatürde, bipolar bozukluk hastaları ve kardeşlerini EEfRT ile değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımızın desteklenmesi ve bipolar bozuklukta endofenotipik bir özellik olarak değerlendirilmesi için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını değerlendirdiğimizde öncelikle çalışmamızın kesitsel doğası sebep sonuç ilişkisi kurmak konusunda zorluk yaratmaktadır. Bipolar bozukluk olgularında gözlediğimiz ödüller için çaba harcama motivasyonundaki azalmanın hastalık için bir kırılma etmeni mi yoksa hastalık etkisi sonucu oluşmuş bir durum mu olduğunu belirtmek mümkün değildir. Bunu belirleyebilmek için geniş örneklemli gruplarda izlem çalışmaları yapılmalıdır. Bipolar bozukluğun ataklarla giden süregelen bir hastalık olması sebebiyle hastaların yaşadığı atak sayısı, hali hazırda kullanmakta olduğu psikotrop ilaçlar, hastalığın seyri ve süresindeki farklılıklar, homojen bir grup olmasını engellemiş ve test performanslarını etkilemiş olabilir. Testin fiziksel performansa dayalı olması da zorluk yaratmaktadır. Bir başka kısıtlılık ise, örneklemin boyutudur.

Çalışmamızın güçlü yanlarıysa hasta, kardeş ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, eğitim durumu açısından benzer ve ek psikiyatrik tanısı olmayan katılımcılar arasından alınmış olmasıdır. Ayrıca ödül sistemi bileşenlerini bipolar bozukluk hastaları ve kontrol grubu dışında etkilenmemiş kardeşler ile birlikte değerlendiren ilk çalışma olmasıdır. Literatürde şuana kadar bipolar bozuklukta ödül sistemini endofenotipik bir belirteç olarak değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bipolar bozukluk hastalarının ötimik dönemde olması da, hastalık bulgularının test sonucunu etkileyeceği düşünüldüğünde bir başka karıştırıcı faktörü ortadan kaldırmaktadır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak birçok bileşeni olan ödül sistemi bozukluklarının ortak son yolu anhedonidir. Anhedoni transdiagnostik bir belirteç olarak birçok ruhsal hastalıkta gözlenirken, özellikle bipolar bozukluk ve depresyon gibi hastalıklarda en zor tedavi edilen klinik belirti olarak da dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda, bipolar bozukluk hastalarını, etkilenmemiş kardeşleri ve sağlıklı kontrolleri EEfRT paradigması ile değişen ödül koşullarında çaba harcama motivasyonu açısından karşılaştırdık ve aralarındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızın sonuçları şöyle özetlenebilir:

Artan ödül büyüklüğü ve beklenen değer karşısında bipolar bozukluk hastalarının kontrollere göre daha az çaba harcamayı seçtikleri bulunmuştur.

Büyük ödül miktarı ve yüksek ödül olasılığı durumunda kardeşlerin, hasta ve kontrollere kıyasla daha fazla zor görev seçtikleri, ödül artışlarına kardeşlerin, hastalar ve kontrollerden daha duyarlı oldukları saptanmıştır.

Ödül sistemini gerçek hayat deneyimine yakın olarak değerlendirebileceğimiz davranışsal testlerin, prodromal dönemde ve hastalığının farklı evrelerinde olan geniş örneklemlerli gruplarda uygulanması, anhedoni ölçekleri ve klinik özelliklerle korelasyonu anhedoninin doğasını daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

7. ÖZET

Bipolar Bozuklukta Endofenotipik Belirteç Adayı Olarak Ödül Sistemi Bozukluklarının İncelenmesi

Giriş: Bipolar bozukluk, hipomani ve/veya mani dönemleri ve tekrarlayan depresyon ataklarıyla seyreden, genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki dinamik etkileşimler sonucunda ortaya çıkan bir duygudurum bozukluğudur. Ödül sistemi bozuklukları, duygudurum bozukluğu hastalarında sıklıkla gözlenmektedir. Ödül süreçleri ve ruhsal belirtiler arasındaki ilişkiyi incelemenin, bipolar bozukluğun patofizyolojisine dair anlayışımızı geliştireceği, belirtileri değerlendirme ve tedavi olasılığını artıracakı düşünülmektedir. Bu çalışmada ödül için motivasyon ölçütlerinden biri olan çabaya dayalı karar vermeyi bipolar bozuklukta endofenotip adayı olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada bipolar bozukluk tip-I tanılı ötimik 30 hasta, bipolar bozukluk hastalarının etkilenmemiş 26 kardeşi ve 42 sağlıklı kontrolden oluşan üç grubun, ödül için çaba harcama motivasyonu EEfRT uygulanarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Bipolar bozukluk grubu, kardeşlere ve kontrollere kıyasla tüm seçimlerde zor görevi daha az seçmişlerdir. Orta ve büyük ödül miktarlarında bipolar bozukluk grubunun sağlıklı kontrollere göre daha az zor görevi seçtikleri fakat küçük ödül miktarında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. “%50” ödül olasılığında ve büyük ödül miktarlarında, bipolar bozukluk grubu kontrollerden önemli ölçüde daha az oranda zor görevi seçmiştir. Artan ödül büyüklüğü ve beklenen değer karşısında bipolar bozukluk hastalarının kontrollere göre daha az çaba harcamayı seçtikleri bulunmuştur. Artan ödül miktarlarında ve beklenen değerde kardeşlerin, bipolar bozukluk ve kontrol grubuna göre daha fazla zor görev seçtikleri saptanmıştır. Bu bulgu da kardeşlerin kontrollere göre ödüldeki artışlara daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Bipolar bozukluk hastalarının ödül için çaba sarf etme motivasyonlarının daha az olduğu ve ödüldeki yüksek değişimlere kardeşlerin, bipolar bozukluk ve

sağlıklı kontrol grubundan daha duyarlı oldukları saptanmıştır. Sonuçlarımızın desteklenmesi için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Endofenotip, Ödül, Motivasyon, Çaba-ödül dengesizliği.



8. SUMMARY

Investigation of Reward System Dysfunctions as a Endophenotypic Marker In Bipolar Disorder

Introduction: Bipolar disorder is a mood disorder characterized by episodes of hypomania and/or mania and recurrent episodes of depression, resulting from dynamic interactions between genetic and environmental risk factors. Reward system disorders are frequently observed in mood disorder patients. It is thought that examining the relationship between reward processes and mental symptoms will improve our understanding of the pathophysiology of bipolar disorder and increase the possibility of evaluating and treating symptoms. In this study, it was aimed to investigate effort-based decision making, which is one of the motivation criteria for reward, as an endophenotype candidate in bipolar disorder.

Method: In this study, the motivation to strive for reward of three groups consisting of 30 euthymic patients with bipolar disorder type-I, 26 unaffected siblings of bipolar disorder patients and 42 healthy controls was compared by applying EEfRT.

Findings: The bipolar disorder group chose the difficult task less in all choices compared to siblings and healthy controls. It was found that the bipolar disorder group chose a less difficult task compared to the healthy controls in medium and large amounts of reward, but there was no significant difference between the groups in the small amount of reward. In the "50%" probability and high reward magnitude, the bipolar disorder group chose significantly less difficult task than the controls. In the condition of increasing reward size and expected value, bipolar disorder patients were found to prefer to exert less effort than controls. Siblings were found to choose more difficult tasks with increasing reward amount and increasing expected value compared to bipolar disorder and healthy control groups. This finding shows that siblings are more sensitive to increases in reward than healthy controls.

Results: It was determined that patients with bipolar disorder had less motivation to strive for reward, and siblings were more sensitive to high changes in reward than the

bipolar disorder and healthy control group. Future studies are needed to support our results.

Key Words: Bipolar disorder, Endophenotype, Reward, Motivation, Effort-reward imbalance.



9. KAYNAKLAR

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Manic-depressive illness. New York, NY, US: Oxford University Press; 1990. xxi, 938–xxi, 938.
2. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder. 1st ed. Vol. 106, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2012. 251–263 p.
3. Nusslock R, Alloy LB. Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective. Vol. 216, Journal of Affective Disorders. Elsevier B.V.; 2017. p. 3–16.
4. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine D, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a. Am J Psychiatry Online. 2010;(July):748–51.
5. The National Institute of Mental Health (NIMH). Research Domain Criteria Initiative (RDoC) [Internet]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/positive-valence-systems>
6. Gottesman II, FRCPsych Todd Gould HD. Reviews and Overviews The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. Vol. 160, Am J Psychiatry. 2003.
7. Guglielmo R, Miskowiak KW, Hasler G. Evaluating endophenotypes for bipolar disorder. Vol. 9, International Journal of Bipolar Disorders. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
8. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord. 2009;113(1–2):1–20.
9. D J, T S. Dextroamphetamine-induced arousal in human subjects as a model for mania. Psychol Med. 1986;16(2):323–9.
10. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. Neuropsychopharmacology. 2004 Oct;29(10):1765–81.
11. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward Constructing an Endophenotype Strategy for Bipolar Disorders. Vol. 60, Biological Psychiatry. 2006. p. 93–105.
12. Alloy LB, Olin T, Freed RD, Nusslock R. Role of Reward Sensitivity and Processing in Major Depressive and Bipolar Spectrum Disorders. Sep 1, 2016 p. 600–21.
13. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward:

- “liking”, “wanting”, and learning. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Feb;9(1):65–73.
14. Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH. Worth the “EEfRT”? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*. 2009 Aug 12;4(8):1–9.
 15. Reddy LF, Horan WP, Barch DM, Buchanan RW, Dunayevich E, Gold JM, et al. Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia: Part 1—Psychometric Characteristics of 5 Paradigms. *Schizophr Bull*. 2015 Sep 1;41(5):1045–54.
 16. Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH. Effort-based decision-making in major depressive disorder: A translational model of motivational anhedonia. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(3):553–8.
 17. Hidiroğlu C, Demirci Esen Ö, Tunca Z, Neslihan Gârz 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*. 2013;19(4):474–82.
 18. Wessa M, Kollmann B, Linke J, Schönfelder S, Kanske P. Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations. *J Affect Disord*. 2015 Jun 1;178:18–24.
 19. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci*. 2003 Sep 1;26(9):507–13.
 20. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 14.baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 261–334 p.
 21. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11. baskı. Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. 347–386 p.
 22. Baldessarini RJ, Pérez J, Salvatore P, Trede K, Maggini C. History of Bipolar Manic-Depressive Disorder. *Bipolar B*. 2015 Aug 28;3–20.
 23. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001 Dec 1;67(1–3):3–19.
 24. Mason BL, Sherwood Brown E, Croarkin PE. Historical underpinnings of bipolar disorder diagnostic criteria. Vol. 6, Behavioral Sciences. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2016.
 25. American Psychiatric Association. DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (1st ed.). Washington, DC; 1952.
 26. American Psychiatric Association. DSM: Diagnostic and statistical manual of

mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC; 1994.

27. K ro lu E. Amerikan Psikiyatri Birli i. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Hekimler Yayın Birli i; 2013.
28. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1561–72.
29. Nowrouzi B, McIntyre RS, Macqueen G, Kennedy SH, Kennedy JL, Ravindran A, et al. Admixture analysis of age at onset in first episode bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;201:88–94.
30. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1032–9.
31. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841–56.
32. ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision-(ICD-10), World Health Organization. 2015.
33. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543–52.
34. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, F rmo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37(2):155–61.
35. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;134(1–3):1–13.
36. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251–69.
37. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011 Oct;133(3):443–9.
38. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Vol. 68, *Arch Gen Psychiatry*. 2011.
39. BJ S, VA S. Sadock & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.

40. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005 Oct;7(5):465–70.
41. Altınbaş K, editor. *Duygudurum Bozuklukları Tanı ve Tedavisi*. 2. baskı. Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş.; 2021.
42. Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder - The state of the art for 2021. *Psychiatr Pol*. 2021;55(3):481–96.
43. Craddock N, Sklar P. Bipolar Disorder 1 - Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654–62.
44. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2020 Jan 6;25(3):544–59.
45. Fabbri C. The Role of Genetics in Bipolar Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2021;48:41–60.
46. Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2014 May 1;171(5):557–63.
47. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct 1;170(10):1178–85.
48. Jaworska-Andrzejewska P, Rybakowski J. Negative experiences in childhood and the development and course of bipolar disorder. *Psychiatr Pol*. 2016;50(5):989–1000.
49. Jaworska-Andrzejewska P, Rybakowski JK. Childhood adversity and clinical features of bipolar mood disorder. *Arch Psychiatry Psychother*. 2018;20(2):13–9.
50. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):163–72.
51. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. The prevalence and effect of life events in 222 bipolar I and II patients: a prospective, naturalistic 4 year follow-up study. *J Affect Disord*. 2015 Jan 1;170:166–71.
52. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Sep 1;73(9):526–40.
53. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest*. 2009 Apr 1;119(4):726–36.

54. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig.* 2010 Dec;7(4):243–50.
55. Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, Scaini G, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Rev Bras Psiquiatr.* 2020 Sep 1;42(5):536–51.
56. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan 1;16(1):22–34.
57. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry.* 2015 Mar 1;72(3):268–75.
58. Giridharan V V., Sayana P, Pinjari OF, Ahmad N, da Rosa MI, Quevedo J, et al. Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2020 Jan 1;25(1):94–113.
59. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Jan 1;63:327–42.
60. Grunze A, Meisenzahl E, Grunze H. [Neuroimaging of bipolar disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2013 May 16;81 Suppl 1(S 01):17–21.
61. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:165–81.
62. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo G De, et al. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry.* 2017 Apr 1;62(4):247.
63. Altamura AC, Dell’Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Aug;260(5):385–91.
64. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2018 Mar 8;4.
65. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The lancet Psychiatry.* 2016 Feb 1;3(2):171–8.
66. Oldis M, Murray G, Macneil CA, Hasty MK, Daglas R, Berk M, et al. Trajectory and predictors of quality of life in first episode psychotic mania. *J Affect Disord.* 2016 May 1;195:148–55.

67. Macneil CA, Hasty MK, Berk M, Henry L, Evans M, Redlich C, et al. Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention. *Early Interv Psychiatry*. 2011 May;5(2):100–7.
68. Williams LJ, Pasco JA, Jacka FN, Henry MJ, Dodd S, Nicholson GC, et al. Bipolar disorder and adiposity: a study using whole body dual energy X-ray absorptiometry scans. *Acta Neuropsychiatr*. 2011;23(5):219–23.
69. Bortolato B, Berk M, Maes M, McIntyre R.S. McIntyre RS, Carvalho AF. Fibromyalgia and Bipolar Disorder: Emerging Epidemiological Associations and Shared Pathophysiology. *Curr Mol Med*. 2016 Jan 27;16(2):119–36.
70. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun 1;16(2):163–80.
71. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*. 2009;60(2):147–56.
72. Dols A, Kupka RW, Van Lammeren A, Beekman AT, Sajatovic M, Stek ML. The prevalence of late-life mania: a review. *Bipolar Disord*. 2014 Mar;16(2):113–8.
73. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 2012 Dec 20;143(1–3):16–26.
74. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. 2015 Feb 1;17(1):1–16.
75. Hirschfeld RMA, Vornik LA. Recognition and Diagnosis of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004 Nov 15;65(suppl 15):17020.
76. Michalak EE, Murray G, Young AH, Lam RW. Burden of bipolar depression: impact of disorder and medications on quality of life. *CNS Drugs*. 2008;22(5):389–406.
77. Vieta E, Sánchez-Moreno J, Lahuerta J, Zaragoza S. Subsyndromal depressive symptoms in patients with bipolar and unipolar disorder during clinical remission. *J Affect Disord*. 2008 Apr;107(1–3):169–74.
78. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2016 Oct 1;15(3):288.

79. Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Sep;128(3):179–93.
80. Träger C, Decker L, Währens EE, Knorr U, Miskowiak K, Vinberg M. Influences of patient informed cognitive complaints on activities of daily living in patients with bipolar disorder. An exploratory cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2017 Mar 1;249:268–74.
81. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, et al. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand*. 2013 May;127(5):403–11.
82. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67(1–3):45–59.
83. Inder ML, Crowe MT, Moor S, Luty SE, Carter JD, Joyce PR. “I actually don’t know who I am”: the impact of bipolar disorder on the development of self. *Psychiatry*. 2008;71(2):123–33.
84. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007 Feb;9(1–2):103–13.
85. Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, Kessing L V., Miskowiak KW. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: Associations with functional abilities. *J Affect Disord*. 2016 Nov 15;205:378–86.
86. Solé B, Jiménez E, Torrent C, del Mar Bonnin C, Torres I, Reinares M, et al. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord*. 2016 May 1;18(3):288–99.
87. Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(3):217–29.
88. McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II. P. McGuffin, M.J. Owen and I. I. Gottesman (eds): *Psychiatric Genetics and Genomics*. Genes, Brain Behav. 2004 Jun 1;3(3):186–186.
89. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:409–32.
90. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet*. 2001 Mar 1;17(3):142–6.

91. Glazier AM, Nadeau JH, Aitman TJ. Finding genes that underlie complex traits. *Science*. 2002 Dec 20;298(5602):2345–9.
92. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2–3):106–12.
93. Duffy A, Grof P. Psychiatric diagnoses in the context of genetic studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(6):270–5.
94. John B, Lewis KR. Chromosome variability and geographic distribution in insects. *Science*. 1966;152(3723):711–21.
95. Kay DWK. Schizophrenia and Genetics. A Twin Study Vantage Point. By I. I. Gottesman and J. Shields New York and London: Academic Pp. 433. 1972. Price £9.75. *Br J Psychiatry*. 1974 Feb;124(579):214–5.
96. Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1973;122(566):15–30.
97. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav*. 2006 Mar;5(2):113–9.
98. Glahn DC, Curran JE, Winkler AM, Carless MA, Kent JW, Charlesworth JC, et al. High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. *Biol Psychiatry*. 2012 Jan 1;71(1):6–14.
99. Leboyer M, Bellivier F, Jouvent R, Nosten-Bertrand M, Mallet J, Pauls D. Psychiatric genetics: Search for phenotypes. *Trends Neurosci*. 1998 Mar 1;21(3):102–5.
100. Glahn DC, Knowles EEM, McKay DR, Sprooten E, Raventós H, Blangero J, et al. Arguments for the sake of endophenotypes: Examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165(2):122–30.
101. Miller GA, Rockstroh B. Endophenotypes in psychopathology research: where do we stand? *Annu Rev Clin Psychol*. 2013 Mar;9:177–213.
102. Cuthbert BN, Insel TR. Toward New Approaches to Psychotic Disorders: The NIMH Research Domain Criteria Project. *Schizophr Bull*. 2010 Nov;36(6):1061.
103. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748–51.
104. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1174–9.

105. Adam D. Mental health: On the spectrum. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):416–8.
106. DePaulo JR. Genetics of bipolar disorder: where do we stand? *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):595–7.
107. Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: Methods and power analysis. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul 1;73(1):17–33.
108. McQueen MB, Devlin B, Faraone S V., Nimgaonkar VL, Sklar P, Smoller JW, et al. Combined Analysis from Eleven Linkage Studies of Bipolar Disorder Provides Strong Evidence of Susceptibility Loci on Chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet*. 2005;77(4):582.
109. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998 Sep 1;50(2–3):143–51.
110. Lewis M. Putting mind over matter: rethinking current strategies for unmasking the genetics of mental illness. *Clin Genet*. 2004 Aug 20;66(3):177–177.
111. Maziade M, Roy MA, Chagnon YC, Cliche D, Fournier JP, Montgrain N, et al. Shared and specific susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a dense genome scan in Eastern Quebec families. *Mol Psychiatry*. 2005 May;10(5):486–99.
112. Dreher JC, Tremblay L. Handbook of Reward and Decision Making. *Handb Reward Decis Mak*. 2009;
113. Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA, Kennedy SH. Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jun 1;65:21–35.
114. Simpson EH, Balsam PD. The Behavioral Neuroscience of Motivation: An Overview of Concepts, Measures, and Translational Applications. *Curr Top Behav Neurosci*. 2016 Jun 1;27:1–12.
115. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*. 2003;54:25–53.
116. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*. 1998 Dec;28(3):309–69.
117. Berridge KC, Venier IL, Robinson TE. Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci*. 1989;103(1):36–45.
118. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Apr;191(3):391–431.

119. Correa M, Carlson BB, Wisniecki A, Salamone JD. Nucleus accumbens dopamine and work requirements on interval schedules. *Behav Brain Res.* 2002 Dec 2;137(1–2):179–87.
120. Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Apr;191(3):461–82.
121. Worden LT, Shahriari M, Farrar AM, Sink KS, Hockemeyer J, Müller CE, et al. The adenosine A2A antagonist MSX-3 reverses the effort-related effects of dopamine blockade: differential interaction with D1 and D2 family antagonists. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Apr;203(3):489.
122. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Jan;35(1):4–26.
123. Kringelbach ML, Berridge KC. Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn Sci.* 2009 Nov;13(11):479.
124. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(3):199–207.
125. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):272–83.
126. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron.* 2002 Oct 10;36(2):241–63.
127. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science.* 2003 Mar 21;299(5614):1898–902.
128. Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM, Phillips PEM, Rushworth MFS. Weighing up the benefits of work: behavioral and neural analyses of effort-related decision making. *Neural Netw.* 2006 Oct;19(8):1302–14.
129. St. Onge JR, Floresco SB. Dopaminergic Modulation of Risk-Based Decision Making. *Neuropsychopharmacol* 2009 343. 2008 Jul 30;34(3):681–97.
130. Wang Y yu, Ge MH, Zhu GH, Jiang NZ, Wang G zhen, Lv S xin, et al. Emotion-behavior decoupling in individuals with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *J Abnorm Psychol.* 2020;129(4).
131. Treadway MT, Zald DH. Parsing Anhedonia: Translational Models of Reward-Processing Deficits in Psychopathology. *Curr Dir Psychol Sci.* 2013 Jun 1;22(3):244–9.
132. Hartmann MN, Hager OM, Reimann A V., Chumbley JR, Kirschner M, Seifritz E, et al. Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophr*

Bull. 2015 Mar 1;41(2):503–12.

133. Wang Y yu, Wang Y, Huang J, Sun X he, Wang X zhen, Zhang S xian, et al. Shared and distinct reward neural mechanisms among patients with schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder: an effort-based functional imaging study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;
134. Urošević S, Abramson LY, Alloy LB, Nusslock R, Harmon-Jones E, Bender R, et al. Increased rates of events that activate or deactivate the Behavioral Approach System, but not events related to goal attainment, in bipolar spectrum disorders. *J Abnorm Psychol*. 2010;119(3):610.
135. Urošević SA, Halverson T, Youngstrom EA, Luciana M. Probabilistic reinforcement learning abnormalities and their correlates in adolescent bipolar disorders. In: *Journal of Abnormal Psychology*. American Psychological Association Inc.; 2018. p. 807–17.
136. Alloy LB, Urošević S, Abramson LY, Jager-Hyman S, Nusslock R, Whitehouse WG, et al. Progression along the bipolar spectrum: a longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum conditions to bipolar I and II disorders. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(1):16–27.
137. Duffy A, Carlson GA. How does a Developmental Perspective inform us about the early Natural History of Bipolar Disorder? *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(1):6.
138. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1265–70.
139. Leopold K, Ritter P, Correll CU, Marx C, Özgürdal S, Juckel G, et al. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord*. 2012;136(3):1000–10.
140. Hamlat EJ, O’Garro-Moore JK, Alloy LB, Nusslock R. Assessment and Treatment of Bipolar Spectrum Disorders in Emerging Adulthood: Applying the Behavioral Approach System Hypersensitivity Model. *Cogn Behav Pract*. 2016 Aug 1;23(3):289.
141. Alloy LB, Abramson LY. The Role of the Behavioral Approach System (BAS) in Bipolar Spectrum Disorders. *Curr Dir Psychol Sci*. 2010;19(3):189–94.
142. Depue RA, Iacono WG. Neurobehavioral aspects of affective disorders. *Annu Rev Psychol*. 1989;40:457–92.
143. Urošević S, Abramson LY, Harmon-Jones E, Alloy LB. Dysregulation of the Behavioral Approach System (BAS) in Bipolar Spectrum Disorders: Review of Theory and Evidence. *Clin Psychol Rev*. 2008 Oct;28(7):1188.

144. Alloy LB, Nusslock R, Boland EM. The development and course of bipolar spectrum disorders: An integrated reward and circadian rhythm dysregulation model. *Annu Rev Clin Psychol*. 2015 Mar 1;11:213–50.
145. Carver CS. Negative affects deriving from the behavioral approach system. *Emotion*. 2004 Mar;4(1):3–22.
146. Harmon-Jones E, Sigelman J. State anger and prefrontal brain activity: Evidence that insult-related relative left-prefrontal activation is associated with experienced anger and aggression. *J Pers Soc Psychol*. 2001;80(5):797–803.
147. Mah L, Zarate CA, Singh J, Duan YF, Luckenbaugh DA, Manji HK, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biol Psychiatry*. 2007 Mar 15;61(6):765–75.
148. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, De Asis J, White T, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry*. 2000 Dec 1;48(11):1045–52.
149. Nusslock R, Almeida JRC, Forbes EE, Versace A, Frank E, Labarbara EJ, et al. Waiting to win: elevated striatal and orbitofrontal cortical activity during reward anticipation in euthymic bipolar disorder adults. *Bipolar Disord*. 2012 May;14(3):249–60.
150. Macoveanu J, Kjaerstad HL, Chase HW, Frangou S, Knudsen GM, Vinberg M, et al. Abnormal prefrontal cortex processing of reward prediction errors in recently diagnosed patients with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Bipolar Disord*. 2020 Dec 1;22(8):849–59.
151. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2001;21(16).
152. Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*. 2003 Feb 1;18(2):263–72.
153. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Oct;61(10):974–84.
154. Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*. 2001 Jan 15;49(2):81–96.
155. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with

- increases in brain dopamine and occupancy of D2 receptors. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme J-MA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;291(1):409–15.
156. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001 Apr 1;11(2):240–9.
157. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse.* 2003 Sep 15;49(4):226–31.
158. Cox SML, Benkelfat C, Dagher A, Delaney JS, Durand F, McKenzie SA, et al. Striatal dopamine responses to intranasal cocaine self-administration in humans. *Biol Psychiatry.* 2009 May 15;65(10):846–50.
159. Tremblay LK, Naranjo CA, Cardenas L, Herrmann N, Busto UE. Probing brain reward system function in major depressive disorder: altered response to dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):409–16.
160. Culbreth AJ, Moran EK, Barch DM. Effort-cost decision-making in psychosis and depression: could a similar behavioral deficit arise from disparate psychological and neural mechanisms? *Psychol Med.* 2018 Apr 1;48(6):889–904.
161. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009 May 1;11(3):280–8.
162. Yang X, Huang J, Harrison P, Roser ME, Tian K, Wang D, et al. Motivational differences in unipolar and bipolar depression, manic bipolar, acute and stable phase schizophrenia. *J Affect Disord.* 2021 Mar 15;283:254–61.
163. Fletcher K, Parker G, Manicavasagar V. Behavioral Activation System (BAS) differences in bipolar I and II disorder. *J Affect Disord.* 2013;151(1):121–8.
164. Zou YM, Ni K, Wang YY, Yu EQ, Lui SSY, Zhou FC, et al. Effort–cost computation in a transdiagnostic psychiatric sample: Differences among patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PsyCh J.* 2020 Apr 1;9(2):210–22.
165. First MB, Williams JB., Karg RS, Spitzer RL. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV). 2016;94.
166. Elbir M, Topbaş ÖA, Bayad S, Tuğba Kocabaş OZTŞÇOÖFAÖA. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatr Derg.* 2019;30(1):51–6.

167. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb 1;23(1):56–62.
168. AKDEMİR A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKÇAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg*. 1996;4(4):251–9.
169. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(11):429–35.
170. Karadağ F, Timuçin ORAL E, Aran YALÇIN F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği.
171. Salamone JD, Cousins MS, McCullough LD, Carriero DL, Berkowitz RJ. Nucleus accumbens dopamine release increases during instrumental lever pressing for food but not free food consumption. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994;49(1):25–31.
172. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol*. 2014;123(2):387–97.
173. Floresco SB, Tse MTL, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jul;33(8):1966–79.
174. Alloy LB, Bender RE, Whitehouse WG, Wagner CA, Liu RT, Grant DA, et al. High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: a prospective behavioral high-risk design. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(2):339–51.
175. Hershenberg R, Satterthwaite TD, Daldal A, Katchmar N, Moore TM, Kable JW, et al. Diminished effort on a progressive ratio task in both unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2016 May 15;196:97–100.
176. Alloy LB, Abramson LY, Walshaw PD, Cogswell A, Grandin LD, Hughes ME, et al. Behavioral Approach System and Behavioral Inhibition System sensitivities and bipolar spectrum disorders: prospective prediction of bipolar mood episodes. *Bipolar Disord*. 2008 Mar;10(2):310–22.
177. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord*. 2012 Sep;140(1):82–91.

10. EKLER

EK-1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:

Ad soyad:

Yaş:

Cinsiyet: 0. Kadın 1. Erkek

Eğitim yılı:

Medeni durum: 0. bekar 1. evli 2. Boşanmış 3. dul

Mesleki durum:

- 0. Çalışıyor
- 1. Çalışmıyor
- 2. Emekli

Hastalık başlangıç yaşı:

Manik atak sayısı:	Depresif atak sayısı:
Karma atak sayısı:	Psikotik atak sayısı:

Manide yatış sayısı:	Depresyonda yatış sayısı:
----------------------	---------------------------

HAM-D:	YMRS:
--------	-------

Lityum: 0. Kullanıyor 1. Kullanmıyor

Duygudurum düzenleyici: 0. Kullanıyor 1. Kullanmıyor

Antipsikotik: 0. Kullanıyor 1. Kullanmıyor

Antidepresan: 0. Kullanıyor 1. Kullanmıyor

Özkıym girişimi sayısı:

Ailede BPB öyküsü: 0. Var 1. Yok

Ailede ruhsal hastalık: 0. Var 1. Yok Varsa hangisi:

Aktif sigara kullanımı: 0. Var 1. Yok

Mevcut tedavi:

Hastalık öyküsü:

EK-2: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMRS)

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılınan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5) İritabilite

0. Yok

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

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

8) Düşünce içeriği

0. Normal

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-3: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR -GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		*****

EK-4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Retrospektif Çalışmalarda Doldurulmayacak*)

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Adı: Bipolar Bozuklukta Endofenotipik Belirteç Adayı Olarak Ödül Sistemi Bozukluklarının İncelenmesi

Araştırmanın İçeriği: Bipolar bozukluk hastaları, etkilenmemiş kardeşler ve kontrol grubunda ödül sistemi bozukluklarının karşılaştırılması

Araştırmanın Amacı: Bipolar bozukluk hastalarında ödül sisteminde bozuklukların endofenotipik bir belirteç olabileceği hipotezi ile bipolar bozukluk hastaları, etkilenmemiş kardeşleri ve sağlıklı kontrollerde ödül sistemini değerlendirmeyi amaçladık.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 9 ay

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 90

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi:

(Araştırmada gönüllüye uygulanacak yöntemler ve tedaviler / (varsa invaziv girişimler) hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)

Kişiler psikiyatrist tarafından psikiyatrik değerlendirmeden geçecek ve klinisyenin dolduracağı bazı ölçekler gönüllüye uygulanacaktır, devamında gönüllü kişi bilgisayar üzerinden iki testi kendisi uygulayacaktır.

2.ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar genel psikiyatrik değerlendirmeden geçmiş olmanızdır.

3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Fiziksel hiçbir girişim içermeyen çalışmamız sürecinde testleri uygularken dikkatinizi toplamamız gerekeceğinden yorgunluk hissedebilirsiniz.

4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Bu araştırma hastalıkla ilgili aydınlatılmamış bazı süreçlere ışık tutabilir ve araştırmanın sonuçları başka insanların yararına kullanılabilir.

5.GEBELİK Aşağıdaki yazının bold karakter ile yazılmaması gerekiyor

Gebelikle ilgili risk faktörü çalışmamızda bulunmamaktadır.

**6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER
KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME**

Araştırmamızda herhangi bir girişim veya tedavi uygulanmayacaktır.

7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Gereken değerlendirme sorularını yanıtlamamanız veya testleri tamamlamamanız durumunda araştırma dışı bırakılırsınız.

8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

**9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME
YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size ödeme yapılmayacaktır.

10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Uzm. Dr. Serhan Işıkli
1.Telefon: xxxx xxx xxxx

Dr. Şule Tamer
2.Telefon: xxxx xxx xxxx

11.ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Çalışmada öngörülen bir zarar bulunmamaktadır. Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği bana bildirildi.

**12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME
HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:**

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta

olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13.GİZLİLİK:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14.ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih: