

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARINDA ADENOSİN
DEAMİNAZ VE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNİN
PSİKOLOJİK DAYANIKLILIK İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Serra SARI

TRABZON - 2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARINDA ADENOSİN
DEAMİNAZ VE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNİN
PSİKOLOJİK DAYANIKLILIK İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Serra SARI

Tez Danışmanı: Öğretim Üyesi Dr. Aykut KARAHAN

TRABZON - 2024

ÖNSÖZ

Tüm eğitimim boyunca verdiği destek ve paylaştığı bilgi birikiminin yanı sıra önerileri ve yardımları ile bu çalışmanın tamamlanmasında büyük emeği olan, sabrı ve olumlu tavırlarıyla beni cesaretlendiren tez danışmanım Dr. Öğrt. Üyesi Aykut KARAHAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitime ve hekimlik kimliğime çok kıymetli katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Evrim ÖZKORUMAK KARAGÜZEL, Doç.Dr. Filiz CİVİL ARSLAN ve Prof. Dr. Demet SAĞLAM AYKUT'a,

Rotasyonlarım boyunca deneyimleri ve içtenlikleriyle asistanlık eğitime katkılarını esirgemeyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı anabilim dalından hocalarım Doç. Dr. Çilem BİLGİNER ve Doç. Dr. Bahadır TURAN'a, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalından hocalarım Doç. Dr. Burak KULAKSIZOĞLU ve Doç. Dr. Ali ERDOĞAN'a,

Çalışma ortamına bir ev ortamı sıcaklığı getiren, zor zamanlarda destek olan, her zaman varlıkları ile güven veren, dostluklarının mesafeleri tanımadan devam edeceğine emin olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,
Tüm KTÜ Psikiyatri çalışanlarına,

Hayatımın her anında özlemini duyduğum, yanımda olamasa da bana en zorlu günlerimde bile varlığı ve anıları ile güç veren, şimdiye kadar başardığım her şeyde en büyük emeğe sahip canım annem Emine SARI'ya,

Desteği ile her zaman yanımda olan babam Mehmet Serdar SARI'ya,

Farklı bakış açısıyla beni her zaman farklı noktalara götüren, zor zamanlarda vazgeçmememi sağlayan kardeşim Taylan SARI'ya,

Her zaman bir amacım olmasını sağlayan, hayatımı anlamlandıran, en kötü günlerimde desteği ile ayağa kalkabildiğim, teknolojik bilgileri sayesinde bu çalışmayı bitirmemi sağlayan, hayattaki en büyük şansım, Enes ÇANKIRI'ya,

Her gün eve gelme motivasyonu veren, koşulsuz sevginin ne demek olduğunu bana öğreten Simba'ya teşekkürlerimi sunarım.

SERRA SARI

Trabzon , 2024



ÖZET

AMAÇ: Strese verilen fizyolojik ve psikolojik tepkiler değişkenlik gösterir ve bu farklılıklar psikolojik dayanıklılıkla ilişkilidir. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda dayanıklılığın koruyucu etmen olarak önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Adenozin bir nöromodulator olarak diğer reseptör sistemleriyle çok fazla etkileşim içindedir ve adenozin sistem fonksiyonunun bipolar bozuklukta bozulmuş olduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda psikolojik dayanıklılık ile adenozin sistemi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, bipolar duygulanım bozukluğu tanılı hastalarda pürinerjik sistem fonksiyon bozukluğunun varlığını ve bu bozukluğun psikolojik dayanıklılık ile ilişkisini araştırmaktır. ADA (adenozin deaminaz) ve serum ürik asit düzeylerinin psikolojik dayanıklılık, tedavi yanıtı, işlevsellik, 6 aylık yapılan takip süresince remisyonunda kalma, intihar düşüncesi ve dürtüsellik ile ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Ağustos 2023 – Kasım 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran, DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk tanısı alan 55 katılımcı ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş, duygudurum bozukluğu veya psikotik bozukluk tanısı olmayan, 55 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ve Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS), Young- Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ), Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 kısa formu (BDÖ-11), Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) olmak üzere 7 ölçek uygulanmış ve kan örnekleri alınmıştır. Çalışma 6 aylık bir takip

alışması olarak tasarlanmış olup Bipolar Bozukluk hasta grubu 6 aylık süre boyunca, 3 ayda bir olacak şekilde değerdendirilmiş ve ölçekler ve biyokimyasal tetkikler uygulanmıştır. Kontrol grubuna bu testler yalnızca ilk muayene aşamasında uygulanmıştır.

BULGULAR: Başlangıç muayenesinde bipolar bozukluk hasta grubunda, sağıklı kontrollere göre daha düşük YİDÖ puanları saptanırken daha yüksek HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11, BİDÖ puanları bulunmuştur. YİDÖ puanları arttıkça HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11 ve BİDÖ ölçek puanları azalmakta iken BBİÖ ölçek puanları artmıştır. 3 ve 6 aylık takipte YİDÖ puanı artış gösteren hastaların HAM-D, MADRS, YMDÖ ve BDÖ-11 ölçek puanlarının aynı oranda azalma saptanmıştır. Çalışmanın başlangıcında daha yüksek YİDÖ ölçek puanlarına sahip hastalarda, 3 aylık takip sonunda, MADRS ve HAM-D depresyon ölçek puanlarında azalma, BDÖ-11 puanı ile değerdendirilen dürtüsellikte düşüş ve BBİÖ puanı ile değerdendirilen işlevsellikte artış daha fazla olmuştur.

Bipolar bozukluk hasta grubunda tüm hastalar dahil edildiğinde, sağıklı kontrol grubuna göre ADA ve ürik asit seviyeleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Ürik asit seviyeleri arttıkça depresyon ölçek puanları azalmakta, işlevsellik ölçek puanı artmaktadır. ADA düzeyinin yüksek seyretmesi depresyon ölçek puanlarında ve intihar düşüncelerinde azalma ile ilişkili saptanmıştır.

Başlangıç muayenesinde “depresyon var” olarak değerdendirilen hastaların ürik asit düzeyleri daha düşük iken iyileşen hastalarda ürik asit seviyeleri yükselmiştir. ADA düzeyinin sadece başlangıç kontrolü ile 6. ay kontrolü arasında iyileşmeye giden hasta grubunda daha yüksek olduğu görölmektedir. Bipolar bozukluk hasta grubunda ilk muayenede depresyon olarak değerdendirilen hastalarda ADA düzeyi daha yüksek olan hastaların

remisyona girdiği ve çalışma sonunda remisyona giren hastalarda ADA düzeylerinin düştüğü görülmüştür.

SONUÇLAR: Bulgularımız bipolar bozukluk hasta grubunda dayanıklılık düzeyinin düşük olduğu ve adenozin sistem disfonksiyonunun varlığını kanıtlar niteliktedir. Ancak dayanıklılık ile adenozin sistemi elemanlarından ürik asit ve ADA arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Dayanıklılık, depresyon ve mani semptomları açısından koruyucu bulunmuştur. Dayanıklılığı daha yüksek olan hastalarda daha az dürtüsellik ve intihar düşüncesi saptanmış olup işlevsellik daha yüksektir. Dayanıklılık değişimine göre dayanıklılığı 6 aylık takipte daha yüksek artış gösteren hastalarda depresyon ve mani semptomları daha çok gerilemiş ve dürtüsellik daha fazla azalırken işlevsellik daha fazla artış göstermiştir. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda psikofarmakolojik tedavilere ek olarak dayanıklılığı yükseltmeye yönelik müdahalelerin depresyon ve mani semptomları, dürtüsellik ve azalmış işlevsellik açısından fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Ürik asitin düşük olması depresif dönemleri tetiklerken yüksek olması artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili görünmektedir. ADA düzeyleri ise bipolar depresyon hastaları için prognoz göstergesi olmuş ve ADA düzeyi daha yüksek olan hastalarda 6 aylık sürede tedavi yanıtı daha iyi olmuştur. ADA düzeylerinin bipolar bozukluk hasta grubunda tedaviye yanıt açısından bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, psikolojik dayanıklılık, adenozin deaminaz, ürik asit, işlevsellik, dürtüsellik, biyobelirteç

SUMMARY

OBJECTIVE: The physiological and psychological responses to stress vary and these differences are associated with psychological resilience. Resilience is thought to play a significant protective role in patients diagnosed with bipolar disorder. Adenosine interacts with many other receptor systems as a neuromodulator, and previous studies have shown that adenosine system function is impaired in bipolar disorder. To the best of our knowledge, there is no study has examined the relationship between psychological resilience and the adenosine system in patients with bipolar disorder. The objective of this study is to investigate the presence of purinergic system dysfunction and explore the relationship of this dysfunction with psychological resilience in patients with bipolar affective disorder. Relationship of ADA (adenosine deaminase) and serum uric acid levels with psychological resilience, treatment response, functionality, remaining in remission during the 6-month follow-up, suicidal ideation and impulsivity are aimed to be investigated.

MATERIALS AND METHODS: This study included 55 participants diagnosed with Bipolar Disorder according to DSM-5 criteria and 55 healthy controls matched for age, gender, and educational level. Participants were recruited from the outpatient clinic of the Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, between August 2023 and November 2023. The control group included individuals with no diagnosis of mood or psychotic disorders. All participants were assessed using seven scales: the Resilience Scale for Adults (YİDÖ), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Young Mania Rating Scale (YMDÖ), Bipolar Disorder Functionality Scale (BBİÖ), Barratt Impulsiveness Scale-11 short form (BDÖ-11), Beck Suicide Ideation Scale (BİDÖ) and blood

samples were also collected from all participants. The study is designed as a 6-month follow-up study, Bipolar Disorder patient group underwent reassessments of scales and biochemical tests every three months. For the control group, these tests were conducted only during the initial assessment.

FINDINGS: At the initial assessment, the Bipolar Disorder patient group had lower YİDÖ scores compared to the healthy control group, while their HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11, and BİDÖ scores were higher.

Increase in YİDÖ scores was associated with decreases in HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11, and BİDÖ, and increase in BBIÖ scores.

At the 3-month and 6-month follow-ups, patients with increased YİDÖ scores showed a corresponding decrease in HAM-D, MADRS, YMDÖ, and BDÖ-11 scores. At the start of the study, patients with higher YİDÖ scores experienced a greater decrease in HAM-D and MADRS depression scale scores, a decrease in impulsivity as measured by the BDÖ-11, and an increase in functionality as measured by the BBIÖ at the 3-month follow-up.

In the Bipolar Disorder patient group, when all patients were included, ADA and uric acid levels were higher compared to the healthy control group. As uric acid levels increased, depression scale scores decreased, and functionality scale scores increased. Higher ADA levels were associated with reductions in depression scale scores and fewer suicidal thoughts.

At the initial assessment, patients classified as “depressed” had lower uric acid levels, while those who recovered showed an increase in uric acid levels. ADA levels were higher in patients who showed improvement from the initial assessment to the 6-month follow-up. In the Bipolar Disorder group, patients who were initially classified as depressed and had higher ADA levels were more likely to enter remission. By the end of the study, ADA levels had decreased in patients who entered remission.

CONCLUSIONS: Our findings indicate that resilience levels are low in the bipolar disorder group and also indicate that there is evidence for adenosine system dysfunction. However, no relationship was found between resilience and the adenosine system elements uric acid and ADA.

Resilience has been found to be protective against depressive and manic symptoms. Patients with higher resilience had lower impulsivity and suicidal ideation, and higher functionality. Over a 6-month follow-up, patients with greater increases in resilience showed a greater reduction in depressive and manic symptoms, a significant decrease in impulsivity, and improvement in functionality. In addition to psychopharmacological treatments, interventions aimed at increase resilience in patients with bipolar disorder might be beneficial for reducing depressive and manic symptoms, impulsivity, and improving functionality.

Low uric acid levels seem to trigger depressive episodes, while high levels appear to be associated with an increased inflammatory response. ADA levels have been shown to be a prognostic indicator for bipolar depression patients, with patients with higher ADA levels having a better treatment response over 6 months. This suggests that ADA levels could be used as a biomarker for treatment response in bipolar disorder patients.

Keywords: bipolar disorder, psychological resilience, adenosine deaminase, uric acid, functionality, impulsivity, biomarker

ÖZGEÇMİŞ

11.03.1995 tarihinde Antalya’da doğdu. İlk ve ortaöğrenimini Korkuteli Fatih İlköğretim Okulu’nda tamamladıktan sonra 98.00 ortalama ile mezun oldu. Seviye Belirleme Sınavı’nda elde ettiği başarının ardından lise öğrenimini Antalya Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2013 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladı. 6 yıllık tıp eğitimini 2019 yılında tamamladı. 28 Mayıs 2020 tarihinde Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladı.

e-posta: serrasari7@gmail.com

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA: Adenozin Deaminaz

YİDÖ: Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği

BBİÖ: Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği

MADRS: Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

BİDÖ: Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği

BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Form

APA: American Psychiatric Association

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ICD: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Diseases)

DSM-V: Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı

EKT: Elektrokonvulzif Terapi

RANZCP: The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

WFSBP: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry

BAP: British Association of Psychopharmacology

CANMAT: The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	49
Tablo 2: BB grubundaki Hastaların Cinsiyete Göre Medeni Durumlarının Karşılaştırılması	51
Tablo 3: Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Verileri	52
Tablo 4: Bipolar Bozukluk Hasta Grubundaki Katılımcıların Hastalıkla İlgili Bazı Özellikleri.....	53
Tablo 5: Bipolar Bozukluk (BB) Grubunun Sosyodemografik, Klinik ve Hastalıkla İlişkili Özelliklerine Göre Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) Puanlarının Karşılaştırılması	54
Tablo 6: Bipolar Bozukluk (BB) ve Sağlıklı Kontrol (SK) Grubu Arasında YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11, BİDÖ Puanlarının Karşılaştırılması.....	57
Tablo 7. Bipolar Bozukluk Grubundaki Hastaların 0. Ay ve 6. Ay HAM-D ve MADRS Puanları.....	60
Tablo 8. : Bipolar Bozukluk (BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11, BİDÖ Puanlarının 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) Karşılaştırılması	61
Tablo 9: Bipolar Bozukluk (BB) Grubundaki Hastaların Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği Puanlarının 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) Karşılaştırılması	64
Tablo 10: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 0. Ay (1.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BİİÖ, BDÖ-11 Puanları, ADA ve Ürik Asit Seviyeleri Korelasyonu	67
Tablo 11: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 3. Ay (2.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ,BİİÖ, BDÖ-11 Puanları Korelasyonu.....	69
Tablo 12: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 6. Ay (3.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BİİÖ, BDÖ-11 Puanları Korelasyonu	71
Tablo 13. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-3 Ay), MADRS (0-3 Ay), HAM-D (0-3 Ay), YMDÖ (0-3 Ay), YİDÖ (0.Ay) , YİDÖ (3.Ay) , YİDÖ (6.Ay), BDÖ-11 (0-3 Ay), BİDÖ (0-3 Ay), BİİÖ (0-3 ay) ile Korelasyonu	73
Tablo 14. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-6 Ay), MADRS (0-6 Ay), HAM-D (0-6 Ay), YMDÖ (0-6 Ay), YİDÖ (0.Ay) , YİDÖ (3.Ay) , YİDÖ (6.Ay), BDÖ-11 (0-6 Ay), BİDÖ (0-6 Ay), BİİÖ (0-6 Ay) Korelasyonu	75

Tablo 15: Bipolar Bozukluk (BB) ve Sağlıklı Kontrol (SK) Grubu Arasında ADA ve Ürik Asit Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	78
Tablo 16: Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların ADA ve Ürik Asit Düzeylerinin 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) Değerleri	80
Tablo 17: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 0. Ay (1.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS, YMDÖ, BİDÖ, BİİÖ, BDÖ-11 Puanlarının ADA ve Ürik Asit Seviyeleri ile Korelasyonu	80
Tablo 18. Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 3. Ay (2.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BİİÖ, BDÖ-11 Puanları, ADA ve Ürik Asit Seviyeleri Korelasyonu	81
Tablo 19: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 6. Ay (3.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BİİÖ, BDÖ-11 Puanları, ADA ve Ürik Asit Seviyeleri Korelasyonu	82
Tablo 20. Birinci Kontrolde (0. Ay) HAM-D Puanı <8 Olan ve HAM-D Puanı $\geq$ 8 Olan Bipolar Bozukluk Grubundaki Hastaların ADA ve Ürik Asit Seviyelerinin Karşılaştırılması	83
Tablo 21. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-3 Ay), MADRS (0-3 Ay), HAM-D (0-3 Ay), BDÖ-11 (0-3 ay), BİDÖ (0-3 ay), BİİÖ (0-3 ay) ile Ürik Asit (0-3 Ay) ve ADA (0-3 Ay) Korelasyonu	84
Tablo 22. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-6 Ay), MADRS (0-6 Ay), HAM-D (0-6 Ay), BDÖ-11 (0-6 ay), BİDÖ (0-6 ay), BİİÖ (0-6 ay) ile Ürik Asit (0-6 Ay) ve ADA (0-6 Ay) Korelasyonu	85
Tablo 23. Bipolar Bozukluk (BB) Grubundaki Hastaların 1. Kontrolde ADA, Ürik Asit Düzeyleri ile 0-6 Ay YİDÖ, YMDÖ, BDÖ-11, MADRS, HAM-D, BİİÖ Değişimlerinin Korelasyonu	86
Tablo 24. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Tüm Kontrollerde HAM-D < 8 (Remisyonunda) Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol (0. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması	88
Tablo 25: Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Tüm Kontrollerde HAM-D < 8 (Remisyonunda) Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 3. Kontrol (6. ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması	89
Tablo 26: BB Grubunda 1.Kontrol (0. Ay) HAM-D$\geq$8 ve 3. Kontrol (6. Ay) HAM-D<8 Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol (0. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	90

Tablo 27. Bipolar Bozukluk (BB) Hasta Grubunda 1.Kontrol HAM-D$\geq$8 ve 3. Kontrol HAM-D<8 Olan Hastaların 3. Kontrol ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeyleri ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması	91
Tablo 28: BB Grubunda Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol (0. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması	93
Tablo 29: BB Grubunda Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastaların 3. Kontrol (6. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin, Sağlıklı Kontrol (SK) grubunun Parametreleri ile Karşılaştırılması	94



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
ÖZET	ii
SUMMARY	v
ÖZGEÇMİŞ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. Bipolar Bozukluk	2
1.1.1. Tanım, Tarihçe ve Sınıflama	2
1.1.2. Epidemiyoloji	6
1.1.3 Etiyoloji.....	6
1.1.4. Tanı ve Klinik Görünüm	12
1.1.5. Klinik Seyir ve Prognoz	14
1.1.6. Tedavi	15
1.2 Dayanıklılık	21
1.2.1. Tanım ve Tarihçe	21
1.2.2. İlişkili Etmenler	22
1.2.3. Psikiyatrik Hastalıklarda Dayanıklılık	26
1.2.4. Dayanıklılığın Arttırılmasına Yönelik Yöntemler	30
1.3. Santral Adenozinerjik Sistem	32
1.3.1 Adenozinin Sentezi	32
1.3.2. Adenozin Reseptörleri ve Santral Sinir Sisteminde Fizyolojik Etkileri	32
1.3.3. Adenozinin Yıkımı, Adenozin Deaminaz ve Ürik Asit Biyokimyası	32
1.3.4. Adenozin Deaminaz ve Ürik Asidin Nöropsikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi	35
1.4. Dayanıklılık ve Santral Adenozinerjik Sistem Arasındaki İlişki	40

2. METOT VE YÖNTEM	41
2.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	41
2.1.1. Bipolar Duygulanım Bozukluğu Hasta Grubu için Dahil edilme kriterleri	41
2.1.2. Bipolar Duygulanım Bozukluğu Hasta Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri	42
2.1.3. Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	42
2.1.4. Kontrol grubu için çalışma dışı tutulma kriterleri	42
2.2. Çalışma Dizaynı.....	43
2.3.Etik Kurul Onayı, Finansman ve İzinler	43
2.4.Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	44
2.5.Sosyodemografik Veri Formu ve Olgu Formu	44
2.3.Ölçekler	44
2.3.1.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (415)	44
2.3.2. Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) (418).....	44
2.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (420)	45
2.3.4. Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) (422).....	45
2.3.5. Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) (423)	45
2.3.6. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-Kısa Form (BDÖ-11) (427)	46
2.3.7. Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) (431).....	46
2.4. Biyokimyasal İnceleme	46
2.4.1. Kan Örneklerinin Eldesi.....	47
2.4.2. İnsan Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeylerinin Belirlenmesi	47
2.4.3. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması.....	47
2.4.4. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm	47
2.4.5.Ürik Asit Düzeylerinin Belirlenmesi	48
2.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi.....	48
3. BULGULAR	48

3.1. Sosyodemografik Veriler.....	49
3.2. Klinik Veriler	51
3.3. Hastalık İle İlişkili Veriler	52
3.3.1. Hastalık ile İlgili Tanımlayıcı Veriler	52
3.4. Ölçek Puanları.....	54
3.4.1. Dayanıklılığın Sosyodemografik, Klinik ve Hastalıkla İlişkili Özelliklerle İlişkisi	54
3.4.2. Başlangıç Muayenesinde Bipolar Bozukluk Hasta Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.....	56
3.4.3. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Depresyon Varlığının Belirlenmesi.....	60
3.4.4. Başlangıç, 2. Kontrol ve 3. Kontrol Muayenelerinde Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi	61
3.4.5. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Başlangıç Muayenesinde Ölçek Puanlarının İlişkilerinin Değerlendirilmesi	67
3.4.6. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda 2. Kontrol (3. Ay) Muayenesinde Ölçek Puanlarının İlişkilerinin Değerlendirilmesi	69
3.4.7. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda 3. Kontrol (6. Ay) Muayenesinde Ölçek Puanlarının İlişkilerinin Değerlendirilmesi	71
3.4.8. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Başlangıçta Yapılan Kontrol ile 3. Ay Yapılan 2. Kontrol Arasında Ölçek Değişimlerinin Kendi Aralarında Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	72
3.4.9. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Başlangıçta Yapılan Kontrol ile 6. Ay Yapılan 3. Kontrol Arasında Ölçek Değişimlerinin Kendi Aralarında Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	75
3.5. Biyokimyasal Tetkikler	78
3.5.1. Başlangıç Muayenesinde Bipolar Bozukluk Hasta Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Adenozin Deaminaz (ADA) ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması	78
3.5.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Biyokimyasal Parametrelerin Ölçekler İle İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	79

3.5.3. Çalışma Başlangıcı (0. ay) ile 2. Kontrol (3. ay) Muayenesinde ve çalışma başlangıcı (0. ay) ile 3. kontrol (6. ay) Muayenesinde Ölçek Değişimleri ile ADA ve Ürik Asit Değişimleri Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi.....	84
3.5.4. Ölçek Puan Değişimlerinin Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisinin Saptanması	86
3.5.5. HAM-D Ölçek Puanlarına Göre Tüm Kontrollerde “Remisyonda” Olarak Değerlendirilen Hastaların 0. Ve 6. Ay Parametrelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	87
3.5.6. HAM-D Ölçek Puanlarına Göre 0. Ay Muayenesinde “Depresyon Var” Kategorisinde İken 6. Ay Muayenesinde “Remisyonda” Olan Hastaların 0. Ve 6. Ay Parametrelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	90
3.5.7. HAM-D Ölçek Puanlarına Göre Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastaların 1. Ve 6. Ay Parametrelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması.....	93
4. TARTIŞMA	95
4.1. Sosyodemografik Veriler ve Klinik Veriler	95
4.2. Ölçek Puanları.....	97
4.2.1. Bipolar Bozukluk Hasta grubu ve Sağlıklı Kontrol grubu Karşılaştırması	97
4.2.2. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Dayanıklılığın Sosyodemografik, Klinik ve Hastalıkla İlgili Özelliklerle İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	99
4.2.3. Bipolar Bozukluk Hasta Grubu Ölçek Puanları Açısından 3 Aylık Kontrollerin Değerlendirilmesi	103
4.3. Adenozin Sistemi Parametrelerine Ait Veriler	106
5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları	116
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	116
KAYNAKÇA	122

GİRİŞ

Bipolar bozukluk, manik, hipomanik ve depresif ataklar ile karakterize olan ve bu ataklar arasında hastaların ötimik olduğu karmaşık bir duygudurum bozukluğudur. Yüksek morbidite ve mortalite oranları ile genç insanlar arasındaki yeti yitiminin önemli nedenlerinden biridir. sıklıkla kalıcı semptomlara, psikososyal işlevsellikte, bilişsel fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. Bireysel etkilerinin yanında toplumsal ve ekonomik açıdan da ciddi bir yük oluşturmaktadır. Ağır travmaya maruz kalan bireylerin zorluklara verilen tepkiler çeşitlilik gösterir. Bu çeşitlilikler dayanıklılık kavramını ortaya çıkarmıştır. Dayanıklılık, çeşitli zorluklar, travma, trajedi, aile ve ilişki sorunları, sağlık sorunları, mesleki ve finansal stres etkenleri gibi önemli stres kaynakları karşısında iyi uyum sağlama süreci olarak tanımlanır ve dayanıklılık arttıkça olumsuzluklar ile baş etme becerisinin arttığı bilinmektedir. Bipolar bozukluk seyri sırasında olumsuz yaşam olayları ve stres, akut dönemlerin ortaya çıkmasında ve semptomların tekrarlamasında rol oynayabilmektedir. Hastalığın doğası gereği hem semptomatik hem de ötimik evrede yıkıcı davranışlar ve dürtüsellik nedeniyle travmatik olaylara daha kolay maruz kalmaktadır. Ayrıca dayanıklılık, bipolar bozukluk tanılı hastalarda genel popülasyondan çok daha sık görülen intihar girişimleri açısından koruyucudur. Bu nedenle dayanıklılık hastalığın seyri açısından önemlidir.

Adenozin, santral sinir sisteminde nöronal aktivite üzerinde yaygın etkileri bulunan ve genellikle inhibitör etkiye sahip bir nöromodülatördür. Adenozin Deaminaz, pürin nükleotidlerden olan adenozinin katabolizmasında rol oynayan ve amin gruplarını kopararak geri dönüşümsüz olarak inozine dönüşümünü katalize eden enzimdir. Pürin metabolizmasının son yıkım ürünü ise ürik asittir. Ürik asidin Parkinson hastalığı, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir etkisi vardır ve bu etkinin iyi tanımlanmış antioksidan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte ürik asidin endotel disfonksiyonu, mitokondriyal değişiklikler ve azalmış hücre içi ATP gibi etmenler ile prooksidan etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Nöroproteksiyonda görevli bir ajan olduğu göz önüne alındığında adenozin, hem nöronal hücresel dayanıklılık, hem de psikolojik dayanıklılık açısından etkili olabilir. Strese karşı dayanıklılık, duygudurum bozukluklarının klinik seyri için kritik öneme sahiptir. Dayanıklılık arttıkça semptomlar daha hafif, iyileşme daha hızlı ve klinik gidiş daha iyi olmaktadır. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda pürinerjik sistem disfonksiyonunun varlığı araştırmalara konu olsa

da literatürde ürik asit ve adenzin deaminazın periferik biyobelirteç olarak kullanıldığı az sayıda çalışma mevcuttur.

Literatürde bipolar bozukluk hastalarında Adenzin sistemi ile hastalığın klinik seyri ve dayanıklılık arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın amacı, Bipolar Bozukluk tanıli hastalarda pürinerjik sistem fonksiyonlarının klinik seyir, psikopatoloji şiddeti ve psikolojik dayanıklılık ile ilişkisini araştırmaktır. Bipolar bozukluk tanıli hastalarda 6 aylık takip boyunca psikolojik dayanıklılık, adenzin deaminaz (ADA) ve ürik asit düzeylerinin, işlevsellik, iyileşme, remisyonda kalma, intihar düşüncesi ve dürtüsellik ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız literatürde dayanıklılığın, depresyon ve mani belirti şiddeti, dürtüsellik, işlevsellik, intihar düşüncesi gibi tüm diğer etmenlerle birlikte değerlendirildiği, mani belirtileri ile dayanıklılık ölçek puanları arasındaki ters ilişkiyi gösteren, ADA ve ürik asit düzeylerinin 6 aylık takip süresince remisyonda olma durumuna göre değişimlerini değerlendiren, bipolar bozukluk tanıli hastalarda intihar düşünceleri ile ADA arasında ilişkiyi, yaş ve cinsiyet açısından iyi eşleştirilmiş bir kontrol grubu ile inceleyen ilk çalışma olmuştur.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Bipolar Bozukluk

1.1.1. Tanım, Tarihçe ve Sınıflama

Bipolar bozukluk, manik, hipomanik ve depresif ataklar ile karakterize olan ve bu ataklar arasında hastaların ötimik olduğu karmaşık bir duygudurum bozukluğudur. En az 7 gün süren mani ve tekrarlayan depresyon ataklar Bipolar I bozukluk ve daha kısa süreli, en az 4 gün süren hipomani ve döngüsel depresyonlar Bipolar II bozukluk olarak tanımlanırken klasik tiplerin dışında antidepresanla ilişkili mani, hipomani ve karma dönemleri, uyarıcı kötüye kullanımıyla ortaya çıkan bipolariteyi ve hipertimik mizacın üzerine binen depresyonu içeren geniş bir spektrumdur (1). Yakın zamana kadar genel popülasyonun %1'ini etkilediği düşünülürken son verilere göre spektrum olarak ele alındığında en az %5'e varan daha yüksek bir yaygınlık oranı bildirilmektedir (2). Manik atak, coşkulu, taşkın veya sinirli bir dönem olarak tanımlanır ve hedefe yönelik aktivite ve enerjide artış, özgüven yüksekliği, uyku bozukluğu, düşünce sürecinde bozukluk ve içgörü eksikliği önemli özellikleridir (3). Depresif atak ise bireyin hayatta yaptığı aktivitelerden keyif alamadığı ve sürekli olarak üzgün, karamsar veya aşırı olumsuz duygular deneyimlemekte olduğu bir dönemdir. Bunlara ek

olarak iştahsızlık veya iştah artışı, uykusuzluk veya aşırı uyku, psikomotor ajitasyon veya gerilik, enerji kaybı, değersizlik veya suçluluk duyguları, konsantrasyon bozukluğu veya karar verme yeteneğinin azalması ve tekrarlayan ölüm, intihar düşüncesi veya girişimleri gibi özellikler gösterebilir (4) ve bipolar bozukluğun toplam süresine bakıldığında bireyler manik veya karma dönemlere göre daha uzun süre depresif dönemde kalmaktadır (5, 6) . Bu hastaların yarısından fazlası başlangıçta bir depresif dönemle başvurur ve yanlış tanı alma oranı oldukça yüksektir (7). İlk tanı genellikle geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemini içine alan 15-25 yaş aralığında olur ve kronik seyirlidir (8). Yüksek morbidite ve mortalite oranları ile genç insanlar arasındaki yeti yitiminin önemli nedenlerinden biridir (9) ve sıklıkla kalıcı semptomlara, psikososyal işlevsellikte, bilişsel fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar (10). Bireysel etkilerinin yanında toplumsal ve ekonomik açıdan da ciddi bir yük oluşturmaktadır (11).

Duyguların değişen ifadesinin oluşturduğu kapsayıcı yapı duygudurum olarak bilinir ve bu uzun vadeli yapı zaman içinde, değişik etmenlerin etkisi ile belli derecede dalgalanır. Bu dalgalanmanın uç noktalarını en düşük seviye melankoli ve en yüksek seviye mani olarak bipolar bozuklukla ilişkili iki durum oluşturur (12). Bu iki aşırı ruh hali insanlık tarihinde ilk kez Hipokrat (MÖ 460-337) tarafından sistematik olarak kavramsallaştırılmıştır (13). Ona göre bu iki durum vücuttaki mantık organı olarak görülen safradaki dengesizliğe bağlıdır ve melankoli siyah safranın, mani ise sarı safranın artışının sonucudur (14). Mani ve depresyonun aynı hastalığın parçası olduğu ilk kez MS 1. yüzyılın ünlü Yunan hekimlerinden olan Kapadokyalı Aretaeus tarafından tanımlanmıştır (15). Kapadokyalı Aretaeus, iki hastalığın ardı ardına geldiğini ve ortak kökenleri olabileceğini yazmıştır ancak mani ve melankolinin birbirini izlemesini ayrı bir hastalık olarak görmemiştir (16).

19. yüzyıla kadar mani ve melankoli çok çeşitli psikiyatrik sendromları kapsayan tamamen farklı iki bozukluk olarak kabul edilmiştir. Falret, hem maniye, hem de melankoliyi kapsayan, mani ve melankoli arasında normal giden bir dönemi içeren bir döngü ile karakterize olan, "folie circulaire" adını verdiği hastalığa ilişkin tanımını 1851'de yayınlamıştır (17). Üç yıl sonra çağdaşlarından Jules Baillarger, aynı tabloyu tanımlayan 'folie à double forme' kavramını ortaya atmıştır ve her iki tanım da çağdaş Bipolar Bozukluk tanımlamasının temelini oluşturmaktadır (18). 1882 yılında Kahlbaum ve Hecker, mani ve depresyon dönemlerinin döngüsel olarak birbirini izlediği siklotimi kavramını kullanmıştır (19). Psikiyatrik hastalıkların sınıflanması ile ilgilenen Kraepalin 1895'te Manik-depresif delilik olarak tanımladığı hastalık ile günümüzde şizofreniye karşılık gelen erken bunamanın

(dementia precox) iki ayrı hastalık olduğuna yönelik dikotomik görüşünü ortaya atmıştır ve Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan psikiyatrik bozuklukların tanıs ve istatistiksel el kitabı DSM'nin ilk sürümünden günümüze kadar bu görüş temel alınmaya devam etmektedir (20, 21) . 1952 yılında DSM-I'de "Manik depresif reaksiyon" şeklinde yer alır ve bugünkü tanıma uygun olan mani semptomlarını, ciddi ruh hali değişimlerini ve iyileşme ve tekrarlama eğilimi ayrıntılarıyla yer alır ve manik, depresif ve diğer olarak tipleri tanımlanmıştır (22). DSM-II'de "manik-depresif hastalık" olarak nitelendirilmiş ve Duygulanım Bozuklukları başlığı altında sınıflandırılmıştır (23). DSM-III'te mani ya da depresyon ataklarının tanısı için gerekli semptom kriterleri belirlenmiş, hipomani kavramı ilk olarak tanımlanmış ve kesin tanı için atakların varlığının gerekliliği vurgulanmıştır. Bu baskıdaki bir diğer önemli farklılık, unipolar ve bipolar depresyonun ayrılması ve bunların iki farklı duygudurum bozukluğu türü olduğunun tanımlanmasıdır (24). DSM-IV'te büyük değişiklikler olmamakla birlikte Bipolar bozukluk tanısında Karma atak kavramı gündeme getirilmiştir (25). 2013 yılında yayınlanan DSM-V'te Bipolar ve İlgili Bozukluklar başlığı altında tanımlanmıştır (4). DSM-IV'ten farklı olarak mani/hipomani tanısı koyabilmek için gerekli olan A kriterinde anormal ve sürekli olarak yükselmiş, taşkın veya sinirli bir duygudurum dönemine ek olarak anormal ve sürekli olarak amaca yönelik aktivite veya enerjide artışı içeren bir tanımlama yapılmış ve bu sayede hipomani/mani ve dolayısıyla bipolar bozukluk tanısının özgüllüğünü arttırmak amaçlanmıştır (26, 27) . Son 20 yılda alt tiplendirmeyi dar olarak vurgulayan ve eşik altı tablolar için yetersiz kalan DSM tanı kriterlerinin genişletilmesine yönelik bir yaklaşım sunulmuştur ve DSM sınıflamasına göre tam tanı konamayan popülasyonu da içine alan Bipolar spektrum tanımlaması kullanılmıştır. Bu tanımlamada Bipolar I ve Bipolar II bozukluğa ek olarak antidepresan tedavisi altında tekrarlayan depresyonun hipomaniye dönüşmesini Bipolar III ve hipertimik mizacın üzerine binen majör depresyonları Bipolar IV olarak tanımlamaktadır (28) . Son dönemde yapılan çalışmalarda Bipolar bozuklukta klasik sınıflamaların kullanımının tanıda ve erken müdahalede gecikmeye neden olabileceği sonucuna varılmış olsa da (29) DSM-V tanı kriterleri günümüzde geçerliliğini sürdürmektedir.

Psikiyatrik hastalıkların tanı ve sınıflandırılmasında iki farklı sınıflama sistemi kullanılmaktadır: DSM (4) ve ICD (30).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM), Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) psikiyatri için standart referansıdır ve 450'den fazla ruhsal bozukluk tanımını içerir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan Hastalıkların Uluslararası

Sınıflandırılması (ICD), tüm tıbbi hastalıkları sınıflandırmak için kullanılan uluslararası standart sistemdir.

DSM'nin son sürümü olan, 2013 yılında yayınlanan DSM-V'te Bipolar ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında Bipolar I bozukluk (Bipolar I disorder), Bipolar II bozukluk, Siklotimik bozukluk, Madde / ilaç kaynaklı Bipolar ve ilgili bozukluk, başka bir tıbbi duruma bağlı bipolar ve buna bağlı bozukluk, diğer bipolar ve bunlarla ilgili bozukluk ve tanımlanmamış bipolar ve bunlarla ilgili bozukluk yer almaktadır. Ayrıca hastalık dönemleri olarak depresyon, mani ve hipomani dönemleri ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bipolar I bozukluk, en az bir mani döneminin varlığı ile tanıılırken Bipolar II bozuklukta en az bir hipomani ve bir majör depresyon dönemi olmalı ancak tam bir mani yaşanmamalıdır. Siklotimik bozuklukta 2 yıllık sürenin en az yarısında hipomani ve tam bir depresyon dönemi sayılamayacak eşik altı depresyon dönemleri mevcuttur ve kişinin, bir seferinde eşikaltı depresyon ve hipomani dönemlerinin olmadığı, belirtisiz olduğu iki aydan daha uzun bir süre olmamaktadır.

ICD'de ise F31 kodu ile tanımlanır ve F31.0 Bipolar affektif bozukluk, halen hipomanik nöbet, F31.1 Bipolar afektif bozukluk, psikotik semptomsuz manik nöbet, F31.2 Bipolar afektif bozukluk, psikotik semptomlu manik nöbet, F31.3 Bipolar affektif bozukluk, halen hafif veya orta derecede depresif nöbet, F31.4 Bipolar affektif bozukluk, psikotik semptomları olmayan halen ağır depresif nöbet, F31.5 Bipolar affektif bozukluk, psikotik semptomları olan halen ağır depresif nöbet, F31.6 Bipolar affektif bozukluk, halen karma nöbet, F31.7 Bipolar afektif bozukluk, halen remisyonunda, F31.8 Diğer bipolar affektif bozukluklar ve F31.9 Bipolar affektif bozukluk, tanımlanmamış şeklinde tiplerine yer verilmiştir.

Son yıllarda klasik DSM sınıflamasına bağlı kalınması sonucunda Bipolar bozukluk tanısının büyük ölçüde atlanabileceği (31) görüşü benimsenerek Bipolar bozukluğun sadece Bipolar I ve II ile sınırlı kalamayacağı, bunun afektif hipertimik mizaç ile psikotik özellikli mani arasındaki geniş bir yelpazeyi içine almakta olan (32) bir spektrum olduğu, Bipolar spektrumu içerisinde, mani, hipomanilerle giden yineleyici depresyonlar, farmakolojik ajanlar ile ortaya çıkmış hipomani (33), hipertimik ve siklotimik mizaç üzerine eklenen depresyonlar, soygeçmişinde bipolar öyküsü olan yineleyici depresyonlar ya da lityuma yanıt veren döngüsel depresyonlar, aynı zamanda sınırda kişilik bozukluğu olan olguların önemli oranının ve alkol madde kötüye kullanımı olan birçok olgunun da bipolar spektrumunda olması gerektiği fikri önerilmiştir. Ancak bu bakış açısına yönelik olarak fikir birliği sağlanamamakta (34, 35) ve yanlış tanı konma ihtimalini arttırabileceği ileri sürülmektedir (36).

1.1.2. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluğun toplumdaki yaygınlığını araştıran ilk çalışmalar DSM-III tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır (37) ve geçmişte yapılan çalışmalarda etnik köken, milliyet, sosyoekonomik durum gibi etmenlerden bağımsız olarak yaşam boyu hastalanma riski %1-2 olarak bildirilmiştir (38, 39) . Tarihsel olarak değişen tanı kriterleri ve hastalığın bir spektrum olarak ele alınmaya başlanmasından sonra bu değerler farklılık göstermiştir. DSM-V tanı kriterleri kullanılarak yapılan daha yakın çalışmalarda Bipolar I için yaşam boyu prevalans %1-2 olarak saptanmakta (40) olup Bipolar spektrum olarak değerlendirildiğinde toplam prevalans en az %5 olarak bildirilmektedir (41, 42) ve son 10 yılda bildirilen oranların arttığı görülmektedir (43). Cinsiyet ayrımına odaklanan epidemiyoloji çalışmaları az sayıda olup çelişkili sonuçlar vermiştir. Bipolar I bozukluğun erkekleri ve kadınları yaklaşık aynı oranlarda etkilediğini ortaya koymakla birlikte (44) klinik gidiş ve tedaviye yanıt açısından farklılıklar olduğu bilinmektedir (45, 46) . Bipolar II bozukluk ve hipomani dönemleri kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir (47, 48) . Ayrıca hızlı döngülülük (49), karma ataklar (50), başlangıç atağının depresyon olması (51) gibi özelliklerin kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Başlangıç atağının mani atağı ile ve daha erken yaşta olmasının erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir (52). Etnik grup ve ülkeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (38).

1.1.3 Etiyoloji

Bipolar bozukluğun oluş nedenleri ve mani ve depresyon dönemlerinin ortaya çıkış şekilleri incelendiğinde biyolojik ve psikososyal etkenlerin karşılıklı etkileşimlerinin etkili olduğu görülmektedir (53). Biyolojik etkenler büyük rol oynamakla birlikte psikososyal etmenler tetikleyici olmaktadır.

1.1.3.1 Biyolojik Etkenler

a. Kalıtım ve Genetik

Son yıllarda bipolar bozukluğun genetiği yoğun bir çalışma ve araştırma alanı olmuştur.

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, yatkınlığın belirlenmesinde genetik etmenlerin önemine işaret etse de moleküler genetik çalışmalar devam etmektedir. Bipolar bir bireyin akrabalarında yaşam boyu bipolar bozukluğun yaklaşık riski monozigotik ikiz için %40-70, birinci derece akraba için %5-10 iken bipolar bozukluk tanılı herhangi bir bireyle akrabalığı saptanmamış genel toplumdaki kişilerde bu oran %0,5-1,5 olarak bildirilmektedir (54). İki uçlu bozukluk görülme oranı bu tanıyı alan bireylerin aile üyelerinde toplumdaki diğer

kişilere göre en az 8-10 kat yüksektir. İkiz çalışmalarında gösterildiği kadarıyla %60-85 gibi yüksek bir kalıtsallık oranına sahiptir (55). Bipolar bozukluk tanılı bireylerin ikiz kardeşlerinde yapılan fMRI çalışmalarının bir metaanalizinde bipolar bozukluğun patogenezinde güçlü genetik etmenlerin rol oynadığını, genetik komponente bağlı olarak beyaz maddenin etkilenerek beyin bağlantısında rol oynadığı ve korpus kallosumun hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür (56). Bağlantı çalışmalarında kalıtımla ilişkili olabilecek belirli ilgi bölgeleri olsa da henüz kesin bir gen ilişkisi saptanamamıştır. Duyarlılığı gösteren tek bir genin ana rolü oynadığı aileler mevcut olabilir, ancak bipolar bozukluğun çoğunluğu, birden fazla gen veya daha karmaşık genetik mekanizmaların etkileşimini içerir (57). Bipolar I bozukluk, Bipolar II'ye göre genetik komponenti daha yüksek bulunan tiptir (58).

Bipolar bozukluk gibi nöropsikiyatrik bozuklukların klasik Mendel genetiğini takip etmediği, daha çok birden fazla genin dahil olduğu ve çevrenin de hastalığın seyrini değiştirdiği, çoklu etmenlerin karmaşık bir genetik modeli takip ettiği bilinmektedir. Bu yaklaşım, genler ve hastalıklar arası nedensel boşluğu doldurabilecek yatkınlık belirteçleri olarak tanımlanan endofenotip terimini ortaya çıkarmıştır (59) ve bir endofenotip kalıtsal bir nörofizyolojik, nöropsikolojik, bilişsel, nöroanatomik, biyokimyasal veya endokrinolojik özellik olabilir. Bir etmenin endofenotip olarak nitelendirebilmesi için kalıtsal olup kalıtım tipinin saptanabilmesi, hasta bireyin aile bireylerinde hasta olan veya olmayan kişilerde genel toplumdan daha sık görülmesi, durumdan bağımsız olması ve hastalık iyileştiğinde bile kanıtlanabilmesi gerekmektedir (60). Şimdiye kadar yürütücü işlev bozuklukları, hafıza bozuklukları, triptofan tükenmesi sonrası bilişsel değişiklikler, sirkadiyen ritim dengesizliği, ödül ve motivasyonun düzensizliği, işlevsel ve yapısal beyin anormallikleri, psikostimülanlara duyarlılık ve kolinerjik duyarlılık gibi etmenler aday endofenotipler olarak önerilmiştir (61).

b. Yapısal Bozukluklar

Geçmişte yapılan beyin görüntüleme çalışmaları bipolar bozukluk tanılı hastalarda duygudurum düzenleme işlevi gören bazı beyin bölgelerinin fonksiyon ve bağlantılarına odaklanmıştır.

Yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarında özellikle amigdala olmak üzere limbik sistem ile ventral prefrontal korteks arasındaki bağlantı anormalliklerine ilişkin kanıtlar bulunmuştur (62). Manide işlevsel nörogörüntüleme bulgularını ele alan meta-analizlerin sonuçları göz önüne alındığında, manik hastalarda limbik bölgelerin bozulmuş aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Duygusal davranışı düzenleme ile ilişkili olduğu bilinen beyin

ağları içindeki gelişimsel bozukluklar, ventral prefrontal bölge ve amigdala arasındaki bağlantının azalmasına yol açar ve mani başlangıcı ve yineleyen hastalık dönemlerine sebep olarak bipolar bozukluk seyrinin temelini oluşturmaktadır (63). Özellikle olumsuz deneyimler sonrasında verilen tepkileri değiştirmedeki zorluk, frontal lob hasarı ile ilişkili bulunmuştur (64). Yapısal manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, prefrontal kortikal alanlar, striatum ve amigdala gibi beyin bölgelerinde gözlenen bazı yapısal anomalilerin hastalığın erken evrelerinden itibaren mevcut olduğunu ve hastalığın başlangıcından önce ortaya çıktığını göstermektedir (65).

c. Nöroendokrin Dizge

Endokrinolojik ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiler genellikle çift yönlü etkileşim halindedir. Çoğu endokrin bozukluk psikolojik rahatsızlıklarla ilişkilidir ve bunun tersine psikiyatrik durumlar da adrenal ve tiroid hormonlarında olduğu gibi hormonal aktivitede değişikliklere neden olur. Genel olarak endokrin fonksiyonun düzeltilmesi, ruhsal hastalığı iyileştirebilir (66). Nöroendokrin değişiklikler ve hormonların beyindeki yaygın etkileri ve bipolar bozukluk patofizyolojisinde nasıl rol oynadıkları son yıllarda ilgi gören bir alan olmuştur. Hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi (HPA), hipotalamus-hipofiz gonadal ve hipotalamik-pituiter-tiroid (HPT) eksenleri en kapsamlı araştırılan nöroendokrin sistemlerdendir.

Stres hormonları olarak bilinen HPA eksenindeki bozukluğun tedavi direncini ve yinleme olasılığını artırabileceğine, hastalık sonucunu kötüleştirebileceğine ve bilişsel bozukluklara neden olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (67). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda HPA ekseninin önemli öğelerinden olan kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımında artış gözlemlenmiştir ve bu artış hem depresif hem manik dönemlerde görülmektedir (68). Yüksek kortizol seviyeleri, hücre fonksiyon bozukluğuna veya nöronlardaki dendritlerin yeniden düzenlenmesine neden olarak önemli nöroanatmik değişikliklere yol açar ve duygudurum bozukluklarına yatkınlıkta artış meydana gelir. Bu sonuçların üzerine HPA ekseninin endofenotipik bir özellik olup olmadığı araştırılmıştır. Endofenotip olarak gören bazı araştırmacılar (69) olmakla birlikte, etkilenmemiş akrabalar üzerinde yapılan çalışmalar, HPA eksen düzensizliğinin bipolar bozukluğun endofenotipi olmadığını, ancak stres hormonları olarak çocukluk çağı travması gibi çevresel risk etmenlerine bağlı artışlar olduğunu öne sürmektedir (70).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivitesi gonadal hormonlar tarafından modüle edilir. İnsanlarda androjenlerin cinsellik, saldırganlık, biliş, duygu ve kişiliğin düzenlenmesinde rolleri tanımlanmıştır (71) . Bipolar II, hızlı döngülü seyir ve karma dönemler kadınlarda erkeklerden daha yaygındır ve depresif dönemler daha sık olarak görülmektedir (72). Cinsiyete göre bazı belirtilerin sıklığının değişmesi androjenlerdeki farklılıklara bağlanmıştır. Gonadal steroidlerin beyin serotonerjik devrelerini etkilediği ve duygudurum düzenlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir (73). Bipolar bozukluk tanılı kadın hastalarda gebelik ya da adet döngüsü gibi hormonal dalgalanma dönemlerinde emosyonel dalgalanmaların artış riski artar (74, 75) . Nöroprotektif, antiapoptotik, nörogenez ve rejenerasyonu destekleyici aktivitesi bilinen östrojenin, monoamin oksidaz aktivitesini azaltarak serotonin ve dopamin yıkımını inhibe ettiği ve nöronlar arası serotonin taşınmasını etkilediği, böylece her iki süreç ile de sinaptaki serotonin seviyesini artırarak olası ruh hali iyileşmesine yol açtığı bilinmektedir (76). Bipolar bozukluk tanılı kadınlarda dopaminerjik sistemlerin kadın seks steroidlerindeki değişikliklere karşı hipotalamus başta olmak üzere nöronal duyarlılığın arttığı ileri sürülmektedir (77). Bipolar bozukluğu olan hastalarda testosteron düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan erkek hastalarda testosteron düzeyleri anlamlı derecede düşük çıkarken, bipolar bozukluğu olan kadınların testosteron düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (78). Orşiektomi sonrası depresif bulgular geliştiği ve testosteron replasmanı ile gerilediği görülmüştür (79). Ayrıca anabolik androjenik steroid kullanımında belirgin saldırganlık, hipomani ve mani, depresif belirtiler ve hatta intihar eğilimi gelişebildiği bilinmektedir (80). Bipolar bozukluk tanılı 51 kadın ve 16 erkek hasta ile yapılan bir çalışmada testosteron düzeylerindeki artışın manik sayısı ve intihar girişimi sayısı ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (81).

Hipotalamik-hipofiz-tiroid sisteminin işleyişinde, hipotalamustan salınan tirotropin salgılayan hormon (TRH) ön hipofizden, tirotropin veya tiroid uyarıcı hormonun (TSH) sentezini ve salınmasını indükler. TSH dolaşıma girer ve tiroid bezine etki ederek pro-hormon tiroksin (T4) ve aktif hormon tri-iyodotironin (T3) salınmasına neden olur (82). Tiroid fonksiyon bozuklukları ile psikiyatrik hastalıklar arasında karşılıklı bir ilişki vardır. Tiroid hormonlarının beyindeki serotonin ve katekolamin fonksiyonlarında önemli rol aldığı bilinmektedir. Hipertiroidizm anksiyete, depresyon, duygudurum değişiklikleri ve uykusuzluk gibi semptomlarla ilişkili iken hipotiroidizmde depresyon ve bilişsel işlev bozuklukları sık görülür. Bipolar bozukluk hastalarında tiroid fonksiyon bozukluklarına sıkça rastlanır ve mani ve depresyon tablosu tiroid fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili olabilir. Bunun yanında

tedavide sıkça kullanılan lityumun en sık görülen endokrin yan etkisi tiroid disfonksiyonudur (83). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğunu araştıran bir çalışmada, kontrol grubuna göre 2,5 kat daha fazla tiroid fonksiyon bozukluğu görüldüğü ve yüksek serbest T3 hormonu ile bipolar afektif bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (84). Özellikle karma belirtili ve hızlı döngülü (85) hastalarda tiroid fonksiyon bozukluklarına daha sık rastlanır. Karma belirtili dönemlerde saf mani ile karşılaştırıldığında ortalama TSH konsantrasyonu yüksek, ortalama T4 konsantrasyonu ise düşük olarak bildirilmektedir (86). Benzer şekilde hızlı döngülü seyreden hastalarda hipotiroidizm bir risk etmeni olabilmektedir (87). Bipolar bozukluğu olan kişilerde suprafizyolojik LT4 dozlarının bölgesel beyin metabolizması üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, bipolar bozukluk tanılı hastalarda prefrontal ve limbik beyin alanlarında anormal işlevler görüldüğü ve tiroid hormon replasmanı sonrası bu devrelerin etkilenecek olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (88)

d. Nöroplastisite ve Nöronal Dayanıklılık

Nöroplastisite, nöronların çevreden gelen zorlayıcı koşullara yanıt olarak adaptif değişikliklere uğrama kabiliyetidir. Sinaptik yeniden yapılanma, uzun süreli güçlenme, akson filizlenmesi, sinaptogenez ve nörogenez gibi süreçleri içerir (89). Nöron, iskemi, serbest radikaller ve aşırı glutamat gibi herhangi bir stres etmeni ile karşılaştığında, sinaptik aktiviteyi ve membran depolarizasyonunu uyarak reseptör işlevlerini ve nörotransmitterlerin salınımını teşvik eder (90). cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (cAMP response element binding; CREB) gibi transkripsiyon etmenleri, beyin kaynaklı nörotrofik etmen (brain- derived neurotrophic factor; BDNF) gibi nörotrofik etmenler, glikojen sentaz kinaz-3 gibi fosforilasyon enzimleri nöronal plastisite ve dayanıklılıkta rol alan moleküllerdir (91). Lityum, valproik asit ve antidepresanlar gibi bipolar bozuklukta kullanılan farmakolojik ajanların CREB, BDNF, B-cell lymphoma gene-2 (bcl-2) ve mitogenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) da dahil olmak üzere nöroplastisitede yer alan bir dizi etmeni dolaylı olarak düzenlediği, böylece nöroplastisiteyi ve hücrel dayanıklılığı artırma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (92). Son yıllarda yapılan yapısal görüntüleme (93), mitokondri fonksiyonu ve hücre enerjisine ilişkin manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları (94) ve ölüm sonrası beyin incelemelerinde, sinaptik ve hücrel plastisite anormalliklerinin bipolar bozuklukta önemli bir rol oynadığı iddiasını destekleyen klinik kanıtlar elde edilmektedir (95).

Bipolar bozukluk, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucunda beyin gelişimi ve nöroplastisitenin bozulması ile karakterize edilir (96). Bipolar bozukluk tanılı bireylerde, hücre ölümünün çeşitli biyokimyasal belirtileri santral ve periferde görülür, ancak nöroplastisite mekanizmalarındaki bozukluklar genelde en belirgindir (97). Geçmiş çalışmalarda mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi hücresel organeller ve hücre içi sinyalleşme basamakları gibi hedeflerdeki hücresel plastisite ve esneklikteki işlev bozukluklarını bildirmiştir ve nörotrofik etmen regülasyonu, enerji metabolizması, nörotransmisyon ve inflamasyondaki değişikliklerle doğrudan ilişkilidir (98). Nöronal devrelerde hasar meydana gelir ve bu hasar, nöral plastisitenin bozulmasına, apoptozun artmasına ve sinaptik iletimde farklılıklara neden olur.

Özellikle prefrontal kortekste yapısal ve işlevsel esnekliğe odaklanan çalışmalar sinir devrelerinin davranışsal deneyimlere dayalı olarak değişme konusunda dikkate değer bir yeteneği olduğunu göstermiştir (99). Bipolar bozuklukta patofizyolojinin temel bölgesi olduğu düşünülen ve bilişsel esneklikle ilişkili medial prefrontal kortekste artan aktivasyonlar, deneyime bağlı plastisiteyi güçlendirebilir (100).

1.1.3.2. Çevresel ve Psikososyal Etkenler

Bipolar bozukluk, güçlü bir genetik yatkınlığa ve nörobiyolojik temellere sahip olsa da, bu etmenlerin riski, zamanlamayı, semptom şiddetini veya tedavi yanıtını tam olarak açıklayamayacağı kabul edilmektedir. Bu nedenle psikososyal etmenlerin hastalık başlangıcı, seyri ve tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bipolar bozukluk çok etmenli bir hastalıktır ve muhtemelen birden fazla genin birbiriyle ve çevreyle etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Psikososyal etmenlerin bipolar bozukluk için etkileri ile ilişkili olarak gen-çevre etkileşimi modeli tanımlanmıştır. Buna göre hastalık için yatkınlık oluşturduğu tahmin edilen belli genler ve gen bölgeleri (SLC6A4, TPH2, DRD4, SLC6A3, DAOA, DTNBP1, NRG1, DISC1 ve BDNF), çevresel etkenler ile etkileşime girer ve genin ifadesini veya ürününün doğasını potansiyel olarak etkileyen fonksiyonel varyasyonlar meydana gelir (101). Başka bir ifadeyle çevresel bir etkene maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkisi kişinin genotipine bağlı olarak ortaya çıkar.

Bipolar bozuklukta sosyal destek ve son yaşam olayları olarak iki tür çevresel etmene odaklanılmaktadır. Kişinin hayatındaki önemli kişilerden gelen sosyal desteğin bipolar bozukluk seyri için daha olumlu, aile ve arkadaşlardan gelen olumsuz desteğin daha olumsuz olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (102). Özellikle yaşamın erken dönemlerinde aile

parçalanması, ebeveynin bedensel hastalığı veya psikopatolojisi gibi sebeplerle yetersiz sosyal destek alabilen bireylerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde bipolar bozukluk riskinin toplumdan yüksek olduğu bilinmektedir (103). Ayrıca çocuklukta kötü muamele, bipolar bozukluğun gelişmesinde ve prognozunun kötüleşmesinde iyi bilinen bir risk etmenidir (104). Bipolar spektrum bozukluğu olan bireylerin, duygudurum dönemlerinin ilk başlangıcından ve tekrarlanmasından önce artan yaşam olayları yaşadıklarını, olumsuz yaşam olaylarının depresif dönemlerden, hem olumsuz hem de olumlu yaşam olaylarının hipomanik/manik dönemlerden önce geldiğini göstermektedir (102). Bazı yaşam olaylarının diğerlerinden daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Kontrolsüz ve öngörülemeyen yaşam olaylarının (105) ve sosyal ritim bozulmasına sebep olan yaşam olaylarının (106) manik dönemlerden önce daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar bipolar bozukluk tanılı hastaların %20-66'sının, bir duygudurum döneminin başlangıcından önceki 1-3 aylık dönemde en az bir stresli olay yaşadığını göstermektedir (107). Ancak duygudurum ataklarının tekrarlamasının giderek psikososyal etkenlerden bağımsız hale geldiği, çevresel etmenlerin yineleme olasılığını giderek daha az etkiler hale geldiği bildirilmiştir (108).

Psikososyal etmenler duygudurum dönemlerinin başlangıcında ve yinelemeleri dışında tedavi yanıtı ve direncinde de etkilidir. Bipolar bozukluk tanılı 67 hastayı değerlendiren bir çalışmada şiddetli olumsuz yaşam olayları yaşayan bireylerin, ciddi yaşam olayları olmayanlara göre 3 kat daha uzun sürede tedaviye yanıt verdiği görülmüştür (109).

1.1.4. Tanı ve Klinik Görünüm

Duygudurum, içsel olarak kalıcı olan ve kişinin dış dünyadaki davranışının neredeyse tüm yönlerini etkileyen yaygın ve süregelen bir duygu tonu olarak tanımlanabilir (110). Bipolar bozukluk, depresif ve manik veya hipomanik dönemlerle karakterize edilen bir duygudurum bozukluğudur. Kronik ve ilerleyici bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (111). Klinik belirtileri, bireyde yaşamı boyunca ve bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Hastalığın klinik görünümündeki bu çeşitlilik tanıyı karmaşıktır ve ilk başvuru ile uygun tedavinin başlatılması arasında uzun gecikmelere neden olur (112). İki uçlu bozukluğun bir ucunu depresyon temsil ederken diğer ucunu mani oluşturur. Ayrıca mani ve depresyon belirtilerinin birlikte görüldüğü karma ataklar tanımı da daha önceki sınıflamalarda yer alırken bu tanım DSM-V ile kaldırılmış ve hipomanik, manik veya depresif dönemin 'karma özelliklere sahip' olarak nitelendirilmesi yer almıştır (113). Ataklar arasında remisyon denilen belirtisiz dönemler olabilmekle birlikte tekrarlayıcı doğal seyri tanımlanmıştır ve ataklar arası süre kişiden kişiye değişmektedir (114).

Son yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre bipolar belirtiler sıklıkla ergenlik döneminde başlarken tam bir manik dönem olarak tanımlanabilecek dönemlerin genellikle 20 yaş civarında ortaya çıktığı görülmektedir (115). Bipolar bozukluk tanısı alan hastaların en az %50'sinde başlangıçtaki semptomlar depresif dönem özellikleri taşır (7). Depresif belirtilerle başvuran hastalarda unipolar ve bipolar ayrımı yapmak güçtür. Bunun için patognomonik özellikler yoktur ancak bazı klinik özelliklerin olması tanıyı iki uçlu bozukluk tanısına yaklaştırmaktadır. Depresif bir atak sırasında aşırı uyku hali, hiperfaji gibi 'atipik' depresif özellikler (116, 117) , psikomotor gerilik (118), psikotik semptomlar (119), ruh halinin değişkenliği (120) bipolar depresyonda daha sık görülen belirtilerdir. Ayrıca, bipolar depresyonu olan hastaların ilk depresif dönemlerinin daha erken yaşta başlaması ve sık depresyon atağı geçirmeleri (121) ve ailede bipolar bozukluk öyküsü olması (122) daha olasıdır. Ayrıca üç veya daha fazla antidepresan tedavi denemesine yanıt alınmadığında bipolar bozukluktan şüphelenilmelidir (123) ve antidepresan tedavi hipomani, mani veya siklotimi döngüsünü şiddetlendirebileceğinden özellikle antidepresan tedavisi sırasında gelişen herhangi bir bipolarite belirtisine karşı dikkatli olunması önemlidir (124).

Maninin tanımlayıcı özellikleri artan konuşkanlık, hızlı konuşma, düşüncelerin birbiriyle yarışması (125), uyku ihtiyacının azalması, dikkat dağınıklığı, hedefe yönelik aktivitede artış ve psikomotor ajitasyondur (126). Maninin diğer bazı belirtileri arasında yüksek veya taşkın bir ruh hali, duygudurum değişkenliği, dürtüsellik, sinirlilik ve büyüklük düşünceleri vardır (127). Tanı kriterleri açısından hipomani, mani belirtilerinin sosyal ve mesleki işlevselliği daha az etkilediği bir dönem olarak tanımlanmaktadır ve bu tanımlamada mani için 1 hafta, hipomani için ise 4 gün süre gerekmektedir (128).

Bipolar bozukluk temelde Bipolar 1 ve bipolar 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Bipolar 1 tanısı koyabilmek için bir manik dönemin varlığı gerekli iken bipolar 2 tanısı için hipomani ve depresyon dönemlerinin varlığı gerekir. Bipolar bozukluğun ayırıcı tanısı, endokrin veya metabolik durumlar gibi organik duygudurum bozuklukları, ilaç intoksikasyonları ve tümörler gibi manik benzeri semptomlara sahip olabilecek diğer durumları içerir (129). Ayrıca bipolar bozukluk tanısı alan bireylerde başta anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, madde kötüye kullanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları olmak üzere psikiyatrik hastalıklar (44) ve obezite, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi genel tıbbi durumu ilgilendiren diğer hastalıklar (130) sıkça eştanı olarak görülmektedir.

Bilişsel bozukluklar bipolar bozuklukta temel bir özellik olarak bilinmektedir ve bipolar 1 veya 2 fark etmeksizin ötimik dönemler de dahil olmak üzere hastalarda sıkça görülmektedir (131) ve mesleki ve psikososyal kayıpları beraberinde getirmektedir. Bipolar Bozukluğu olan hastalarda remisyon sırasında bile en azından hafif düzeyde sakatlık olduğu, atakların sayısı, sıklığı ve şiddeti, manik atakların sayısı, kısmi remisyon ve hastaneye kaldırılma sıklığı arttıkça işlevselliğin kötüleştiği bilinmektedir (132).

Bipolar bozukluğun yaşam boyu seyri sırasında intihar davranışı ve düşüncelerine normal popülasyondan çok daha fazla rastlanmaktadır (133). Bipolar bozukluğu olan hastaların %25-50'sinin yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu, %8-19'unun ise intiharı tamamlayarak yaşamına son verdiği tahmin edilmektedir (134). Önceki intihar girişimleri, sık hospitalizasyon, depresif atakların daha baskın olması, karma dönemler, erken başlangıç yaşı, komorbid psikiyatrik hastalık varlığı, madde kullanımı, hızlı döngülülük, artmış dürtüsellik, işsizlik, boşanmış veya bekar olmak intihar açısından belirtilen risk etmenlerinin bazılarıdır (135). Bipolar bozuklukta intihar girişimleri daha ölümcül yöntemlerle yapılmaktadır ve intihar girişimleri ile ölümlerin engellenebilmesi için risk etmenlerin tanımlanması büyük önem taşımaktadır (136).

Komorbid durumlar, işlevsellik kaybı ve engellilik, suisid girişimleri bir arada ele alındığında bipolar bozukluk hastalarında ölüm oranının genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu (137), benzer şekilde bu hastaların yaşam beklentisinin genel popülasyona göre az olduğu rapor edilmiştir (138). Bipolar bozukluk tanısı alan kişilerde, genel popülasyona göre yaşam süresinin 11 ila 20 yıla kadar azaldığı saptanmıştır (139). Bu belirgin mortalite farkı, bipolar bozukluğu olan hastaların fiziksel sağlığını iyileştirmek için hedefe yönelik müdahalelere acil ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (140).

1.1.5. Klinik Seyir ve Prognoz

Bipolar bozukluk, tekrarlayan mani ve depresyon dönemleri ile seyreden, bu dönemler arasında tam ya da kısmi remisyon dönemleri ile giden, hayat boyu süren, kronik bir psikiyatrik hastalık olmakla birlikte morbitide ve mortalite artış oranları nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Sadece bireysel düzeyde değil, toplumsal ve ekonomik açıdan da ciddi bir yük oluşturmaktadır (141). Bilişsel işlevdeki bozukluklar (142), uyku bozuklukları (143), duygu durum dalgalanmalarının olması, remisyon dönemlerinde kalıntı belirti olarak kalan

subklinik semptomlar, karma dönemler gibi hastalığın doğal seyriyle ilişkili semptomlar işlevsel bozulmadaki en önemli etmenlerdir.

Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerdeki ilerlemelere rağmen bipolar bozukluk sıklıkla yinelenmeler ile seyrederek psikososyal işlevsellikte bozulmaya neden olur ve tedavinin ruhsal bozukluğun doğal seyrini ne ölçüde etkilediği belirsizdir (144). Hastalığın kliniği farklılıklar gösterebildiğinden prognozu tahmin etmek ve klinik gidişi değerlendirmek güç olmaya devam etmektedir (145). Bu konuda daha önce yapılan çalışmalar, prognoz ile yaş, cinsiyet ve medeni durum gibi sosyodemografik değişkenler arasında az bir ilişki bulmuştur ve atak özelliklerinin klinik gidişi öngörmeye daha güçlü kanıtlara sahip olduğunu göstermiştir (146). Özellikle ilk atak atak tipinin gelecek dönemler için öngörücü olabileceği öne sürülmektedir. Buna göre özellikle başlangıçtaki depresyon, anksiyete ve karma durumlar, daha sonraki depresyon atakları, intihar düşüncesi veya eylemleri ile yakın ilişkili iken başlangıçtaki mani veya psikoz gelecekteki mani atağını öngördürmektedir (147). Geçmişte yaşanan dönemlerin sıklığı, niteliği ve şiddeti, tedaviye yanıt gibi değişkenlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Karma dönemler ve hızlı döngülülük (148) kötü prognoz ve tedaviye kötü yanıtın sık görüldüğü durumlardır. Ayrıca bipolar bozukluğu olan hastalarda sıkça görülmekte olan psikiyatrik komorbidite, daha erken başlangıç, hızlı döngü, şiddetli ataklar ve artan intihar eğilimi ile ilişkilendirilmiştir (149).

Geç başlangıç yaşı (150), kısa süren, daha az şiddette ve az sayıda hastalık dönemi (151), dönemler arasında kalıntı belirti yokluğu (152) ve işlevselliğin iyi olması, özkıyım düşüncesinin olmaması, eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi eş tanı yokluğu (56) iyi prognoz göstergeleri olarak sayılmaktadır.

Bu etmenler klinik gidiş ile ilgili fikir oluşturabilir ancak prognozu tam olarak öngörebilecek herhangi bir etmen henüz tanımlanmamıştır. Biyolojik ve çevresel birçok etmenin bipolar bozukluğun klinik seyri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

1.1.6. Tedavi

Bipolar bozukluk, mani veya hipomani ve depresyon dönemleri olarak adlandırılan ataklar ve bu atak dönemleri arasında tam veya kısmi remisyon dönemleriyle karakterize olan bir ruhsal bozukluktur. Tedavi hastalığın klinik gidişine ve semptomların niteliğine göre değişmektedir. American Psychiatric Association (APA), The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), British Association of Psychopharmacology (BAP), The Canadian Network for

Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) gibi pek çok kuruluşun tedavi kılavuzu mevcut olup tedavinin ana hatları genellikle benzer prensiplere dayanmaktadır.

Hastalığın doğası gereği tedavi akut dönem sağaltımı ve koruyucu sağaltım olarak ele alınabilir. Akut dönem sağaltımında içinde bulunulan mani ya da depresyon atağının yatıştırılması hedeflenmektedir ve amaç duygudurumun stabilize edilmesidir (153) . Akut dönem yatışıp hasta remisyon dönemine ulaşınca ise uzun süreli koruyucu tedavi gündeme gelmektedir. Koruyucu sağaltımın amacı mani ve depresyon dönemlerinin engellenmesi ve hastaların remisyonunda kalarak işlevselliklerini en üst düzeyde tutabilmektir.

Tedavide psikofarmakolojik yöntemlerin yanı sıra elektrokonvulzif terapi (EKT) ve psikososyal müdahaleler de yer almaktadır.

1.1.6.1. Akut Dönem Sağaltımı

Bipolar bozukluk akut dönem sağaltımına manik veya hipomanik ve depresif dönem niteliğine ve geçmiş ilaç öyküsüne uygun olarak karar verilir. Tanının doğru ve zamanında konulabilmesi, hastanın tedavisi için kritik öneme sahiptir.

Manik Dönem Sağaltımı

Mani, bipolar bozukluğun en karakteristik evresidir ve sakatlığın, damgalanmanın ve bilişsel bozukluğun önemli bir nedenidir (154). Akut manik veya karma atağın tedavisinin amacı semptomları hafifletmek ve psikososyal işlevselliğin olağan düzeylerine geri dönmesini sağlamak, ajitasyon, saldırganlık ve dürtüsellüğün hızla kontrol altına alınması, riskli davranışların engellenmesi, hasta ve çevresinin güvenliğinin sağlanmasıdır (155). Bazen etkin bir terapötik müdahale için hastaneye yatış gerekebilir. İntihar düşünceleri, kendine ya da çevresine zarar verme ihtimali, kontrol edilemeyen ve çok sayıda riskli davranış varlığı (aşırı para harcama, madde kullanımı(156), tedaviye uyumsuzluk, yetersiz sosyal destek gibi etmenler hastaneye yatış endikasyonları olarak sıralanabilir (157).

Hastanın ilk değerlendirmesinde ayaktan ya da hastaneye yatırılarak tedaviye edileceğine karar verdikten sonra geçmiş öyküsü, kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve genel tıbbi durumunda manik belirtiler oluşturabilecek durumlar araştırılmalıdır. Eşlik eden madde bağımlılığı ve madde bağımlılığının türü ve sıklığı dikkate alınmalıdır (158). Nörolojik durumlar, hipertiroidi, enfeksiyonlar, üremi, B12 eksikliği ve ilaçların sebep olduğu organik manik sendromlar dışlanmalıdır (159). Mani dönemi öncesinde antidepresan kullanımı mevcut ise ilk olarak antidepresanın kesilmesi önerilmektedir. Tüm kılavuzlar devam eden bir

antidepresan ilacın kesilmesi konusunda hemfikirler ve akut mani tedavisinde seçenek olarak lityum, valproat veya atipik antipsikotiklerle monoterapi ya da kombinasyon tedavisini önermektedir (160).

Lityum 1970’de bipolar bozukluk için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından onaylanan ilk ilaç olma özelliğini taşımaktadır. Sonrasında bir tipik antipsikotik olan klorpromazin 1973, Valproik asit 1994, Olanzapin 2000, Risperidon 2003, Ketiapin 2004, Ziprasidon 2004 ve Aripiprazol 2004 yıllarında FDA tarafından akut mani tedavisinde kullanılabilecek şekilde onaylanmıştır (161). Günümüzde güncel kılavuzların önerdiği şekilde en sık kullanılan farmakolojik strateji, bir antipsikotik ile mevcut bir duygudurum dengeleyicinin kombinasyonudur (162). Duygudurum dengeleyici seçiminde bazı kriterler yardımcı olabilmektedir. Lityum ailede bipolar bozukluk öyküsü olan, hastalık dönemleri mani-depresyon-remisyon paterninde seyreden, daha önce az sayıda duygulanım dönemi ve hastaneye yatış gerekliliği gösteren, yüksek intihar riski taşıyan, eşlik eden tıbbi hastalıkları olmayan hastalarda daha iyi bir tedavi seçeneği iken valproik asit daha önce çok sayıda duygudurum atağı ve hastaneye yatışları olan ve psikiyatrik komorbiditeleri olan hastalarda daha iyi bir seçim olarak görülmektedir (163). Karma dönemlerde valproik asidin lityumdan üstün olduğu geçmiş çalışmalarda bildirilmiştir (164). Lityum ve Valproik asit tedavisinin başladıktan sonra kan düzeyleri ile monitörize edilerek etkin dozda tutulması önemlidir. Tedavide tek başına yeterli olamamaları halinde lityum, valproat ve antipsikotik ilaçların kombinasyonu kullanılabilir. Benzodiazepinler, akut saldırganlık ve ajitasyon durumlarında, manik atakların tedavisinde lityum veya antikonvülsan duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanılabilir (165) .

Depresif Dönem Sağaltımı

Bipolar bozukluk seyri incelendiğinde ağırlıklı olarak depresif dönemlerle seyretmekte olan bir hastalık olarak kavramsallaştırılabilir. Bipolar I bozukluk için ortalama olarak majör depresif atakların manik/hipomanik ataklara oranı 3:1 iken (6) bipolar II bozukluk için majör depresif atakların hipomanik ataklara oranı 39:1’dir (5). Bu klinik gidişe göre depresif dönem hastalar depresif dönemde daha uzun süre kalmakta ve işlevsellikleri etkilenmektedir.

Bipolar depresyonun tedavisinde FDA onaylı seçenekler Olanzapin-Fluoksetin Kombinasyonu, Ketiapin ve Lurasidon’dur ancak Lamotrijin, antidepresanlar, modafinil, pramipeksol, ketamin ve EKT gibi onaylanmamış ajanlar ve farmakolojik olmayan tedaviler sıklıkla akut bipolar depresyonu tedavi etmek için reçete edilir (166). Mevcut kılavuzlar genel

olarak ruh halinin yükselmesi, mani atağına kayma veya döngünün hızlanması riskini azaltmak için antidepresanların duygudurum dengeleyicilerle birlikte dikkatli kullanımını önermektedir (167). Lityum tedavisinin bipolar bozukluk seyrinde ilaca dirençli depresyonda depresif intihar eğilimini hızla azalttığı ve antidepresan yanıtını hızlandırdığı bilinmektedir (168).

Kılavuzlarda akut bipolar depresyon döneminin tedavisi için farklı öneriler yer almaktadır. CANMAT kılavuzları (2018) ketiapin, lurasidon + lityum/valproik asit, lityum, lamotrijin, lurasidon ve yardımcı lamotrijini önermekte iken BAP kılavuzları (2016), akut bipolar depresyon için birinci basamak tedaviler olarak ketiapin, lurasidon veya olanzapini onaylamaktadır. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (2010) ve Alman S3 (2012) kılavuzlarında yalnızca ketiapin ilk olarak yer almaktadır. İsviçre Bipolar Bozukluk Derneği (2015) lityum ile monoterapiyi önermektedir. RANZCP klinik uygulama kılavuzları (2015), bipolar depresyon tedavisinde ketiapin, lurasidon, olanzapin, lityum, lamotrijin ve valproatı birinci basamak tedaviler olarak tanımlamıştır (169). Lityum veya valproik asit, tek başına veya SSRI antidepresanlar veya bupropion ile kombinasyon halinde ikinci basamak seçenekler olarak düşünülebilir. Kişinin kendisi veya başkalarına zarar verme riski yüksekse, psikotik özellikler mevcutsa veya daha önce elektrokonvulzif terapiye (EKT) iyi yanıt vermişse EKT tedavisi uygulanabilir (170).

Tedavi izlemi açısından Lityum için serum lityum düzeylerinin 0,8 ile 1,2 meq/L arasında tutulması, lamotrijin için hedef dozun minimum 200 mg/gün, ketiapin için ise minimum 300 mg/gün olması önerilmektedir (171). Kılavuzlar arasında duygudurum dengeleyicilere ve atipik antipsikotik ilaçlara antidepresanların üzerinde öncelik verilmesi, antidepresanların duygudurum dengeleyiciler olmadan kullanılmaması gibi öneriler açısından fikir birliği olduğu görülmektedir (172).

Akut hastalığın başarılı tedavisinden sonra fayda görülen farmakoterapi veya EKT'ye bir süre aynı şekilde devam edilmesinin yinelemeleri önlemedeki gerekliliği iyi bir şekilde gösterilmiştir. Bu süre genellikle 2 ay kadar devam eder ve sürdürüm (continuation) sağaltımı dönemi olarak adlandırılır (173).

Hasta ötimiye ulaştıktan yaklaşık 2-6 ay sonra akut fazda bir antidepresan ilaç kullanılıyorsa manik kayma ve döngü hızlanma riskinden dolayı kesilmesi, antipsikotik ilaç kullanılıyorsa yan etkiler dikkate alınarak doz azaltılarak ya da ilaç kesilerek koruyucu sağaltıma geçilmesi önerilmektedir.

1.1.6.2. Koruyucu Sağaltım

Bipolar bozukluğun uzun vadeli tedavisinin amacı, hastalığın tekrarlamasının engellenmesi, böylece hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkileyen, işlevselliklerini bozan, intihar risklerini artıran akut dönemlerin önüne geçilmesini sağlamaktır. Koruyucu tedavinin kimlere uygulanacağı hakkında fikir birliği sağlanamamış olmakla birlikte Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) gibi pek çok güncel kılavuz ilk manik atak sonrası başlanmasını önermektedir. Bipolar bozukluk genellikle yaşam boyu süren bir hastalık olduğundan yaşam boyu tedavi stratejileri gerektirir (174). Bipolar bozukluk için ideal bir idame tedavisinin hem manik hem de depresif dönemlerin tekrarını önlemesi ve uzun vadede iyi tolere edilmesi gerekmektedir (175).

Bipolar bozukluğun idame tedavisine yönelik olarak güncel kılavuzlar, birinci basamak monoterapi olarak lityum, valproat gibi duyudurum dengeleyicileri ve olanzapin ve ketiapin gibi antipsikotik ilaçları, birinci basamak adjuvan tedaviler olarak da ketiapin ve lityum veya valproat ile kombinasyon tedavisini önermektedir. Özellikle tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda Aripiprazol ve risperidon uzun etkili enjeksiyon tedavileri de etkin görülmektedir. Lamotrijin ise öncelikle tekrarlayan depresif atakların önlenmesi için önerilmektedir (170, 176) .

Duyudurum dengeleyici seçimi hastanın klinik özellikleri ve ilacın yan etki profiline göre yapılmaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda, lityumun hem manik, hem depresif yinelemeleri ve ayrıca intiharı önlediği gösterilmiştir (177). Bu özellikleri ile Lityum, bipolar bozuklukta genel koruyucu etkinlik açısından altın standart olmaya devam etmektedir (178). Bipolar bozuklukta idame tedavisi olarak valproat sıklıkla kullanılmasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından bu amaçla onaylanmamıştır. Bununla birlikte, 2 yıllık bir takip periyodu kullanan BALANCE çalışması, lityumun valproattan üstün olduğunu ve iki ilacın kombinasyonunun depresif yinelemeleri önlemede her iki ilacın tek başına kullanılmasından daha iyi olduğunu bulmuştur (179) ve Valproat özellikle manik dönemleri baskın olan hastalarda sürdürüm tedavisinde kullanılmaya devam etmektedir (180). Ayrıca geçmiş çalışmalar, alkol bağımlılığının eşlik ettiği bipolar bozuklukta Valproatın potansiyel klinik faydasını göstermektedir (181). Karbamazepin ile ilgili yapılan çalışmalarda lityum kadar etkili olmadığı ancak lityuma yanıtız veya hızlı döngülü seyreden hastalarda lityum ile karbamazepin kombinasyonunun monoterapiden daha faydalı olduğu, sinerjistik etki gösterdiği görülmüştür (182). Lamotrijinin etkinliğinin

plasebodan üstün olduğu ve ağırlıklı olarak depresyona karşı etkili olduğu bilinmektedir (183). Ayrıca hızlı döngülü hastalarda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (184). Bu özellikleri ile Lamotrijin özellikle daha baskın olarak depresif ataklar tarifleyen Bipolar II bozuklukta (185) ve hızlı döngülü olgularda tercih edilebilecek bir seçenektir.

Tedavinin etkinliğinin takip edilebilmesi için remisyon kriterleri tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte klinik uygulamada ölçekler yardımıyla ölçülebilir. Remisyon kriterleri, Mani için Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nde (YMRS) ≤ 12 (186), bipolar depresyon için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde (HAM-D) ≤ 7 veya Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (MADRS) ≤ 10 puan (187) olarak tanımlanır.

1.1.6.3. Psikososyal Müdahaleler

Bipolar bozukluk, hastalıkta genetik ve nörobiyolojik temellerin giderek daha iyi anlaşılmasına ve psikofarmakolojik tedavilerin çeşitliliği ve etkinliğine rağmen yineleme oranları yüksek bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda hastaların yaşamlarının yarısında işlev kaybına yol açacak herhangi bir hastalık döneminde oldukları gösterilmiştir ve eşik altı, minör depresif ve hipomanik semptomların birleşimi, sendrom düzeyindeki majör depresif ve manik semptomlardan daha sık olarak eşlik etmektedir (6). Hastalarda etkinliği kanıtlanmış tedavilerin düzenli kullanımı ile bile, çoğu kez mani ya da depresyon dönemlerinin tekrarı ve yinelemeler sık görülür (188). Hastalığın doğası, uzun süreli tedavi gerekliliği, içgörü eksikliği, kullanılan ilaçların yan etkileri, damgalanma, bilgi eksikliği gibi pek çok etmen sebebiyle bipolar bozukluk tanılı hastalarda tedaviye uyumsuzluk sık görülür (189) ve ilaç uyumsuzluğu %50-60lara varan oranlarda bildirilmektedir (190). İlaç sağaltımının yetersizlikleri ve uyumsuzluğun sık görülmesi nedeniyle psikososyal müdahaleler ile bu eksikliklerin kapatılmasına ihtiyaç olmaktadır. Bipolar bozuklukta uygulanabilecek psikososyal müdahaleler olarak psikoeğitim, bilişsel davranışçı yöntemler, aile terapisi, kişilerarası ve sosyal ritim terapisi, bilişsel iyileştirme, farkındalık ve grup terapileri gibi pek çok yöntem sayılabilir (191).

Farmakoterapi ve psikoterapi birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak kullanılmalıdır. Farmakolojik müdahaleler bipolar bozukluğun birincil tedavisi olmaya devam ederken, yardımcı psikososyal müdahaleler tedaviye uyumu artırma, hastaneye yatışları ve yinelemeleri azaltma, yaşam kalitesini iyileştirme ve stresle başa çıkma mekanizmalarını geliştirme gibi faydaları tanımlanmaktadır (192).

1.2 Dayanıklılık

1.2.1. Tanım ve Tarihçe

İstatistiksel olarak yaşamını sürdüren kişilerin %90'ı hayatlarında en az bir kez travmatik bir olayla karşılaşmaktadır ancak travmaya maruz kalan bireylerin yalnızca yaklaşık %10-20'sinde belirgin işlevsel bozulma ile giden psikiyatrik belirtiler ortaya çıkmaktadır (193). Örneğin çocukluk dönemindeki travmatik deneyimler, çeşitli psikiyatrik bozukluklar için iyi bilinen bir risk etmeni olarak tanımlanıp yetişkinlikteki çeşitli psikiyatrik bozukluklar arasında nedensel bir ilişki olduğu öne sürülse de (194) ağır travmaya maruz kalan birçok çocukta psikopatoloji gelişmez ve zorluklara verilen tepkiler çeşitlilik gösterir. Literatürde ruh sağlığı kapsamında önceleri daha çok kırılganlık ve stres etmenlerine odaklanılırken özellikle Covid-19 pandemisi sonrası koruyucu etmenlere odaklanılmaktadır (195). Bu bağlamda dayanıklılık kavramı ortaya çıkmıştır (196). Dayanıklılık, çeşitli zorluklar, travma, trajedi, aile ve ilişki sorunları, sağlık sorunları, mesleki ve finansal stres etkenleri gibi önemli stres kaynakları karşısında iyi uyum sağlama süreci olarak tanımlanır (197) ve dayanıklılık arttıkça olumsuzluklar ile baş etme becerisinin arttığı bilinmektedir (198).

Tarihsel önem ve gelişimine bakıldığında literatürde dayanıklılık kavramı 1970-1980 yıllarında psikoloji, psikiyatri ve eğitim alanında oldukça etkili bir grup akademisyenin bilinen risk etmenleri nedeniyle yüksek riskli çocuk grupları arasındaki değişken sonuçların araştırılması ile ortaya çıkmıştır (199, 200, 201). 50 yıllık bu dönemde pek çok dayanıklılık modeli tanımlanmaya çalışılmıştır. Rutter, 1987 yılındaki çalışmasında, psikolojik risklere karşı koruyan mekanizmalardan bahsetmiş ve insanların hayatlarındaki önemli dönüm noktalarında bu mekanizmaların özel önem kazandığından bahsetmiştir (202). Bu çalışmanın ardından dayanıklılığın genlerde kodlanan (203) bir özellik olmakla birlikte çevresel etmenlerle etkileşim sonucunda belirlendiği üzerine çalışmalar ortaya konmuştur (204).

Özellikle son 50 senelik literatür incelendiğinde pek çok farklı dayanıklılık tanımı ile karşılaşılabilir. İlk olarak 1974 yılında Garnezy tarafından sıkıntıların varlığında bile sağlığı veya uyumsal sonuçları koruma kapasitesi olarak en geniş şekilde sistematik olarak tanımlanmıştır (205). Daha sonraları dayanıklılığın kişinin gelişimi süresinde değişen dinamik ve çok boyutlu bir yapı olduğu düşünülmüştür (206) ve nöral esneklik kavramı ortaya atılmıştır. Nöral esneklik, kişinin erişkinlik dönemine kadar deneyimleri ile sinir yollarının yeniden düzenlenmesi ile sonuçlanan süreci olarak tanımlanmıştır ve deneyimler yoluyla nöronlar arası ilişkiler fizyolojik ve fonksiyonel açıdan değişime uğrayabilir (207). Son

dönemdeki çalışmalar ise dayanıklılığı bireysel bir süreç olmasının yanı sıra kolektif toplumsal bir kavram olarak ele almaktadır (208) ve toplumsal travmalarda sosyal strateji olarak ele alınabilirliğini açıklamaktadır.

1.2.2. İlişkili Etmenler

Bireylerin aşırı strese ve sıkıntıya tepki verme şekillerinde önemli farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bazı kişilerde anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu veya majör depresif bozukluk gibi psikiyatrik durumlar ortaya çıkarken, diğerleri stresli deneyimlerden önemli psikolojik belirtiler göstermeden ya da minimal tepkiler ile iyileşirler. Bazı bireylerin neden stres karşısında daha dirençli olduğu sorusu, son 50 yılda araştırmacılar ve klinisyenlerin dikkatini çekmektedir. Strese uygun yanıt, otonom sinir sistemi ve HPA ekseninin koordineli aktivitesinin yanı sıra hipotalamus, beyin sapı ve ön beyindeki sinir devrelerini içerir (209) ve her insanda farklı derecelerde olmaktadır. Strese karşı dayanıklılık kavramının kişiler arasındaki farklılıklarının genetik, epigenetik, nörokimyasal, gelişimsel, davranışsal özellikler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Özetle; dayanıklılık, bireyin genetik varyantlarından, epigenetiğinden ve gen-çevre etkileşimlerinden etkilenen, pek çok nörokimyasal sistemden etkilenen karmaşık bir biyopsikososyal olgu olarak değerlendirilmektedir (210).

1.2.2.1 Genetik ve Epigenetik

Genetik etmenler, travma ve strese karşı dirençli tepkilere önemli ölçüde katkıda bulunur. Nöropeptid Y (211), Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks (212), noradrenerjik, dopaminerjik (213) ve serotonerjik (214) sistemler ve BDNF (215) ile ilişkili genler dayanıklılıkla ilişkilendirilmiştir (216). Bu genlerdeki değişikliklerin stresle başarılı bir şekilde başa çıkmada aracılık eden ödül, korku, duygusal tepkiler ve sosyal davranışı düzenleyen sinir devrelerinin işleyişini şekillendirerek dayanıklılığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (217).

Epigenetik, DNA diziliminde değişiklik olmadan gen ekspresyonunun değişimine ve gen transkripsiyonel durumlarının düzenlenmesine izin veren, kromatin yapısında değişikliklere sebep olan dinamik bir süreçtir ve DNA metilasyonu, histon asetilasyonu veya metilasyonu gibi histon modifikasyonları veya RNA değişikliklerini içerir (218). Giderek artan sayıda kanıt, epigenetiğin psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çoğu ruhsal bozukluğun etiyolojisinde genetik etmenler önemli olsa da, tek yumurta ikizleri arasındaki nispeten yüksek oranlardaki uyumsuzluk, ruhsal hastalıkların

ortaya çıkmasında çevresel etmenlerin de rol oynadığını göstermektedir. Çevresel etmenlere maruz kalmak, gen ifadesinde, sinir devresi fonksiyonunda ve sonuçta davranışta değişikliklere neden olur ve bu değişikliklerin belirli beyin bölgelerindeki epigenetik modifikasyonlar tarafından ortaya çıkarıldığı düşünülmektedir (219). Strese verilen yanıtta genetik etmenler, epigenetik mekanizmalar kullanılarak çevre ile etkileşime girerek dayanıklılığı ya da duyarlılığı arttırıcı nitelik kazanabilir (220).

1.2.2.2. Nörobiyoloji ve Nöroendokrin Sistem

Nörobiyolojik olarak incelendiğinde dayanıklılığı etkilediği tespit edilen sistemler arasında inflammatuar sistem (221), HPA eksen (222), otonom sinir sistemi, endokannabinoid ve endorfin (dopamin, serotonin ve oksitosin) sistemleri yer almaktadır (223).

Psikolojik hastalıklar ve inflammatuar süreçler arasında çift yönlü bir ilişki vardır (224). Psikolojik stres ve travmalar, inflammatuar süreçleri tetikler ve periferik kan mononükleer hücrelerindeki temel inflammatuar yolları aktive eder ve proinflammatuar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinde belirgin artışlara yol açar ve kaçınma, alarma geçme gibi davranışsal değişikliklere yol açarak organizmaları çeşitli çevresel tehditlerden korumak için gelişen evrimsel bir süreçtir (225). Bu artışlar ne kadar yüksek olursa, stres sonrasında psikopatoloji geliştirme olasılığı o kadar yüksek olmaktadır (226). Tersine sistemik enfeksiyonlar, kanser veya otoimmün hastalıklar gibi inflammatuar süreçleri tetikleyen hastalıklarda ortaya çıkan proinflammatuar belirteçler, psikiyatrik hastalığın ortaya çıkması ya da alevlenmesine yol açabilir (227). Ayrıca inflamasyonun yetişkin nörojenezinin baskılanmasını tetiklediği ve bunun da strese dayanıklılık ile ilişkilendirilen önemli bölgelerden olan hipokampusun hassasiyetine yol açabileceği bilinmektedir (228). İnflamasyon, nöroendokrin sistemi aktive eder ve nöroendokrin sistemin en önemli iki bileşeni olan otonom sinir sistemi ve HPA eksen, dayanıklılık ve stres kaynaklı psikopatolojilerin gelişiminde önemli bir role sahiptir. Dayanıklılık ve otonom sinir sistemi arasındaki fizyolojik ilişkinin temeli, dinlenme halindeki kardiyak vagal kontrol ile kalp nabız değişkenliğindeki bireysel farklılıkların, stresle ilişkili psikiyatrik bozuklukların gelişimine karşı farklı dayanıklılık seviyelerinin altında yatabileceğinin düşünülmesidir (229) ve geçmişte yapılan çalışmalarda vagal aktivitedeki kronik azalmalar tutarlı bir şekilde düşük dayanıklılık düzeyleri ve artmış psikopatoloji ile ilişkilendirilmiştir (230, 231). Nöroendokrin sistemin elemanları olan otonom sinir sistemi ve HPA aks, kan basıncının ve kalp atış hızının düzenlenmesini sağlar (232) ve aynı zamanda sistemik anti-inflamatuar etkiye sahip olan glukokortikoidlerin sentezini ve salınımını da artırma yeteneğine (233) sahiptir. HPA

ekseninin aktivasyonu ve kortizol salgılanması stresin kesin bir göstergesini temsil eder. Dayanıklılığı yüksek bireylerin, düşük olanlara göre stres sonrası daha az psikiyatrik problem bildirdiği ve biyolojik düzeyde incelendiğinde daha az kortizol salgılama eğiliminde oldukları görülmüştür (234).

Strese yanıt ve dayanıklılığa, çok sayıda nörotransmitter ve moleküler yol içeren çeşitli sinir devrelerindeki adaptif değişikliklerin aracılık ettiği düşünülmektedir ve bu konuda en çok odaklanılan nörotransmitterler serotonin, noradrenalin ve dopamindir (217). Strese maruziyet sonucunda beynin çeşitli bölgelerinde artan serotonin döngüsü ortaya çıkar ve serotonin, reseptör alt tipi ve uyarılan bölgeye göre hem anksiyojenik hem de anksiyolitik etkiler gösterebilir (235). Özellikle Serotoninin 5HT1A reseptörünün anksiyolitik etkili olduğu ve dayanıklılık ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (236). Stres ayrıca beyin sapı nucleuslarından, başlıca locus coeruleus'tan noradrenalin salınımına da yol açar (237) ve bu, locus coeruleus ve diğer noradrenerjik yapıların duyarlılığının azalmasının dayanıklılığı artırabileceğini düşündürmektedir. Ödül yolları ile ilişkili nörotransmitter olan dopaminin korkunun yok olmasını kolaylaştırdığı ve bazı davranışsal farklar ortaya çıkardığı bilinmektedir (238)

1.2.2.3. Nöroanatomik Özellikler

Dayanıklılık ile ilgili olarak yapılan nöroanatomik çalışmalar belli beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantılar ve hacim farklarına odaklanmaktadır. Travma öncesinde saptanabilecek dirençlilik etmenleri arasında daha büyük hacimde ventromedial prefrontal korteks ve hipokampus hacmi ve bu bölgelerin fonksiyonel bağlantılarında daha fazla aktivasyon ve amigdala, dorsal anterior singulat korteks ve lokus seruleus gibi tehdit yanıt bölgelerinde daha az aktivasyon yer alır. Travma sonrası ise ventromedial prefrontal korteks, hipokampus, orbitofrontal korteks gibi travmaya karşı koruyucu olduğu bilinen bölgelerde daha fazla, amigdala, dorsal anterior singulat korteks (dACC) gibi tehdit alanlarında ise daha az aktivasyon ve fonksiyonel bağlantı gelişen bireylerin travmaya karşı daha dayanıklı olduğu bildirilmiştir (239). Şizofrenide stres dayanıklılığını araştıran bir fare deneyinde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanarak amigdalanın fonksiyonel bağlantıları incelenmiş ve şizofreni benzeri özellikleri temsil eden farelerde lateral entorhinal korteks, ventral hipokampus ve ventral tegmental alan gibi kaygı ile ilişkili olduğu bildirilen bölgelerde ve inhibitör kaçınmayı öğrenmede rol oynayan beyin bölgeleriyle amigdalanın bağlantısında önemli ölçüde azalmalar olduğu saptanmıştır (240). Travma sonrası stres bozukluğu geliştirecek bireylerde travmatik olaydan sonraki ilk birkaç gün içinde beyaz madde

değişiklikleri olabileceği, ventromedial prefrontal korteksin azalan fonksiyonel bağlantılarının TSSB gelişimi için öngörücü bir kırılmalı belirteci olabileceği geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (241). Ayrıca stres ve travma, dopamin ilişkili ödöl devreleri olan hipotalamus, orbitofrontal korteks, nukleus accumbens ve ventral putamen dahil olmak üzere ventral striatum, ventral tegmental alan, substantia nigra, orta beyin bölgelerinde azalmış aktivite ve nöronal ağ ile ilişkilendirilmiştir ve öğrenme ve davranış üzerinde bu şekilde etki göstermektedir (242).

1.2.2.4. Gelişimsel Özellikler

Çocukluk çağında yaşanan ciddi olumsuz olayların stres tepki sistemlerinin gelişimini olumsuz yönde etkileyerek bazı durumlarda uzun süreli hasara neden olabileceğinin anlaşılması gelişimsel ortam ve özelliklerin, dayanıklılığa katkıda bulunan önemli bir etmen olduğunu akıllara getirmektedir. Geçmişte yapılan hayvan çalışmalarda yaşamının erken dönemlerinde ebeveynleri tarafından istismara uğrayan bireylerde yüksek kaygı seviyeleri saptanmıştır (243). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Doğum öncesi stres ve çocukluk çağı travması, HPA ekseninin daha yüksek aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir ve buna bağlı olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik hiperkortizolemi riski ortaya çıkmaktadır. Ayrıca erken çocukluk travmalarından sonra noradrenalin seviyelerinin erişkin dönemde yüksek olduğu ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu geliştiren bireylerde geliştirmeyenlere göre noradrenalin seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (244). Aynı şekilde bu kişilerde hipokampal hacimde de azalma meydana geldiği bilinmektedir (245)

Daha az sayıdaki çalışmada ise hayatının önceki dönemlerinde travmatik olaylar yaşayan kişilerin yakın zamandaki travmalardan daha az etkilendiği ve travmanın kendisinin de dayanıklılığı arttırıcı etkisi olduğu göstermiştir (246).

1.2.2.5. Bireysel Özellikler

Dayanıklılığın tanımı göz önüne alındığında statik bir özellik olmadığı, bazı uygulamalar ve desteklerle güçlendirilebilecek, dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir (247).

Geçmişte yapılan psikolojik dayanıklılık çalışmalarda cinsiyet (248, 249) , aile yapısı, aile ve arkadaşlar ile sosyal aktivitelere katılım ve sosyal destek (250), egzersiz (251), eğitim düzeyi (252), olumlu bir meslek sahibi olmak (253), ailenin ekonomik durumu, öz-yeterlik, umut, iyimserlik, stres ile başa çıkma gibi bireysel etmenlerin dayanıklılıkla ilişkili olduğu

ortaya konmuştur. Bu özelliklerin dayanıklılığı yordayıcı olduğu düşünülerek dayanıklılığı değerlendiren ölçekler hazırlanmıştır (254, 255, 256).

1.2.3. Psikiyatrik Hastalıklarda Dayanıklılık

Dayanıklılık tanımına göre aşırı travma ve stresten kurtulma kapasitesi olarak tanımlanabilir ve olumsuz yaşam deneyimleri ile karşılaşılmasına rağmen olumlu uyumu teşvik eden etmenlerin dinamik bir birleşimini yansıtır (257). Dayanıklılıktan söz edebilmek için travma gibi bir olumsuz yaşam olayı gerekmektedir. Bu nedenle dayanıklılık çalışmaları en sık olarak travma sonrası stres bozukluğu ve anksiyete bozukluklarına odaklanmıştır. Tanım literatürde yer edinmeye başladıkça duygudurum bozuklukları ve psikotik bozukluklarda da ilgi görmeye başlamıştır.

1.2.3.1 Anksiyete Bozuklukları ve Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklarda Dayanıklılık

Strese karşı dayanıklılığın nörokimyasal, nöropeptit ve hormonal sistemlerdeki farklılıklardan etkilendiği ve ödül ve motivasyon, korku duyarlılığı ve sosyal davranış gibi sinir mekanizmaları ile etkileşimde bulunarak kaygı bozukluklarına yönelik olarak koruyucu bir etmen olduğu bilinmektedir (258). Dayanıklılığı düşük bireylerde başa çıkma stratejilerinden kaçınmanın daha sık olduğu ve bu başa çıkma stratejisini tercih eden kişilerde kaygı hissinin daha yüksek, kaygı bozukluklarının daha sık olduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (259)

Nörobiyolojik olarak bakıldığında özellikle amigdala ile ilişkili endokannabinoid sistem korku tepkisinde etkindir ve serotoninerjik ve dopaminerjik modülatör sistemlerle oldukça bağlantılıdır. Endokannabinoid sinyal sistemindeki bireysel değişiklikler farklı anksiyete fenotiplerine ve sonuçta strese dayanıklılığa katkıda bulunmaktadır (260).

Olumsuz bir yaşam olayından sonra kişilerin verdikleri tepkiler farklı olmaktadır. Bunlar dayanıklılık, travma sonrası büyüme ya da travma sonrası stres belirtileri olabilir.

Dayanıklılık, travmanın etkilerine kolay uyum sağlayarak olumsuz deneyimden kurtulma anlamına gelmektedir. Travma sonrası büyüme ise travma sonrasında olumlu değişiklikler göstermektir. Bu iki kavram birbirinden ayrı olup aralarındaki ilişki hakkında literatürde çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Aralarında negatif (261) ve pozitif (262) korelasyon gösteren çalışmalar olmuştur. Dayanıklılığın travma sonrası büyümeye aracılık ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (263). Sonuç olarak bu iki durumun aksine travmanın etkilerinin

kişinin hayatında psikopatolojik süreçler oluşturmaları ve bir bozukluk haline gelmesi ile travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ortaya çıkar.

Literatürde geçmiş çalışmalarda düşük dayanıklılık, TSSB gelişmesinde en önemli risk etmenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (264). Psikiyatrik bozukluk ile yüksek dayanıklılık arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Dayanıklılığın etkisi, olumlu bir sonuç elde etmeye ya da olumsuz bir sonucu azaltmaya ya da engellemeye yardımcı olan koruyucu etmenlerin varlığıdır (265). Dayanıklılığın TSSB üzerinde doğrudan etkilerinin yanı sıra, anksiyete ve depresyon yoluyla TSSB üzerinde dolaylı etkilerinin de olduğu bilinmektedir (266). Ayrıca dayanıklılığın, travma sonrasında travma sonrası stres bozukluğunun gelişmesine karşı koruma sağladığı ve potansiyel bir tedavi müdahalesi olarak yapılacak değişiklikler için hedef olabileceği gösterilmiştir (267).

Algılanan stresin artmasının TSSB semptomlarının gelişimini etkilediği ve algılanan stres derecesinin bireysel dayanıklılık tarafından yönetildiği bilinmektedir (268). Ayrıca dayanıklılık, olumsuz olaylar bağlamında diğer koruyucu etmenlerle, özellikle başa çıkma becerileriyle ilişkilendirilmiştir (269). Stresle başa çıkma stratejileri problem odaklı ve duygu odaklı olarak aktif başa çıkma ve kaçınma şeklinde ele alınabilir (270). Özellikle kaçınma başa çıkma stratejisinin TSSB gelişimi ile ilişkili olduğu göstermiştir (271). Dayanıklılığın düşük olması, tercih edilen başa çıkma stratejisi seçimini etkileyerek TSSB semptomlarının gelişimine sebep olabilir (267).

Geçmişte yapılan çalışmalarda farmakolojik tedavi ile dayanıklılığı düşük olan kronik TSSB hastalarında dayanıklılık ölçek puanlarının pozitif yönde değişmesi, dayanıklılığın iyileşmeyi de değerlendirebileceğini düşündürmektedir (272, 273, 274) . Dayanıklılık değiştirilebilir bir etmendir ve tedaviyle daha iyiye gittiğinin bilinmesi, travma sonrasında gelişebilecek psikopatolojiler için bir tedavi stratejisi olarak ele alınabileceğini göstermektedir (275).

Dayanıklılık düzeyi daha yüksek olan bireylerde Yaygın Anksiyete Bozukluğu yaygınlığı daha düşüktür (276). Aynı şekilde sosyal fobiyle ilgili yapılan çalışmalarda da düşük dayanıklılık düzeyi bir risk etmeni olarak ortaya çıkmakta, yüksek dayanıklılık koruyucu olmaktadır (277). Dayanıklılığın sosyal kaygı bozukluğundaki kaygı ve erteleme arasındaki ilişkiye kısmen aracılık ettiği ve dayanıklılık düzeyi yüksek olan öğrencilerde erteleme davranışı sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (278). Panik bozukluk tanılı hastalarda yapılan dayanıklılık çalışmaları nispeten daha az sayıda olmakla birlikte dayanıklılığı yükseltmeye odaklanan müdahalelerin panik bozukluk hastalık derecesi ve semptomlarını

azalttığı görülmüştür (279). Bu sonuçlar yüksek dayanıklılığın panik bozukluk için koruyucu olduğunu göstermektedir (280).

Dayanıklılığın yüksek olması, obsesif kompulsif bozukluk(OKB) hastalarında semptomların daha az olması ile ilişkilidir (281). Bir olumsuz yaşam olayı ile karşılaşıldığında daha yüksek dayanıklılık puanlarına sahip OKB hastalarında, obsesif kompulsif belirtilerin stabil kaldığı saptanmış, tersine daha az dayanıklılık puanları, obsesif kompulsif belirtilerin kötüleşmesiyle ve diğer anksiyete ve depresyon belirtilerinin eklenmesi ile ilişkili bulunmuştur (282). Ayrıca dayanıklılığı yüksek OKB hastalarında tedavi yanıtı daha iyi olmaktadır ve dayanıklılığı artırmaya yönelik müdahaleler, tedavi sonuçlarının iyileşmesi ile ilişkilidir (283).

1.2.3.2 Şizofreni Bağlamında Psikotik Bozukluklarda Dayanıklılık

Şizofreni, sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve dezorganize davranış gibi psikotik belirtiler ile karakterize olan, bilişsel bozuklukların, düşük yaşam kalitesinin ve psikososyal bozulmanın eşlik ettiği bir hastalıktır. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda hastaların normal popülasyona göre daha az dayanıklılık gösterdikleri ve dayanıklılığın işlevsellikle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dayanıklılık düzeyi daha düşük olan hastalarda daha zayıf psikososyal işlevsellik bulunmuştur ve dayanıklılık arttıkça bu işlevsellik kaybı iyileşir (284). Dayanıklılığı yüksek olan şizofreni hastalarında, pozitif, negatif ve genel psikopatoloji belirtilerinin düşük olanlara göre daha ılımlı olduğu görülmüştür (285). Şizofreni hastalarında %50'den fazla oranda ortaya çıkan depresif belirtilerin dayanıklılık ile ilişkili olduğu ve dayanıklılığın geliştirilmesinden fayda görebileceği bilinmektedir (286). Şizofrenide iyileşme ile ilişkili etmenleri inceleyen bir metaanalizde iyileşme ile ilişkili en önemli etmen olarak dayanıklılık saptanmıştır (287).

1.2.3.3 Duygudurum Bozukluklarında Dayanıklılık

DSM-V tanı sınıflandırma sistemine göre Duygudurum bozuklukları ayrı bir kategori olarak sınıflandırılmıştır ve bipolar I ve II bozukluk, siklotimik bozukluk, majör depresif bozukluk, kalıcı depresif bozukluk (distimi), premenstrüel disforik bozukluk tanılarını kapsamaktadır (288). Duygudurum bozuklukları ülkeler arasında rakamsal farklılıklar görülmekle birlikte dünya çapında yüksek yaygınlığa sahiptir ve artan bireysel engellilik ve toplumsal ekonomik kayıplarla büyük ölçüde ilişkilidir. Güncel literatür duygudurum bozuklukları ile ilişkili etmenlere odaklanmış ve çocuklukta yaşanan olumsuzluklar ile bağlantılı olduğunu göstermiştir ancak çalışmalar çocukluk çağı travmasına maruz kalan tüm bireylerin bu bozuklukları göstermediğini, gösterse de hastalık şiddetlerinin aynı olmadığını göstermektedir

(289). Travma sonrası duygudurum bozukluğu geliştiren ve geliştirmeyen bireyler arasındaki farklar dikkat çekmiştir. Bu noktada dayanıklılık, hem majör depresif bozukluk, hem de bipolar bozukluk için travma ve duygudurum bozukluğu belirtileri arasında bir aracı olarak görev almaktadır (290). Psikolojik dayanıklılık ile duygudurum bozukluğu ilişkisini araştıran bir sistematik incelemede psikolojik dayanıklılığın duygudurum bozukluklarında olumlu etkisi olduğu, duygudurum bozukluğu olan bireylerin, duygudurum bozukluğu olmayan bireylere göre daha az dirençli olduğunu göstermiştir (291). Bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk tanımlı hastaları sağlıklı kontrollerle kıyaslayan bir çalışmada, her iki grupta da sağlıklı kontrollere göre daha düşük dayanıklılık puanları elde edilmiştir. Bipolar bozukluk tanımlı hastalar, majör depresif bozukluk tanımlılara göre daha az dayanıklı bulunmuştur (292).

Majör depresif bozukluk tanımlı hastalarda yapılan geçmiş çalışmalarda dayanıklılığın daha az depresif semptomla ilişkili olduğu, aynı zamanda majör depresif bozukluğu olan hastalarda tedavi sonucunun bir yordayıcısı olduğu desteklenmektedir. Hastanede yatarak tedavi edilen majör depresif bozukluk tanımlı hastaları değerlendiren bir çalışmada daha dayanıklı bireylerde daha düşük şiddette depresif belirtiler mevcutken yüksek dayanıklılık, depresif belirtilerde daha hızlı düzelme ve tedaviye iyi yanıtı öngördürmüştür (293). Majör depresif bozukluk tanımlı hastalarda hem dayanıklılık toplam puanları, hem de dayanıklılığın alt boyutları olan benlik algısı, gelecek algısı, yapısal stil ve sosyal yeterlilik puanları sağlıklı bireylere göre daha düşük olarak saptanmıştır (294). Majör depresif bozuklukta dayanıklılık etmenlerini araştıran bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında bilişsel değerlendirme ve duygu düzenlemede etkin rol alan frontal kortikal beyin bölgelerinin artan aktivasyonu, dayanıklılık ile ilişkili bulunmuştur (295). Dayanıklılığı düşük hastalarda, nöroendokrin ve nöroinflamatuvar belirteçlerin yanı sıra glutamaterjik sistem düzensizliği görülmektedir. Nörotransmitter sentezi, sinyal bağlantılarının oluşması ve glutamaterjik reseptörlerin fonksiyonları da dahil olmak üzere glutamat nörotransmisyonu, dayanıklılık ile ilgili gibi görülmektedir (296).

Çalışmalar daha sık olarak majör depresif bozukluğa odaklanmış olup bipolar bozukluk arka planında kalmıştır. Bipolar bozukluk seyri sırasında olumsuz yaşam olayları ve stres akut dönemlerin ortaya çıkmasında ve semptomların tekrarlamasında rol oynayabilmektedir (297). Ayrıca bipolar bozukluk hastaları, hastalığın doğası gereği hem semptomatik hem de ötimik evresinde yıkıcı davranışlar ve dürtüsellik nedeniyle travmatik olaylara kontrollere göre daha kolay maruz kalmaktadır (298). Ayrıca bipolar bozukluk tanımlı hastalar için hayati önem taşıyan ve dürtüsellik ve semptomların şiddeti nedeniyle genel popülasyondan çok daha sık

görülen intihar girişimleri açısından koruyucudur ve intihar ile yaşam kayıplarını engellemede etkili olmaktadır (299). Bu nedenle stresle başa çıkma yeteneği olarak tanımlanabilecek olan dayanıklılık hastalığın seyri açısından önemlidir.

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda toplumdaki diğer bireylerle kıyaslandığında daha düşük dayanıklılık saptanmıştır ve dayanıklılık azaldıkça depresif dönem sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda bipolar bozuklukta sıkça görülen dürtüsellik artışı, bilişsel yetersizlikler, işlevsel bozukluklar gibi etmenler, dayanıklılığı olumsuz yönde etkileyerek stresle başa çıkma gücünü azaltabilir (300). Dayanıklılığı daha yüksek olan bipolar bozukluk hastaları, stresle karşılaştığında daha etkin başa çıkma yöntemleri kullanılır, olumlu öz değerlendirmeler ve öz saygı ile tepki verir ve sosyal destekleri daha iyi kullanabilir. Böylece yaşam kalitesi yükselmektedir (301). Ayrıca genel hayattaki işlevselliği kısıtlayan bir semptom olan uykusuzluk, düşük dayanıklılığa sahip hastalarda daha sık olarak görülmektedir (302). Hastalığın yönetimi, öz bakım ve kendine güven gibi dayanıklılık alt boyutları, hastalık semptomlarının şiddeti ile ilişkili olup dayanıklılık arttıkça semptomlar hafif, iyileşme daha hızlı ve klinik gidiş daha iyi olmaktadır (303). Benzer şekilde Connor ve Davidson bir dayanıklılık ölçeği geliştirirken dayanıklılığın yüksek oluşunun depresyonlu hastalarda 6 aylık takipte tedavi yanıtını anlamlı şekilde öngördüğünü bildirmiştir (275). Daha yüksek dayanıklılık düzeyinin daha hızlı iyileşmeyi tahmin ettirebilecek bir etmen olduğu başka çalışmalarda da belirtilmiştir (304).

Tüm bu bulgular ışığında duygudurum bozukluklarında, özellikle de bipolar depresyonda dayanıklılık düzeylerinin saptanması ve dayanıklılığı artırmak için spesifik psikoeğitim ve psikoterapötik müdahalelerin teşvik edilmesi, hastalıklarla mücadelede, semptomların iyileşmesi, işlevselliği düzeltme ve intiharı önleme kapsamında önemli bir adım olacak gibi görülmektedir.

1.2.4. Dayanıklılığın Arttırılmasına Yönelik Yöntemler

Genel nüfus çalışmaları, toplumların büyük bir kısmının yaşamları boyunca en az bir travmatik olaya maruz kaldıklarını göstermiştir ve bildirilen oranlar %70'e kadar varmaktadır (305). Yaşam boyu travma ve olumsuz yaşam koşullarıyla etkili bir şekilde başa çıkmak ve strese sağlıklı bir uyum süreci yaşayabilmek için yüksek dayanıklılık gerekmektedir. Ayrıca yaşamsal değişiklikler ve zorlayıcı etmenler karşısında intihar düşünceleri ve davranışlarını engelleyici bir etmen olarak bilinmektedir (306). Dayanıklılık öğrenilebilir ve dinamik davranışsal, bilişsel ve çevresel süreçler tarafından aktif olarak yapılandırılıp

şekillendirilebilir. Bu nedenle son dönemde yapılan çalışmalarda dayanıklılığı neyin oluşturduğuna ve bunun nasıl geliştirilebileceğine odaklanılmaktadır. Dayanıklılık geliştirmek için uygulanan yöntemler, işlevsel bozulmaya yol açarak kısa veya uzun dönemde bireysel ve maddi kayıplara sebep olan ruhsal bozuklukların engellenmesi için koruyucu müdahaleler olarak düşünülmektedir (307). Dayanıklılık, birey, aile ve çevre arasındaki etkileşimlerle şekillenen bir süreç olduğundan müdahaleler, bireysel, ailesel, toplumsal ve kültürel olmak üzere çok çeşitli boyutları içerir (308).

Dayanıklılık geliştirmeye yönelik farklı müdahalelerin sonuçlarını inceleyen bir metaanalizde farkındalık, bilişsel becerileri arttırma, öz-şefkat becerileri, minnettarlık uygulaması, duygusal düzenleme eğitimi, rahatlama ve hedef belirlemenin bir kombinasyonunu içermekte olan psikoeğitim programları incelenmiş ve farkındalık veya bilişsel davranışçı teknikleri kullanan müdahalelerin dayanıklılık ölçümlerini artırabildiği görülmüştür (309). Farkındalık temelli olan tekniklerin çalışanlarda stres azaltmada etkili olduğu ve dayanıklılığı arttırdığı bildirilmiştir (310). Kronik hastalığı olan işçiler üzerinde yapılan ve bireysel bir koçluk sistemi şeklinde uygulanan bilişsel davranışçı yöntemlerin değerlendirildiği bir çalışmada, bilişsel davranışçı yöntemlerin ortaya çıkan zorluklarla başa çıkmada yardımcı olduğu bulunmuştur (311). Bilinen meme kanseri tanılı 25 kadında SMART olarak tanımlanan Stres Yönetimi ve Dayanıklılık Eğitimi programının etkisini araştıran bir çalışmada, 12 haftada dayanıklılık, algılanan stres, kaygı ve genel yaşam kalitesinde başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (312). Demans tanılı bireylerin bakım verenlerinde dayanıklılık oluşturmaya yönelik müdahaleleri inceleyen bir çalışmanın sonuçlarına göre dayanıklılığı artıran müdahaleler, bakım vermenin daha sürdürülebilir olmasına, bakımverenler üzerindeki olumsuz sonuçların hafiflemesine, bakımın kalitesinin iyileştirilmesine ve demanslı kişinin hastaneye yatırılmasının geciktirilmesine yardımcı olabilir (313). Aynı şekilde inme sonrası bakımverenlerin dayanıklılığını arttırma yöntemlerini inceleyen bir çalışmada görüldüğü gibi bilgi sağlama, problem çözme becerilerini arttırma ve psikoeğitimden oluşan müdahaleler, bakıcıların dayanıklılığını arttırmada faydalı görülmüştür (314). Dayanıklılık geliştirmeye yönelik yöntemlerin kendi kendine yardım şeklinde uygulanmasını kapsayan bibliyoterapi yöntemlerinin de dayanıklılığı arttırmada faydalı olduğu gösterilmiştir (315).

Henüz dayanıklılığı iyileştirme yöntemleri konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır ve yöntemlerdeki farklılıklar sürmektedir ancak heterojen uygulamalara rağmen, dayanıklılığı teşvik eden programların çoğu bir dereceye kadar etkili bulunmaktadır ve ruh sağlığını

iyileştirme açısından faydalı olmaktadır (316). Özellikle psikopatoloji riski yüksek olan çocuk, genç ve erken erişkinlik döneminde ruh sağlığının olumlu gelişimi teşvik etmeye yönelik dayanıklılık geliştirme yöntemleri uygulanabilir (317).

1.3. Santral Adenozinerjik Sistem

1.3.1 Adenozinin Sentezi

Adenozin, bir glikozidik bağ ile bağlı adenin ve riboz molekülünden oluşan, endojen bir pürin nükleozididir (318). Hücre içi ve dışında değişik yollar ile üretimi sağlanabilir. Hücre içinde 5'-nükleotidazlar ile ATP, ADP ve AMP'nin yıkımı ile üretilebilir (319). Üretilebileceği bir diğer hücre içi yol ise S-adenozil homosisteinin sitozolik bir enzim olan S-adenozil homosistein hidrolaz ile homosistein ve adenozine parçalanmasıdır (320). Hücre dışında ise ATP'nin ekto-5' nükleotidaz enzimi ile parçalanması sonucu oluşabilir (321).

1.3.2. Adenozin Reseptörleri ve Santral Sinir Sisteminde Fizyolojik Etkileri

Adenozin, santral sinir sisteminde nöronal aktivite üzerinde yaygın etkileri bulunan ve genellikle inhibitör etkiye sahip bir nöromodülatördür. İşlevlerini G-protein ilişkili adenozin reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bilinen dört adenozin reseptörü (A1, A2A, A2B ve A3) olsa da, beyinde A1R ve A2AR'nin daha yüksek yoğunlukta bulunur ve A2B ve A3'e göre adenozinin beyin fonksiyonu üzerindeki etkisi çoğunlukla A1 ve A2A'ya bağlıdır (322). İnhibitör etki gösteren adenosin A1 reseptörünün (A1R) çeşitli beyin hasarlarında nöroprotektif bir fonksiyona sahip olduğu, eksitatör A2A reseptörünün (A2AR) ise normal yaşlanmada ve birçok nörodejeneratif hastalık sürecinde nörotoksisiteyi artırmada rol oynadığı düşünülmektedir (323). Adenozinin santral sinir sistemi içerisinde normal fizyolojide nöronal sinyalleme (324, 325) , uyku ve sirkadyen ritm (326, 327) , astrosit fonksiyonu (328), sinaptik uyarılabilirlik (329), bellek (330) ve öğrenme (331), motor fonksiyon (332), duygudurum düzenlenmesi (333), nöroproteksiyon (334) gibi çeşitli etkileri olduğu bilinmektedir.

1.3.3. Adenozinin Yıkımı, Adenozin Deaminaz ve Ürik Asit Biyokimyası

Beyindeki nöronların aktivite düzeyi ile enerji tüketimi arasında doğrusal bir ilişki vardır ve nöron aktivitesi arttıkça enerji tüketimi artar. Adenozin, enerji kaynağı olarak kullanılan ATP'nin hidrolizinin son ürünü olduğundan enerji tüketimi ve adenosin oluşumu doğrudan ilişkilidir (335). Beynin enerji ihtiyacının ATP sentezleme yeteneğinin üzerine çıkması, adenozin salınımını büyük ölçüde artırır. Bu, enerji gereksinimlerindeki büyük bir artış (nöbetler sırasında) veya metabolik substratların kaybı (iskemi) nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu

koşullar altında ATP seviyeleri azalır ve diğer adenin nükleotidleri ve adenosin seviyeleri artar (336). Hücre içinde ya da dışında artan adenosin, nükleosid taşıyıcıları yoluyla çift yönlü olarak hareket edebilir (337). Nükleozid taşıyıcıları iki çeşit olup Dengeleyici Nükleozid Taşıyıcıları ve Konsantre Edici Nükleozid Taşıyıcıları olarak sınıflandırılabilir ve bu geçiş Dengeleyici Nükleozid Taşıyıcıları ile difüzyon yöntemi kullanılarak, Konsantre Edici Nükleozid Taşıyıcıları ile sodyum bağımlı olarak gerçekleşir (338). Temel koşullar sırasında, hücre zarı boyunca adenosin için küçük bir konsantrasyon farkı olduğundan bu akış minimum düzeydedir. Eğer hipoksi, iskemi veya inflamasyon gibi hücresel stres koşulları ortaya çıkarsa hücre dışı adenosin konsantrasyonları yükselir ve artan konsantrasyon gradyanı nedeniyle adenosin akışı esas olarak hücre dışı alandan hücre içi bölmeye doğru yönlendirilir (339).

Fizyolojik koşullarda hücre dışı adenosinin metabolize edilmesini sağlayan en önemli yol adenosin kinaz enzimi ile fosforilasyon iken, iskemi gibi patolojik koşullarda oluşabilen yüksek adenosin konsantrasyonlarında muhtemelen adenosin taşıyıcılarının inaktivasyonuna bağlı olarak adenosin deaminaz enzimi daha önemli hale gelir (340) Adenosin kinaz fosfat donörü olarak ATP'ye ihtiyaç duyduğundan, adenosin deaminaz iskemi benzeri koşullar sırasında adenosin metabolizması için daha önemli bir enzim haline gelmektedir (341).

Adenosin Deaminaz, pürin nükleotidler olan adenosin ve deoksiadenosinin katabolizmasında rol oynayan ve amin gruplarını kopararak geri dönüşümsüz olarak sırayla inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalize eden enzimdir (342). Adenin nükleotid katabolizmasının hız sınırlayıcı basamağını oluşturarak hücresel enerji metabolizmasında önemli roller oynar (343). Nükleik asitlerin, özellikle DNA'nın, proteinlerin ve hormonların biyosentezi ve düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok hücresel süreçle bağlantılıdır.

İnsanlarda ADA'nın ekspresyon, hücresel konum, katalitik ve biyokimyasal özellikler açısından farklılık gösteren iki izoformu vardır; ADA1 ve ADA2. ADA1 tüm insan dokularında bulunur. Esas olarak hücre içi lokalizasyondadır. Sitozolik lokalizasyonunun yanı sıra farklı hücrelerin yüzeyinde ekto-enzim olarak da eksprese edilir ve bir dokudaki toplam hücre içi ve hücre dışı adenosinin düzenlenmesinde önemli bir proteindir (344). EctoADA'nın hücre dışı adenosini parçalamadaki ana rolünün yanı sıra, daha yeni kanıtlar enzimin ekstraenzimatik fonksiyonel rolüne işaret etmiş ve kalsiyum akışı ve serebellar nöronlarda polifosfoinositidlerin hidrolizi üzerine ekstra-enzimatik etkisini göstererek adenosin bağlanması ve sinyalleme fonksiyonu için pozitif bir modülatör olarak görev yapabileceği gösterilmiştir (345). Tüm ADA aktivitesinin yaklaşık %90'ını ADA1 sağlar ve ADA1'in genetik yokluğu ağır kombine immün yetmezlik denen ciddi bir tabloya

yol açar (346). ADA-2 ise karaciğer, böbrek ve bağırsaklarda bulunmaktadır (347) ve hücre dışı konumlanarak serumun ADA aktivitesine önemli ölçüde katkıda bulunur (348).

Pürin metabolizmasının son ürünü ürik asittir. Adenozin, ADA tarafından deamine edildiğinde inozine dönüştürülür. Daha sonra inosin, hipoksantine parçalanır ve hipoksantin, ksantin oksidaz enzimi ile parçalanarak ürik asit oluşur (349). Ürik asit , fizyolojik pH'ta büyük ölçüde urat halinde bulunan zayıf bir asittir. Ürik asit katabolizmasını urat oksidaz olarak da bilinen ürikaz enzimi katalize eder ve ürik asit böbrekler tarafından kolayca atılan, daha çözünür bir bileşik olan allantoina dönüştürülerek yıkılır (350).

Dolaşımdaki toplam serum ürik asit konsantrasyonu, hepatik üretim, bağırsak sekresyonu ve renal tübüler **reabsorbsiyon** ve sekresyon ile dengede tutulur (351). Denge bozulduğunda hiperürisemi veya hipoürisemi ortaya çıkar. Hiperürisemi serum urat konsantrasyonunun erkeklerde >7 mg/dl ve kadınlarda >6 mg/dl olması olarak tanımlanır (352) ve fizyolojik koşullarda ürik asit üretiminin artması, atılımının azalması veya her iki sürecin birlikte ortaya çıkmasından kaynaklanır. Ürik asit ekzojen ve endojen kaynaklardan ortaya çıkabilir. Endojen olarak pürin metabolizmasındaki hatalar hiperürisemiye neden olabilir (353). Ekzojen olarak ise pürinden zengin beslenme ile hiperürisemi oluşabilir ve bu nedenle beslenmede bazı besin gruplarının kontrol edilmesi ile miktarı düzenlenebilir. Serum ürik asit düzeyinin kırmızı et veya deniz ürünleri alımının artmasıyla arttığı ve süt tüketiminin artmasıyla azaldığı geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (354). Hipoürisemi ise serum ürik asit düzeyinin ≤ 2 mg/dl olmasıdır. Ürik asidin aşırı atılımı veya yetersiz üretimine bağlı olarak iki tipi vardır (355).

Fizyolojik koşulların dışına çıkıldığında, örneğin iskemi gibi stres koşulları altında, ATP, adenin ve ksantine parçalanır ve ksantin oksidaz üretimi artar. Bu iki etki ürik asit üretiminin artmasına neden olur (356). Oksidatif stres durumlarında prooksidan-antioksidan dengesinde prooksidan lehine bir bozulma olur. Primat evrimi sırasında, yaşam süresinin uzatılmasında ve yaşa özel kanser oranlarının azaltılmasında önemli bir etmen, oksijen radikallerine karşı geliştirilmiş koruyucu mekanizmalar olabilir ve bu koruyucu sistemlerden birinin, primat evrimi sırasında bir dizi mutasyon sonucunda düzeyi belirgin biçimde artan plazma ürik asit olduğunu gösteren pek çok kanıt mevcuttur (357). Güçlü bir radikal temizleyici olmasının yanı sıra demir ve bakır gibi metal iyonlarını serbest radikal reaksiyonlarını katalize edemeyen zayıf reaktif formlara dönüştürerek şelatör görevi görebilen ürik asit, insan vücudundaki en önemli antioksidanlardan biridir (358). Bununla birlikte ürik asidin endotel disfonksiyonu, mitokondriyal değişiklikler ve azalmış hücre içi ATP gibi etmenler ile prooksidan etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (359, 360) Bu etkileriyle

hipertansiyon (361), kalp yetmezliği (362), serebrovasküler hastalık (363), metabolik sendrom (364), kronik böbrek yetmezliği (365) ve glomerülonefrit (366) hastalarında etiyolojik rol oynadığı ve serum ürik asit düzeylerinin bağımsız öngörücü olduğu ve prognostik bilgiler sağlayabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Aksine geçmiş çalışmalarda gösterildiği kadarıyla hiperüriseminin, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı, demans dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir etkisi vardır ve bu etkinin ürik asidin iyi tanımlanmış antioksidan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (367).

1.3.4. Adenozin Deaminaz ve Ürik Asidin Nöropsikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi

Adenozin deaminaz (ADA), vücutta homeostazın korunmasında hayati önem taşıyan bir enzimdir ve santral sinir sistemi de dahil olmak üzere çok sayıda hastalık patolojisine etkisi vardır ve adenozinin düzenlenmesi yoluyla bir nöromodülatör görevi görmektedir (368). Adenozinin homeostatik rolü temel olarak hücresel metabolizmayı azaltan sinaptik olmayan adenozin A1 reseptörlerinin aktivasyonundan kaynaklanırken nöromodülatör rolü sinaptik seviyede, inhibitör A1 ve eksitatör A2A reseptörlerinin denge aktivasyonu yoluyla nörotransmitterlerin (NT) salınımını kontrol etme yeteneğine bağlıdır ve nöromodülatör olarak adenosin, nörotransmitterlerin salınımını, sinaps sonrası tepkiyi ve diğer reseptör sistemlerinin etkisini modüle eder (369). Adenozin, merkezi sinir sisteminde GABA ile birlikte ana inhibitör nöromodülatörden biri olarak kabul edilmektedir ve metabolik stres durumlarında enerji talebini azaltıp enerji arzını artırarak nöroprotektif metabolit olduğu ileri sürülmektedir (370). Hücre dışı adenozin , hücre yüzeyindeki adenozin reseptörleri aracılığıyla hücreler arası sinyali düzenler. Buna karşılık hücre içi adenozin, enerji metabolizmasının ve DNA metilasyonunun düzenlenmesinde önemlidir (371). Adenosin deaminaz, hücre dışı adenosinin inhibitör etkisine karşı koyabilir (372). Tüm ana glia türleri ve çoğu nöron, fonksiyonel purinerjik reseptörlere sahiptir. Sinir sistemindeki purinerjik sinyallemenin fonksiyonel etkileri arasında nöron-glia iletişimi, kök hücrelerin farklılaşması, sinir sistemi hastalıkları ve yaralanmaya yanıt, nörovasküler ve nöroimmün etkileşimler, sinaptik iletim ve plastisite, glial farklılaşma, glialar arasında hücreler arası iletişim ve miyelinasyon yer alır (373). Hücre dışı adenosin seviyeleri nöronal aktiviteyle birlikte artar ancak beyin hasarı oluştuğunda önemli ölçüde daha yüksek seviyelere yükselirler. Hücre canlılığını korumaya çalışmak için ATP'nin artan kullanımından kaynaklanmaktadır, bu da orantısız olarak daha yüksek bir adenosin oluşumuna yol açmaktadır (374). Geçmişte yapılan çalışmalarda, Adenozin konsantrasyonunun inflamatuvar lezyonlarda yükseldiği ve adenozin

inhibisyonu durumunda inflamatuvar süreçlerin uzadığı pek çok kez gösterilmiştir (375, 376, 377) .

Adenozin deaminaz eksikliği sonucunda ortaya çıkan immun yetmezlik tablosunda gözlemlenen nörolojik anomaliler (378) ve davranışsal sorunlar (379) nedeniyle nöropsikiyatrik hastalıklar ile adenozin ve adenozin deaminaz ilişkisi merak uyandıran bir konudur.

Adenozin metabolize edici bir enzim olan adenozin deaminaz serum düzeyinin , nöropsikiyatrik bozukluklarda adenozin sinyallemesinin önemli bir periferik biyobelirteci olduğu ve hipoadenozinerjik durumlarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (380). Ek olarak, adenosinin erken beyin gelişiminde ve beyin bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (381).

Genellikle çalışmalar iskemi, epilepsi, ekstrapiramidal sistem bozuklukları (382), Parkinson hastalığı, şizofreni, bipolar bozukluk gibi hastalıklara odaklanmıştır.

1.3.4.1. İskemi

Hipoksik veya iskemik koşullar, beyin parankiminde, *in vitro* beyin preparatlarında veya kültürlenmiş nöronlarda hücre dışı adenosin düzeylerinde güçlü ve sürekli bir artışı tetikler. İskemi sırasındaki yüksek hücre dışı adenosin seviyeleri, spontan nöronal ateşlemeyi azaltır, eksitotoksisiteyi önler ve iskemik kalsiyum alımını engeller, böylece nöroprotektif etkiler gösterebilir (383). Adenozin deaminaz inhibitörü deoksikoformisinin sıçan serebral korteksinden purin salınımı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada hipoksi sırasında beyindeki interstisyel adenosin seviyelerini yükseltmek ve bazı metabolitlerinin oluşumunu baskılamak için faydalı olduğunu göstermiştir (384).

1.3.4.2. Epilepsi

Epilepside yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi adenozin, nöbetler açısından inhibitör bir modülatördür. Epileptik nöbetler sırasında beyinde hücre dışı adenosin seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Anti-epileptik ve antikonvülsif işlevi vardır ve nöbetin durmasına, postiktal refrakterliğe ve epileptogenezin baskılanmasına aracılık ettiği gösterilmiştir (385). Hücre dışı adenosin konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahip olan Adenozin deaminazın inhibisyonunun, çeşitli hayvan epilepsi modellerinde nöbetleri etkili bir şekilde azalttığını bildirilmiştir (386) ve antiepileptikler adenozin deaminaz inhibisyonu şeklinde etki gösterir (387).

Parkinson hastalığı olan 42 hastanın adenzin deaminaz aktivitesini değerlendiren bir çalışmada hastalarda normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek aktivites saptanmış ve yüksek serum adenzin deaminaz aktivitesinin, bağışıklık fonksiyonunu değiştirerek patogeneizde rol oynayabileceği görülmüştür (388).

1.3.4.3. Parkinson Hastalığı

Nrodejenerasyonda adenzinin hücre dışı konsantrasyonunun arttığı bilinmektedir. Parkinson hastalığında adenzin metabolizması, nöroinflamasyona aracılık eden ve bazal ganglion fonksiyonunu değiştiren yolakları etkilemektedir (389). Adenzin deaminaz inhibisyonu veya adenosin A2A reseptörlerinin antagonizmasının Parkinson hastalığında nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (390).

1.3.4.4. şizofreni

Homeostatik etkileri bilinen adenzin molekülü, çoklu nörotransmitter yolakları üzerinde etkileri ile nöromodülatör işlevi görmektedir. Ayrıca beyin gelişimine etkileri de göz önüne alındığında şizofrenide görülen nörogelişimsel sapmalara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Adenzinin metabolizmasında rol alan bir enzim olan Adenzin deaminazın periferik biyobelirteç olarak kullanılabileceği ne sürülmektedir. Giderek artan sayıda davranışsal ve nörokimyasal çalışma, özellikle bazal gangliyonlarda adenzin ve dopamin reseptörleri arasındaki antagonistik etkileşime dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Pürinerjik sistemdeki bir işlev bozukluğunun, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon arasındaki dengesizliği ortaya çıkarabileceği ve adenosinerjik aktivitenin azalmasıyla sonuçlanacağı fikri ortaya atılmıştır ve adenzin reseptör agonistlerinin tipik nöroleptik benzeri profilinin gerekçesi bu şekilde açıklanmıştır (391).

Adenosin, glutamat , dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder ve sinaptik sonrası hiperpolarizasyon yoluyla nöronal aktiviteyi azaltır. Daha önce hiç ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında daha yüksek adenzin deaminaz seviyeleri, adenosinin daha hızlı ve daha fazla parçalanması anlamına gelir ve hipoadenosinerjik bir duruma yol açar (380). Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarında adenzin deaminaz aktivitesinin ölçüldüğü bir çalışmada adenzin deaminaz aktivitesinin arttığına dair kanıtlar elde edilmiştir (392). Tedavi alan şizofreni hastalarında kullanılan antipsikotik tedavinin türüne göre değişiklikler kaydedilmiştir. Klozapinle tedavi edilen hastalar, haloperidol ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek serum ADA aktivitesi göstermektedir ve klozapine yanıt ile ilişkilidir (393). Dorsolateral prefrontal kortekste

piramidal nöron ve astrositlere odaklanan bir çalışmada, şizofreni hastalarında adenzin metabolik süreçlerinde anormallik olduğu ve artmış adenzin deaminaz düzeylerinin hücre dışı adenzinin nöron kaynaklı azaltılmasında bir rol olduğunu göstermektedir (394). Tersine şizofreni hastalarında daha düşük adenzin deaminaz düzeyleri bildiren çalışmalar da mevcut (395) olup araştırmalar devam etmektedir.

1.3.4.5. Bipolar Bozukluk

Pürinerjik sinyallemenin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığına dair kanıtlar son yıllarda artmaktadır. Adenosin, hem dopamin hem de glutamat modülasyonu yaparak insan merkezi sinir sisteminde etki göstermektedir. Ayrıca bipolar bozukluk tanılı hastalarda gut gelişme riskini değerlendiren bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalarda sağlıklı topluma göre gut görülme sıklığının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (396) ve gut hastalığı, pürin nükleotid metabolizmasının son ürünü olan ürik asidin birikimiyle karakterize olduğundan bipolar bozukluk ile pürinerjik sistem disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu düşünülmektedir.

Bipolar bozukluk patofizyolojisinde adenzin ilişkili bir model ortaya koyan bir çalışmada, adenzin A1 reseptörlerindeki azalmış adenosinerjik aktivitenin manik davranışla ilgili nörotransmitter yollarındaki karmaşık değişikliklere öncülük ettiği öne sürülmüştür (397). Aynı yazarlar, hiperürisemi ile ilişkili tedaviye dirençli manide, gut karşıtı ajan olan purinerjik modülatör allopurinolün etkinliğini de göz önüne alarak manide bir tarama testi olarak ürik asit düzeylerinin kullanılmasını önermiştir (398). Ürik asit düzeyleri aynı zamanda manik bir dönem sırasındaki dürtüsel özelliklerle de pozitif ilişkilidir ve tedavi yanıtını olumsuz etkileyebilir (399). Buna benzer sonuçlar bulan pek çok çalışma mevcuttur. Daha önce tedavi görmemiş, ilk kez manik atak geçiren, bipolar bozukluk tanılı 20 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ürik asit düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (400). Aynı şekilde bipolar bozukluk tip 1 hastalarının depresif ve manik dönemlerindeki serum ürik asit düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, mani atağında ürik asit düzeyindeki artış görülmüş ve mani derecelendirme ölçeklerinin skorlarındaki artış ile doğrudan ilişkili bulunmuştur ancak bu artışın sadece manik döneme özgü olduğu, depresif dönemde anlamlı olmadığı öne sürülmüştür (401). Bununla birlikte bipolar bozukluğu olan hastalarda ötimik dönemler de dahil olmak üzere pürinerjik disfonksiyonu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ötimik bipolar bozukluk hastalarında kontrollere göre serum adenzin düzeylerinde azalma olduğunu gösteren bir çalışmada hastaların adenzin düzeyleri ile depresyon ölçeği puanları arasında da anlamlı negatif korelasyon gözlenmiş, daha fazla

fonksiyon bozukluğunun daha düşük adenosin seviyeleri ile değerlendirilebileceği düşünülmüştür (402). Ayrıca bipolar bozukluk tanılı hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan intihar davranışı ile adenosin disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (403).

Pürin metabolizmasında yer alan bir enzim olan Adenosin deaminaz, pürinerjik fonksiyonun periferik belirteci olarak sıkça kullanılmaktadır. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda pürinerjik sistem disfonksiyonunun varlığı araştırmalara konu olsa da literatürde adenosin deaminazın biyobelirteç olarak kullanıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda manik dönem ve bunu takip eden remisyonu değerlendiren bir çalışmada ADA konsantrasyonları hem akut atak, hem de remisyon sırasında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmış ve pürinerjik sistem disfonksiyonunu yansıtabildiği şeklinde yorumlanmıştır (404).

Adenosin santral sinir sistemindeki nörotransmisyonlar üzerindeki inhibitör ve eksitator etkilerine esas olarak sırasıyla A1 ve A2A reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Adenosin reseptörleri, adenosin tarafından aktive edilen G proteinine bağlı komplekslerdir. Son yıllarda pürinerjik disfonksiyon ile ilgili kanıtlar arttıkça bu reseptörler ile ilgili çalışmalar hız kazanmaya başlamıştır. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde çoğunlukla A1 ve A2A alt tipleri olmak üzere işlevsiz adenosin reseptör sinyalinin olduğunu desteklemektedir (405, 406, 407) . Ayrıca duygudurum bozukluklarında bir tedavi yöntemi olarak denenilen uyku yoksunluğunun, beyinde kortikal ve subkortikal bölgelerinde A1A reseptörü yoğunluğunda bir artışa neden olmaktadır (408). Uyku kaybı, bipolar bozukluğu olan kişilerde duygudurum dönemlerini tetikleyebilir. Adenosinin uzun süreli uyanıklık sonrasında uykunun başlatılmasında rol oynadığı varsayılmaktadır ve bu etki, adenosin reseptörlerinin seçici olmayan bir blokera olan kafeinin uygulanmasıyla kısmen tersine çevrilir (409). Adenosin A1 ve A2A reseptörlerinin ekspresyonunun ve aktivitesinin modülasyonu, sırasıyla yüksek ruh hali ve depresyon benzeri semptomlarla ilişkilidir. A1 reseptörünün aktivasyonu manik/hipomanik ataklarla ve bazı ilaçların antidepresan etkileriyle ilişkiliyken A2A reseptörünün aktivasyonu depresif benzeri semptomlarla ilişkilidir (410).

Bipolar bozuklukta pürinerjik sistem disfonksiyonunun biyobelirteçlerinin belirlenmesi, tanımlanması ve mevcut tedavi yöntemlerinin pürinerjik etkilerinin değerlendirilmesi tanı ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilmesi için olumlu katkılar sağlayabileceğinden önemli bir konu olmaya devam etmektedir.

1.4. Dayanıklılık ve Santral Adenozinerjik Sistem Arasındaki İlişki

Adenozin, beyinde inhibitör adenozin A1 reseptörleri ve eksitatör A2A reseptörleri glutamat salınımını azalttığı ve nöronları hiperpolarize ettiği için nöroproteksiyonda önemli bir rol oynadığı varsayılmakta olan bir nöromodulatördür. İnhibitör etki göstererek beyin için potansiyel olarak tehlikeli olabilecek aşırı uyarımı sınırlar. Psikolojik dayanıklılık, herhangi bir stres etkenine karşı adaptasyon sürecidir. Nöroproteksiyonda görevli bir ajan olduğu göz önüne alındığında adenozin, hem nöronal hücresel dayanıklılık, hem de psikolojik dayanıklılık açısından etkili olabilir. Sıçanlarda yapılan bir hayvan çalışmasında adenosin analogu olan 2-kloroadenozinin sıçan hipokampusunda uzun süreli iskemik hücre kaybı gelişimine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (411). Ek olarak iskemi ve epilepside yapılan geçmiş çalışmalar, gözlemlenen nöronal dayanıklılık etmenleri olarak adenozin, adenozin A1 reseptörleri ve ATP potasyum kanallarının dahil olduğunu ileri sürmektedir (412).

Strese karşı dayanıklılık, duygudurum bozukluklarının gelişimi için kritik öneme sahiptir. Uyku yoksunluğu ve adenozinin seçici olmayan reseptör antagonisti olan kafeinin beyinde adenozinin A1 reseptörlerini etkileyerek antidepresan etkiler gösterdiği ile ilgili sonuçlar arttıkça adenozin sisteminin depresif bozukluk tanımlı hastalarda stres dayanıklılığı ile ilişkili olabileceği yönünde araştırmalar artış göstermiştir. Tersine kronik uykusuzluk depresyon riskini arttırmaktadır. Kronik uyku yoksunluğunu araştıran bir hayvan çalışmasında hipokampüste adenosin A1 reseptörü ekspresyon ve aktivitesindeki artışın, stresin neden olduğu depresyon benzeri davranışlara karşı direnci modüle ettiği öne sürülmektedir (413). Ayrıca kronik uyku kısıtlaması, aynı mekanizmalar ile hücre dışı adenozin birikimini azaltarak uyku homeostazisini ve nöronal dayanıklılığı bozarak ve alkol gibi zararlı etkenlere karşı davranışsal duyarlılığı artırır (414). Uyku yoksunluğunun sadece nöronlarda değil, astrositler gibi nöroglialarda da adenosin A1 reseptör aktivitesi ile ilişkili olduğu ve hipokampal sinaptik plastisiteyi etkileyerek hafıza ve bilişsel kapasiteyi olumsuz etkilediği öne sürülmektedir (326). Adenozin reseptörlerinin duygudurum ve anksiyete bozukluklarındaki rolü pek çok çalışmada ele alınmıştır. A2A reseptörlerinin aktivasyonu, depresyon benzeri semptomların artmasıyla ilişkilendirilirken, A1 reseptörlerinin sinyalizasyonunun artması, hızlı antidepresan etkileri ortaya çıkarır ve manik kaymayla ilişkili olabileceği ve özellikle A_{2A} reseptörlerinin anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde de önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (333).

Literatürde psikolojik dayanıklılık ile adenozin sistemi arasındaki ilişkiyi tam olarak inceleyen bir çalışma bilindiği kadarı ile bulunmamaktadır.

2. METOT VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini Ağustos 2023 – Kasım 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran, en az bir klinisyen hekim tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Bipolar Duygulanım Bozukluğu tanısı almış olan ve araştırmayı yürüten klinisyen hekim tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Bipolar Duygulanım Bozukluğu tanısı doğrulanan hastalar oluşturmaktadır. Mani, ötimi ya da depresyon dönemi fark etmeksizin saptanan 99 Bipolar duygulanım bozukluğu tanılı hastanın 8'i 65 yaş üzeri olması, 1'i otizm, 3'ü mental retardasyon olmak üzere 4'ü nörogelişimsel bozukluk, 2'si tip 1 diyabetes mellitus, 2'si böbrek yetmezliği, 1'i ankilozan spondilit, 2'si epilepsi, 2'si hipotiroidi, 2'si hipertansiyon, 1'i kalp yetmezliği eş tanı varlığı, 2'si madde kullanımı, 2'si gebelik, 4'ü düşünce içeriğinde sanrısız içeriğe sahip olma ve 12'si çalışmaya katılmayı kabul etmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmış olup toplamda 54 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak; Bipolar duygulanım bozukluğu tanılı hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer özellikler gösteren, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 54 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

2.1.1. Bipolar Duygulanım Bozukluğu Hasta Grubu için Dahil edilme kriterleri

Bipolar Duygulanım Bozukluğu Hasta Grubu için Dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 1.18-65 yaş aralığında olmak
- 2.Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması ve gönüllü onam formunu imzalaması
3. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-CV)ye göre Bipolar duygulanım bozukluğu tanısı almak
4. Bilişsel açıdan uygulanan ölçeklere uyum sağlayabilme ve sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak

2.1.2. Bipolar Duygulanım Bozukluğu Hasta Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

Bipolar Duygulanım Bozukluğu Hasta Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Düşünce içeriğinde sanrısallara sahip olma
2. Mental retardasyonu olma
3. 18 yaş altı ve 65 yaş üstünde olma
4. Ürik asit seviyesinde artış veya azalışa sebep olacak ek metabolik hastalık (diyabetes mellitus, hipertansiyon, gut) hikayesi veya tanısının varlığı
5. Kafa travması, epilepsi ve başka bir major nörolojik bozukluk varlığı
6. Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması
7. Ek gıda, vitamin takviyesi kullanımı
8. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaması

2.1.3. Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. 18-65 yaş aralığında olmak
2. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması ve gönüllü onam formunu imzalaması
3. Bilişsel açıdan uygulanan ölçeklere uyum sağlayabilme ve sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak

2.1.4. Kontrol grubu için çalışma dışı tutulma kriterleri

Kontrol grubu için çalışma dışı tutulma kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-CV)ye göre tanı konulan herhangi bir psikiyatrik hastalık varlığı
2. Mental retardasyon varlığı
3. 18 yaş altı ve 65 yaş üstünde olma

4. Ürik asit seviyesinde artış veya azalışa sebep olacak ek metabolik hastalık (diyabetes mellitus, hipertansiyon, gut) hikayesi veya tanısının varlığı
5. Kafa travması, epilepsi ve başka bir major nörolojik bozukluk varlığı
6. Alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması
7. Ek gıda, vitamin takviyesi kullanımı
8. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaması

2.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya katılmayı reddetme veya görüşmeyi herhangi bir noktada sonlandırma hakkına sahip oldukları açıklanarak, kayıtlarının gizli tutulacağına dair güvence verilerek çalışmanın amacı anlatılmış, çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır. (EK) Çalışmaya bu aşamadan sonra resmen dahil olmuş olan katılımcılara belirtilen 7 ölçek uygulanmış ve ölçekler sonrasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi kan verme biriminde sarı kapaklı biyokimya tüpüne olacak şekilde kanları alınmıştır.

Hasta grubu 6 aylık süre boyunca, 3 ayda bir olacak şekilde en az 2 kez tekrar değerlendirilmiş ve muayene edilmiştir. Bu süre zarfında mani ya da depresyon dönemi bulguları gösteren hastalar, iyilik hali sağlandıktan sonra tekrar değerlendirilmiş ve ölçekler ve biyokimyasal tetkikler tekrar uygulanmıştır. Kontrol grubuna ölçekler ve kan alma işlemi yalnızca ilk muayene aşamasında uygulanmıştır.

Çalışmanın başlangıcında istatistiksel olarak yapılan güç analizine göre, %10'luk hata payı da eklenerek, en az 50 Bipolar duygulanım bozukluğu tanılı katılımcı dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır.

2.3. Etik Kurul Onayı, Finansman ve İzinler

Araştırmanın etik izni, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2023/127 protokol numarası ile, 20/07/2023 tarihinde alınmıştır. (EK-)

Destek ve finansman için KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) başvurusu 05/10/2023 tarihinde yapılmış ve TYL-2023-11006 Tıpta Uzmanlık proje kodu ile destek ve finansman BAP tarafından sağlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır

2.4.Bilgilendirilmiş Onam Formu

Çalışmanın amacı, yöntemleri ve takviminin açıklandığı, katılımcı ve hekimin sorumluluklarının ve gerekli durumlar için iletişim bilgilerinin yer aldığı, katılımcıların çalışmaya kabul ettiklerini onayladıklarını imzalayarak belirttikleri formdur. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu için iki farklı bilgilendirilmiş onam formu bulunmaktadır. Katılımcılar önce hasta veya sağlıklı kontrol grubu olarak ayrıldıktan sonra çalışmanın amacı ve yöntemleri konusunda bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler ayrıldıkları gruba uygun bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalayarak yazılı onamlarını vermiştir.

2.5.Sosyodemografik Veri Formu ve Olgu Formu

Bu formlar çalışmaya uygun olacak sosyodemografik verileri kaydedebilmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Katılımcının sosyodemografik bilgileri (yaş, eğitim durumu, medeni durumu, kiminle yaşadığı, yaşadığı yer, mesleği...), iletişim numaraları ve kronik hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, bağımlılık yapıcı madde kullanıp kullanmadığı, ruh sağlığı durumu gibi bilgiler yer almaktadır. Olgu formunda ek olarak çalışmanın tasarımına göre yapılacak işlemler ve tarihleri de bulunur.

2.3.Ölçekler

2.3.1.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (415)

İlk olarak 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanan 17 soruluk ölçek, depresyonun şiddetini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biridir. Depresif bozuklukların klinik özelliklerini yansıtan sorulardan oluşur. Hastanın duygudurumu, işlevselliği, cinsel istek, iştah ve uyku özellikleri, bedensel belirtiler, suçluluk ve intihar düşünceleri, anksiyete, hipokondriasis, içgörü, bilişsel fonksiyon ve ajitasyon varlığı değerlendirilir. Toplam 8 puan ve üzeri depresyon belirtileri varlığını gösterirken toplam 7 puan ve altı remisyonu gösterir (416). Ölçek klinisyen tarafından doldurulur. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında yapılmıştır (417)

2.3.2. Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) (418)

Tedavi etkilerine duyarlı olacak şekilde tasarlanmış bir depresyon değerlendirme ölçeği olarak 1979 yılında Montgomery ve Asberg tarafından yayınlanan ölçek, 10 maddeden oluşur

ve bu 10 maddenin tamamı depresyonun çekirdek belirtilerini tanımlar. 0-60 arasında puan alınabilir ve puan arttıkça depresyon belirti şiddetinin arttığını ifade etmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında yapılmıştır (419)

2.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (420)

Young tarafından 1978 yılında yayınlanan ölçek mani tanısı alan hastalara klinisyen tarafından uygulanır. Ölçeğin uygulanma amacı tanı koymak değil, maninin şiddetini belirlemek ve takip etmektir. Hastanın son 48 saatine göre değerlendirme yapılması önerilmektedir. Toplam 11 maddeden oluşur ve yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku özellikleri, iritabilite, konuşma özellikleri, düşünce yapısı, düşünce içeriği, saldırgan davranış, dış görünüm ve içgörü derecelendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında yapılmıştır (421).

2.3.4. Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) (422)

Bipolar bozukluk tanılı hastalar için geliştirilmiş bir ölçek olup Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Bilimsel Çalışma Birimi tarafından 2007 yılında yayınlanmıştır. Duygusal işlevsellik, zihinsel işlevsellik, cinsel işlevsellik, damgalanma hissi, içe kapanıklık, ev içi ilişkiler, arkadaşlarıyla ilişkiler, toplumsal etkinliklere katılım, günlük etkinlikler ve hobiler, inisiyatif alma ve potansiyelini kullanabilme, mesleki işlevsellik olmak üzere 11 alt ölçekten ve toplam 52 maddeden oluşur. Toplam puan 58-174 arası olabilmektedir. Olumlu ve olumsuz maddeler olup puanlama ters maddeler düzenlenerek yapılmaktadır.

2.3.5. Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) (423)

Son bir haftalık süredeki intihar düşüncelerinin varlığını ve yoğunluğunu değerlendiren 19 maddeden oluşan bir araçtır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2015 yılında yapılmıştır (424). Aktif intihar düşünceleri, pasif intihar düşünceleri, intihar düşüncesinin özellikleri, intihar davranışı için koruyucu etmenler, intihar düşüncesinin açık olması ve intihar davranışlarına hazırlık olarak 6 boyutta değerlendirme yapılmaktadır. Katılımcılar, tarama niteliğinde olan ilk 5 maddeye cevap verir. Beşinci maddeye yanıt olumlu ise (1 ve 2 puan) geri kalan maddeler yanıtlanır, olumsuz ise anket tamamlanır (425). Herhangi bir kesme puanı yoktur (426). Bu nedenle çalışmamızda beşinci maddeye olumlu yanıt veren kişilerin toplam puanları değerlendirilmiştir.

2.3.6. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-Kısa Form (BDÖ-11) (427)

Barratt tarafından geliştirilen (428) ve 2008 yılında Türkçe geçerliliği de yapılmış olan 30 soruluk (429) Barratt İşlevsellik Ölçeği 11. versiyonun kısaltılmış versiyonu olan bu ölçek, toplam 15 maddeden oluşur. Plan yapmama, motor dürtüsellik ve dikkat dürtüselligi olarak 3 boyutta değerlendirmeyi amaçlar. Bazı maddeler olumlu, bazı maddeler olumsuz olarak değerlendirilir ve toplam puan buna göre hesaplanır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2013 yılında yapılmıştır (430).

2.3.7. Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) (431)

Yetişkin bireylerde dayanıklılığı destekleyen koruyucu etmenlerin varlığını değerlendiren bir gereç olarak tasarlanan bu ölçek, Friborg ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanmıştır. Toplam 33 maddeden oluşan bu ölçek Yapısal Stil, Gelecek Algısı, Kendilik Algısı, Aile Uyum, Sosyal Yeterlilik ve Sosyal Kaynaklar olarak 6 alt boyutu değerlendirmektedir. Puanlar arttıkça psikolojik dayanıklılığın artması isteniyorsa, cevap kutucuklarının soldan sağa doğru 1-2-3-4-5 olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı olumlu ve olumsuz maddeler bulunduğundan değerlendirme buna göre yapılmaktadır. Anket önce katılımcılara özbildirim anketi şeklinde uygulandıktan sonra cevapların değerlendirmesi klinisyen tarafından yapılmalıdır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2011 yılında yapılmıştır (254)

2.4. Biyokimyasal İnceleme

ADA ve ürik asit ölçümü için gerekli olan periferik venöz kan, sağlıklı kontrol grubundan sadece ilk başvuru sırasında, hasta grubundan ilk başvuru, 3. Ay ve 6. Ay muayeneleri sırasında, sarı kapaklı biyokimya kan tüplerine alınmıştır. Kan alımları hastaların mevcut durumlarına uygun olarak KTÜ Farabi Hastanesi Kan Alma Birimi ya da KTÜ Farabi Hastanesi Psikiyatri servisinde görevli sağlık ekibince yapılmıştır. Alınan kanlar, analiz edilene kadar KTÜ Farabi Hastanesi Biyokimya biriminde, uygun koşullarda (-80°C'de) saklanmıştır.

Hastalardan rutin poliklinik kontrollerinde alınan hemogram ve biyokimya değerleri takip edilmiştir ve çalışmaya katılmaya engel olacak herhangi bir durum olmamasına dikkat edilmiştir.

2.4.1. Kan Örneklerinin Eldesi

Çalışmaya katılan bireylerin seperatör jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlanmıştır. Sonrasında tüpler $1800 \times g$ 'de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice 1.5 mL'lik kapaklı tüplere aktarılmış ve çalışılncaya kadar -80°C 'de saklanmıştır.

2.4.2. İnsan Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serum örneklerinde ADA seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (ELK Biotechnology Laboratory, Cat No: ELK1070, Wuhan, China) kullanılarak belirlenmiştir.

2.4.3. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

-80°C 'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirilmiştir. ADA standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmış ve 100 μL olacak şekilde kuyucuklara yüklenmiştir. ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 100 μL serum örnekleri ilave edilmiştir. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 80 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğu 100 μL biyotinle işaretlenmiş ADA antikoru eklenmiştir. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 50 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkanmıştır. Ardından her bir kuyucuğua 100 μL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 50 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkanmıştır.

2.4.4. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 90 μL TMB Substrat çözeltisi eklenmiş ve 37°C 'de karanlıkta 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklenmiş ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlenmiştir. Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Serum örneklerinin sonuçları ng/mL olarak verilmiştir. Her bir pleyt için bu çalışmanın % CV değerleri sırasıyla %7.46, %7.43, %7.91 olarak bulunmuştur.

2.4.5. Ürik Asit Düzeylerinin Belirlenmesi

Ürik asit düzeyleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe orijinal reaktifi kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntem ile ölçülmüştür. Ürik asit örneklerinin sonuçları mg/dL olarak verilmiştir

2.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirme Yöntemi

İstatistiksel Analiz için IBM SPSS sürüm 26.0 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma, medyan(min-max) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilecektir. Normal dağılıma uyan iki bağımsız grup karşılaştırmaları bağımsız gruplarda t-testi kullanılarak, normal dağılıma uymayan iki bağımsız grup karşılaştırmaları Mann-Whitney-U testi ile, normal dağılıma uymayan ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmaları ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan ikiden fazla bağımlı grup karşılaştırmaları tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi ile, normal dağılıma uymayan ikiden fazla bağımlı grup karşılaştırmaları ise Friedman analizi ile değerlendirilmiştir. Değişkenler normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan iki sürekli değişkenin korelasyon analizi Spearman's rho korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu tez çalışmasına Ağustos 2023 – Kasım 2023 tarihleri arasında KTÜ Farabi Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde takip edilmekte olan Bipolar bozukluk tanılı 55 hasta ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer özellikler gösteren 55 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışma dizaynına uygun şekilde hasta grubu ilk başvuru sırasında, 3. ayda ve 6. ayda muayene edilmiştir. Takip çalışması olup 3. ayda yapılan 2. değerlendirilmede 3 hasta, 6. ayda yapılan 3. Değerlendirmede 5 hasta tedaviye devam etmemiş, 50 hasta tüm takipleri tamamlamıştır. 3. ayda yapılan 2. değerlendirilmede toplam 52 hastaya, 6. ayda yapılan 3. değerlendirilmede toplam 50 hastaya ölçekler uygulanmış ve biyokimyasal tetkikler için kan alma işlemi uygulanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda değerlerin değişiminin minimal olacağı düşünüldüğünden tüm bu işlemler yalnızca ilk başvuru sırasında uygulanmıştır.

3.1. Sosyodemografik Veriler

Bipolar bozukluk hasta grubundan 55 ve sağlıklı kontrol grubundan 55 katılımcının sosyodemografik verilerine ilişkin bulgular Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

	Bipolar Bozukluk (n=55)	Sağlıklı Kontrol (n=55)	p-value
Yaş			
Ort±SS	42.65±11.01	42.56±10.98	0.965*
Median (Min-Max)	43 (21-65)	43 (22-64)	
Cinsiyet [n (%)]			
Kadın	28 (50.9)	28 (50.9)	1.000**
Erkek	27 (49.1)	27 (49.1)	
Eğitim Yılı			
Ort±SS	11.98±4.26	11.84±4.47	0.855***
Median (Min-Max)	12 (3-16)	14 (3-17)	
Medeni Durum [n (%)]			
Bekar	18 (32.7)	11 (20.0)	0.014**
Evli	30 (54.5)	43 (78.2)	
Dul/Boşanmış	7 (12.8)	1 (1.8)	
Yaşanılan Yer [n (%)]			
Merkez	46 (83.6)	51 (92.7)	0.237**
Köy	9 (16.4)	4 (7.3)	
Kiminle Yaşıyor [n (%)]			
Yalnız	6 (10.9)	2 (3.6)	0.271**
Ailesi ile	49 (89.1)	53 (96.4)	
Çalışma Durumu [n (%)]			
Çalışmıyor	29 (52.7)	6 (10.9)	<0.001**
Çalışıyor	22 (40.0)	47 (85.5)	
Emekli	4 (7.3)	2 (3.6)	

% : Sütun yüzdesidir

*: Student-T Testi

** : Ki-kare Testi

*** : Mann Whitney U Testi

Bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi olarak eşleştirilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Cinsiyet dağılımına göre hem hasta grubunda 27 erkek, 28 kadın katılımcı olup sağlıklı kontrol grubunda da sayılar aynıdır. Bipolar bozukluk hasta grubunun yaş ortalaması 42.65 ± 11.01 (min: 21 , max: 65), sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 42.56 ± 10.98 (min: 22 , max: 64) olarak hesaplanmıştır. Her iki grupta yaş ortalamaları beklendiği gibi benzerdir ($p=0.965$). Bipolar bozukluk hasta grubunda eğitim süresi ortalama 11.98 ± 4.26 yıl, sağlıklı kontrol grubunda ise eğitim süresi 11.84 ± 4.47 olarak değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0.855$).

Katılımcıların yaşadıkları yerler karşılaştırıldığında bipolar bozukluk hasta grubundaki bireylerin %83.6'sı (n: 46) merkezde, %16.4'ü kırsal köy alanında yaşamaktayken, kontrol grubundakilerin %92.7'si (n: 9) merkezde, %7.3'ü köyde yaşamaktadır. Birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında yaşadıkları yere göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0.237$)

Bipolar bozukluk hasta grubundaki katılımcıların %10.9'u (n=6) yalnız, %89.1'i ailesiyle yaşamaktayken; SK grubunda %3.6'sı (n=2) yalnız, %96.4'ü ailesiyle yaşamaktadır. Gruplar birlikte değerlendirildiğinde bipolar bozukluk hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.271$).

Çalışma durumlarına göre bipolar bozukluk grubundaki hastaların %52.7'si (n=29) çalışmıyor, %40.0'ı (n=22) çalışıyor, %7.3'ü (n=4) ise emeklidir. Sağlıklı kontrol grubunda bu oranlar %10.9'u (n=6) çalışmıyor, %85.5'i (n=47) çalışıyor, %3.6'sı (n=2) emekli şeklindedir. Çalışma durumuna göre her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$). Bipolar bozukluk hasta grubu, sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük çalışma oranlarına sahiptir.

Medeni durum incelendiğinde; bipolar bozukluk grubundaki hastaların %32.7'si (n: 18) bekar, %54.5'i evli (n: 30), %12.8'i (n: 7) dul/boşanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise bu oranlar %20'si (n: 11) bekar, %78.2'si (n: 43) evli, %1.8'i (n: 1) ise dul/boşanmış şeklindedir. Gruplar arasında medeni durum açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.014$). Gruplar arasında evliler ve dul/boşanmış sayısı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (post-hoc $p=0.012$). Gruplar arasında inceleme yapıldığında kontrol grubunun bipolar bozukluk hasta grubuna göre evli olma oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre boşanmış olma oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

Bipolar bozukluk hasta grubu, medeni durum için cinsiyete göre de değerlendirilmiştir. Tablo 2’de bipolar bozukluk hasta grubunda medeni durumun cinsiyete göre farklılıkları sunulmaktadır.

Tablo 2: BB grubundaki Hastaların Cinsiyete Göre Medeni Durumlarının Karşılaştırılması

	Bekar	Evli	Dul/Boşanmış
Cinsiyet [N(%)]			
Kadın	3 (10.7)	20 (71.4)	5 (17.9)
Erkek	15 (55.6)	10 (37.0)	2 (7.4)
p=0.002*			

% : Satır yüzdesidir

* : Ki-kare testi

Bipolar bozukluk hasta grubundaki kadınların %10,7’si (n: 3) bekar, %71,4’ü (n: 20) evli, %17,9’u (n: 5) ise dul/boşanmıştır. Erkeklerin %55,6’sı (n:15) bekar, %37’si (n: 10) evli, %7,4’ü (n: 2) ise dul/boşanmış olup cinsiyete göre medeni durumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002). Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda kadınların evli olma yüzdesi erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (post-hoc p=0.003).

3.2. Klinik Veriler

Bipolar bozukluk grubundaki hastaların %47.3’ünde (n=26) aile öyküsü mevcut olarak saptanmışken sağlıklı kontrol grubunun %10,9’unda (n=6) aile öyküsü mevcuttur. İki grup verileri birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardır (p<0.001). Bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre aile öyküsü istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sigara kullanımı değerlendirildiğinde bipolar bozukluk hasta grubunun % 60’ı (n: 33) sigara içmekteyken %40’ı (n:22) sigara içmemektedir. Sağlıklı kontrol grubunun %29,1’i (n: 16) sigara içmekte iken %70.9’u (n:39) sigara içmemektedir. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). Bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre sigara içme oranları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Bipolar bozukluk hasta grubunun %9,1’i (n=5) alkol/madde kullanmaktayken sağlıklı kontrol grubunun %5,5’i (n=3) alkol/madde kullanmaktadır. Gruplar arasında alkol/madde kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.716).

Bipolar bozukluk hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun klinik verileri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Verileri

	Bipolar Bozukluk (n=55)	Sağlıklı Kontrol (n=55)	p-value
Aile Öyküsü [n (%)]			
Yok	29 (52.7)	49 (89.1)	<0.001**
Var	26 (47.3)	6 (10.9)	
Sigara Kullanımı [n (%)]			
İçmiyor	22 (40.0)	39 (70.9)	0.001**
İçiyor	33 (60.0)	16 (29.1)	
Alkol/Madde Kullanımı [n (%)]			
Yok	50 (60.9)	52 (94.5)	0.716**
Var	5 (9.1)	3 (5.5)	

% : Sütun yüzdesidir

** : Ki-kare Testi

3.3. Hastalık İle İlişkili Veriler

3.3.1. Hastalık ile İlgili Tanımlayıcı Veriler

Bu veriler yalnızca bipolar bozukluk hasta grubunda değerlendirilmiştir. Tablo 4'te bipolar bozukluk tanısı alan hastaların hastalıkla ilgili bazı özellikleri sunulmuştur.

Hastalık başlama yaşı ortalama $\pm$ SD 26.13 $\pm$ 9.48 olarak hesaplanmıştır. Hastaların median değeri 24 iken en düşük başlangıç yaşı 13, en yüksek başlangıç yaşı 56'dır.

Bipolar bozukluk hasta grubunun % 5,5'inin (n=3) hastane yatışı olmamış, %38,2'sinin (n=21) bir kez, %56,4'ünün (n=31) birden fazla hastane yatışı olmuştur. Hastaların %94,5'inin en az bir kez hastaneye yatarak tedavisinin gerçekleştiği, yarısından fazlasının birden fazla kez hastane yatışının olduğu görülmüştür.

Bipolar bozukluk hasta grubunun %74,5'inde (n=41) Elektrokonvulzif Terapi (EKT) öyküsü yokken, %25,5'inde (n=14) EKT öyküsü vardır.

İntihar girişimi incelendiğinde bipolar bozukluk grubundaki hastaların %72,7'sinin (n=40) intihar girişimi olmadığı, %27,3'ünün (n=15) intihar girişimi olduğu görülmüştür.

Bipolar bozukluk hasta grubunda kullanılan ilaç grupları incelendiğinde %65,5'i (n=36) duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kombinasyonu, %14,5'i (n=8) duygudurum dengeleyici, antipsikotik ve antidepresan kombinasyonu, %12,7'si (n=7) sadece duygudurum dengeleyici ilaçları, %3,6'sı (n=2) sadece antipsikotik ilaçları, %1,8'i (n=1) duygudurum dengeleyici ve antidepresan kombinasyonu, %1,8'i (n=1) antipsikotik ve antidepresan kombinasyonu kullanmaktadır. Bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde en fazla duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kullanıldığı görülmüş olup en sık kullanılan ilaç grubu ise duygudurum dengeleyiciler olarak saptanmıştır. Duygudurum dengeleyici ilaçları antipsikotikler takip etmektedir. Tek başına antidepresan kullanan herhangi bir hasta yoktur.

Tablo 4: Bipolar Bozukluk Hasta Grubundaki Katılımcıların Hastalıkla İlgili Bazı Özellikleri

(n=55)	
Hastalık Başlama Yaşı	
Ort±SS	26.13±9.48
Median (Min-Max)	24 (13-56)
Hastane Yatışı [n(%)]	
Yok	3 (5.5)
Bir Kez	21 (38.2)
Birden Çok	31 (56.4)
EKT Öyküsü [n (%)]	
Yok	41 (74.5)
Var	14 (25.5)
İntihar Girişimi [n (%)]	
Yok	40 (72.7)
Var	15 (27.3)
Kullanılan İlaçlar [n (%)]	
Duygudurum Dengeleyici	7 (12.7)
Antipsikotik	2 (3.6)
Duygudurum dengeleyici ve Antipsikotik kombinasyonu	36 (65.5)
Duygudurum dengeleyici ve Antidepresan kombinasyonu	1 (1.8)
Antipsikotik ve Antidepresan kombinasyonu	1 (1.8)
Duygudurum dengeleyici, Antipsikotik ve Antidepresan kombinasyonu	8 (14.5)

3.4. Ölçek Puanları

3.4.1. Dayanıklılığın Sosyodemografik, Klinik ve Hastalıkla İlişkili Özelliklerle İlişkisi

Tablo 5’te Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) ile değerlendirilen dayanıklılık puanları ile sosyodemografik özellikler, klinik veriler ve hastalıkla ilişkili özelliklerin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 5: Bipolar Bozukluk (BB) Grubunun Sosyodemografik, Klinik ve Hastalıkla İlişkili Özelliklerine Göre Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) Puanlarının Karşılaştırılması

	Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) Puanı		p-value
	Ortalama±SS	Median (Min-Max)	
Cinsiyet			
Kadın	125.32±27.13	129.5 (55-162)	0.487*
Erkek	120.22±26.85	126 (72-162)	
Yaşanılan Yer			
Merkez	123.61±27.36	128.5 (55-162)	0.517**
Köy	118.78±25.26	123 (77-149)	
Kiminle Yaşıyor?			
Yalnız	108.00±21.35	109.5 (82-135)	0.111**
Ailesi ile	124.63±27.09	129 (55-162)	
Medeni Durum			
Bekar	126.28±22.16	127 (82-164)	0.194***
Evli	132.97±24.13	137 (55-162)	
Dul/Boşanmış	124.38±26.16	126.5 (86-162)	
Çalışma Durumu			
Çalışmıyor	118.90±26.52	123 (55-160)	0.473***
Çalışıyor	127.55±25.55	129.5 (72-162)	
Emekli	125.25±39.20	131.5 (77-161)	
Aile Öyküsü			
Yok	127.79±28.45	131 (55-162)	0.078**
Var	117.27±24.32	116.5 (77-156)	
Sigara Kullanımı			0.559**

İçmiyor	121.09±23.64	123.5 (77-162)	
İçiyor	123.97±29.12	129 (55-161)	
Alkol/Madde Kullanımı			
Yok	124.28±26.76	127.5 (55-162)	0.210**
Var	108.20±26.05	103 (82-141)	
Hastane Yatışı			
Yok	122.33±24.19	131 (95-141)	0.718***
Bir Kez	126.10±26.24	129 (55-162)	
Birden Çok	120.65±28.08	126 (72-161)	
EKT Öyküsü			
Yok	122.98±27.33	127 (55-162)	0.892**
Var	122.36±26.45	127 (77-160)	
İntihar Girişimi			
Yok	125.38±27.79	128.5 (55-162)	0.212**
Var	116.00±23.76	121 (77-158)	

* : Student-T Testi **: Mann Whitney U Testi *** : Kruskal Wallis Testi

Kadınlarda YİDÖ puanı ortalaması 125.32±27.13 iken, erkeklerde YİDÖ puanı ortalaması 120.22±26.85 bulunmuştur. Cinsiyete göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır(p=0.487).

Merkezde yaşayanlarda YİDÖ puanı ortalaması 123.61±27.36 olarak değerlendirilmişken köyde yaşayanlarda YİDÖ puanı 118.78±25.26 olarak bulunmuştur. Buna göre yaşanan yere göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.517).

Yalnız yaşayanlarda YİDÖ puanı ortalama 108.00±21.35 iken ailesiyle yaşayan katılımcılarda YİDÖ puanı ortalama 124.63±27.09 olarak bulunmuş olup YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.111).

Medeni duruma göre değerlendirildiğinde bekar olanlarda YİDÖ puanı ortalama 126.28±22.16, evli olanlarda YİDÖ puanı ortalama 132.97 ± 24.13, dul/boşanmışlarda ise YİDÖ puanı ortalama 124.38 ± 26.16 bulunmuştur. Medeni duruma göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.194).

Çalışma durumuna bakıldığında, çalışmayanlarda YİDÖ puanı ortalama 118.90 ± 26.52 , çalışanlarda YİDÖ puanı ortalama 127.55 ± 25.55 iken emeklilerde ise YİDÖ puanı ortalama 125.25 ± 39.20 olarak saptanmıştır. Çalışma durumuna göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.473$).

Aile öyküsü olanlarda YİDÖ puanı ortalama 117.27 ± 24.32 ; aile öyküsü olmayanlarda ise 117.27 ± 24.32 olarak bulunmuş olup aile öyküsü varlığına göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.078$).

Sigara kullanımı değerlendirildiğinde; sigara kullananlarda YİDÖ ölçek puanı ortalaması 123.97 ± 29.12 , sigara kullanmayanlarda YİDÖ ortalaması 121.09 ± 23.64 olarak bulunmuştur. Sigara kullanımına göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.559$). Aynı şekilde alkol/madde kullanımı olanlarda YİDÖ puanı ortalaması alkol/madde kullanımı olmayanlarda 124.28 ± 26.76 , alkol/madde kullanımı olanlarda 108.20 ± 26.05 bulunmuş olup alkol/madde kullanımına göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.210$).

Hastane yatışı olmayanlarda YİDÖ puanı ortalama 122.33 ± 24.19 , bir kez hastane yatışı olanlarda YİDÖ puanı ortalama 126.10 ± 26.24 , birden çok hastane yatışı olanlarda ise YİDÖ puanı ortalama 120.65 ± 28.08 olarak bulunmuş olup hastane yatışına göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.718$).

Elektrokonvulzif terapi (EKT) öyküsü değerlendirildiğinde; EKT öyküsü olmayanlarda YİDÖ puanı ortalaması 122.98 ± 27.33 , EKT öyküsü olanlarda YİDÖ puanı ortalama 122.36 ± 26.45 olarak bulunmuştur. EKT öyküsüne göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.892$).

İntihar girişimi olanlarda YİDÖ puanı ortalama 116.00 ± 23.76 iken intihar girişimi olmayanlarda YİDÖ puanı ortalama 125.38 ± 27.79 olarak bulunmuş olup intihar girişimine göre YİDÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.212$).

3.4.2. Başlangıç Muayenesinde Bipolar Bozukluk Hasta Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Tablo 6'da bipolar bozukluk (BB) hasta grubu ve sağlıklı kontrol (SK) grubu arasında Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS), Young Mani

Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ-11), Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) puanlarının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 6: Bipolar Bozukluk (BB) ve Sağlıklı Kontrol (SK) Grubu Arasında YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11, BİDÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk(BB) (n=55)	Sağlıklı Kontrol(SK) (n=55)	p-value
Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) Puanı Ort±SS Median (Min-Max)	122.82±26.87 127 (55-162)	138.35±17.27 140 (100-164)	<0.001*
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) Puanı Ort±SS Median (Min-Max)	10.31±10.54 6 (1-34)	2.07±2.13 1 (0-12)	<0.001**
Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) Puanı Ort±SS Median (Min-Max)	8.82±10.32 5 (0-37)	2.11±3.11 1 (0-14)	<0.001**
Young- Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) Puanı Ort±SS Median (Min-Max)	3.67±7.36 0 (0-37)	0±0 0 (0-0)	<0.001**
Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Toplam Puanı Ort±SS Median (Min-Max)	26.09±8.43 25 (15-49)	22.27±5.29 21 (15-38)	0.022**
Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Plan Yapmama Alt Boyutu Ort±SS Median (Min-Max)	9.18±3.49 9 (5-19)	7.53±2.73 7 (5-15)	0.009**
Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Motor Dürtüsellik Alt Boyutu			0.067**

Ort±SS	8.20±2.82	7.16±1.82	
Median (Min-Max)	8 (5-18)	7 (5-13)	
Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Dikkat Dürtüsellliği Alt Boyutu			
Ort±SS	8.71±3.32	7.58±1.99	0.071**
Median (Min-Max)	9 (5-20)	8 (5-12)	
Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) Puanı			
Ort±SS	1.51±2.99	0.05±0.41	<0.001**
Median (Min-Max)	0 (0-16)	0 (0-3)	

* : Student-T Testi ** : Mann Whitney U Testi

Bipolar bozukluk hasta grubunda Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) puanı ortalaması 122.82±26.87, sağlıklı kontrol grubunda Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) puanı ortalaması 138.35±17.27 bulunmuş olup gruplar arasında YİDÖ puanı açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Bipolar bozukluk hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük YİDÖ puanları mevcuttur.

Bipolar bozukluk hasta grubunda Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) puan ortalaması±SS 10.31±10.54 iken sağlıklı kontrol grubunda ortalama±SS 2.07 ± 2.13 olarak saptanmıştır. Bipolar bozukluk hasta grubunda median değeri 6 iken değerler minimum 1 ile maksimum 34 arasında değişmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda ise HAM-D puanı median değeri 1'dir ve katılımcıların HAM-D puanları minimum 0 ile maksimum 12 arasında değişmektedir. Bu veriler incelendiğinde gruplar arasında HAM-D puanı açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Bipolar bozukluk hasta grubunun HAM-D puanları, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Bipolar bozukluk hasta grubunda Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) puanı ortalaması±SS 8.82 ± 10.32 iken sağlıklı kontrol grubunda ortalama±SS 2.11 ± 3.11'dir. Bipolar bozukluk hasta grubunda median değeri 5 iken değerler minimum 0 ile maksimum 37 puan arasında değişmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda ise MADRS puanı median değeri 1'dir ve katılımcıların MADRS puanları minimum 0 ile maksimum 14 arasında değişmektedir. Buna göre gruplar arasında MADRS puanı açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Bipolar bozukluk hasta grubunun MADRS puanları, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Young-Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanına göre değerlendirme yapıldığında; bipolar bozukluk hasta grubunda YMDÖ puanı ortalaması $\pm$ SS 3.67 ± 7.36 iken sağlıklı kontrol grubunda ortalama 0 ± 0 'dır. Sağlıklı kontrol hasta grubunda YMDÖ puanları tüm hastalarda 0 olup bipolar bozukluk hasta grubunda YMDÖ median değeri 0 iken puanlar minimum 0, maksimum 37 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında YMDÖ puanı açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($p < 0.001$). Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanları bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 Kısa Formu (BDÖ-11) hem toplam puan, hem de plan yapmama, motor dürtüsellik ve dikkat dürtüsellliği olmak üzere 3 alt ölçek boyutu değerlendirilmiştir.

Bipolar bozukluk hasta grubunda Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 Kısa Formu (BDÖ-11) toplam puanı ortalama $\pm$ SS 26.09 ± 8.43 iken sağlıklı kontrol grubunda BDÖ-11 toplam puan ortalama $\pm$ SS 22.27 ± 5.29 olarak değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluk hasta grubunda BDÖ-11 median değeri 25 olup minimum değer 15, maksimum değer 49 olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda BDÖ-11 toplam puanı median değeri 21 iken minimum değer 15, maksimum değer 38 olarak bulunmuştur. Bipolar bozukluk hasta grubunda BDÖ-11 toplam puanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.022$).

BDÖ-11 plan yapmama alt boyutu değerlendirildiğinde; bipolar bozukluk grubunda ortalama $\pm$ SS 9.18 ± 3.49 , median değer 9 olarak bulunmuş olup minimum değer 5, maksimum değer 19'dur. Sağlıklı kontrol grubunda ortalama $\pm$ SS 7.53 ± 2.73 , median değer 7 olup minimum değer 5, maksimum değer 15'tir. BDÖ-11 plan yapmama alt boyutu puanı bipolar bozukluk hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.009$).

Bipolar bozukluk hasta grubunda BDÖ-11 motor dürtüsellik alt boyutu puanı ortalama $\pm$ SS 8.20 ± 2.82 , median değeri 8, minimum değer 5, maksimum değer 18 iken, sağlıklı kontrol grubunda BDÖ-11 motor dürtüsellik alt boyutu puanı ortalama $\pm$ SS 7.16 ± 1.82 , median değeri 7, minimum değer 5, maksimum değeri 13 olarak bulunmuştur. Motor dürtüsellik alt boyutu puanları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.067$).

BDÖ-11 dikkat dürtüsellliği alt boyutu incelendiğinde; bipolar bozukluk hasta grubunda ortalama $\pm$ SS 8.71 ± 3.32 , median 9, minimum değer 5 ve maksimum değer 20 olarak bulunmuşken SK grubunda ortalama 7.58 ± 1.99 , median 8, minimum değer 5 ve maksimum değer 12'dir. Gruplar arasında BDÖ-11 dikkat dürtüsellliği alt boyutu açısından fark bulunmamıştır ($p = 0.071$).

Bipolar bozukluk hasta grubunda ve Sağlıklı kontrol grubunda Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) puanları değerlendirildiğinde her iki grupta da medyan değer 0 olarak değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluk hasta grubunda minimum puan 0 iken maksimum puan 16'dır. Sağlıklı kontrol grubunda ise minimum puan 0, maksimum puan 3 olarak bulunmuştur. Bipolar bozukluk hasta grubunda BİDÖ ölçek puan ortalaması $\pm$ SS 1.51 $\pm$ 2.99 iken sağlıklı kontrol grubunda BİDÖ ölçek puan ortalaması $\pm$ SS 0.05 $\pm$ 0.41 olarak değerlendirilmiştir. Veriler değerlendirildiğinde gruplar arasında BİDÖ puanları açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($p < 0.001$) ve bipolar bozukluk hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek BİDÖ puanları saptanmıştır.

3.4.3. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Depresyon Varlığının Belirlenmesi

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubundaki katılımcılar HAM-D ölçek puanlarına göre değerlendirilmiş ve depresif semptomlarına göre gruplara ayrılmıştır. Ölçeklerde belirtildiğine uygun olarak HAM-D ölçek puanının kesme değeri 8 olarak belirlenmiş ve bu kesme puanlarının altında kalan değerler “remisyonunda”, üstünde kalan değerler ise “depresyon var” grubuna alınmıştır. Tablo 7’de bipolar bozukluk grubundaki hastaların 0. ay ve 6. ay HAM-D puanları sunulmuştur.

Tablo 7. Bipolar Bozukluk Grubundaki Hastaların 0. Ay ve 6. Ay HAM-D ve MADRS Puanları

	n (%)
0.Ay HAM-D < 8 (Remisyonunda)	30 (54.5)
0.Ay HAM-D $\geq$ 8 (Depresyon Var)	25 (45.5)
6.Ay HAM-D < 8 (Remisyonunda)	39 (78.0)
6.Ay HAM-D $\geq$ 8 (Depresyon Var)	11 (22.0)

Başlangıç muayenesinde (0.ay) bipolar bozukluk hasta grubundaki katılımcıların %54.5’inin (n=30) HAM-D puanı 8 puanın altında olup “remisyonunda” olarak tanımlanmış iken %45.5’inin (n= 25) HAM-D puanı 8 puan ve üzerindedir ve “depresyon var” olarak nitelendirilmiştir. 6.ayda bipolar bozukluk hasta grubundaki hastaların %78’inin (n=39) HAM-D puanı 8 puanın altındayken, %22’sinin (n= 11) HAM-D puanı 8 puan ve üzerindedir. 6 aylık takip sonunda bipolar bozukluk grubundaki hastaların %23.6’sında (n=13) HAM-D puanı 1. Kontrolde 8 puan ve üstündeyken, 3. Kontrolde 8 puanın altına düşmüştür.

3.4.4. Başlangıç, 2. Kontrol ve 3. Kontrol Muayenelerinde Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubunda bulunan 55 katılımcının hepsine çalışma başlangıcında ve takiplerine düzenli devam eden hastalara 3. Ay ve 6. Ay olmak üzere toplam 3 kez ölçekler uygulanmıştır. Tablo 8’de bipolar bozukluk (BB) hasta grubundaki katılımcıların Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ-11) ve Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) puanlarının 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 8. : Bipolar Bozukluk (BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BDÖ-11, BİDÖ Puanlarının 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) Karşılaştırılması

	0.Ay (1. Kontrol)	3.Ay (2.Kontrol)	6. Ay (3. Kontrol)	p-value
Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) Puanı				
Ort±SS	122.82±26.87	123.16±18.75	119.24±14.53	0.095*
Median (Min-Max)	127 (55-162)	123.5 (89-161)	121.5 (87-150)	
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) Puanı				
Ort±SS	10.31±10.54	4.92±5.82	4.84±4.02	0.033**
Median (Min-Max)	6 (1-34)	2 (1-25)	4 (1-15)	
Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) Puanı				
Ort±SS	8.82±10.32	4.79±6.52	4.44±4.21	0.016**
Median (Min-Max)	5 (0-37)	2 (0-29)	3 (0-17)	
Young- Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) Puanı				
Ort±SS	3.67±7.36	2.00±4.17	1.82±2.72	0.542**
Median (Min-Max)	0 (0-37)	0 (0-24)	1 (0-10)	

Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Toplam Puanı				
Ort±SS	26.09±8.43	29.69±6.02	28.94±5.35	0.001**
Median (Min-Max)	25 (15-49)	29 (18-44)	28 (20-42)	
Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Plan Yapmama Alt Boyutu				
Ort±SS	9.18±3.49	10.67±2.53	11.20±2.06	<0.001**
Median (Min-Max)	9 (5-19)	10 (5-17)	10 (8-16)	
Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Motor Dürtüsellik Alt Boyutu				
Ort±SS	8.20±2.82	8.65±2.43	8.06±2.27	0.149**
Median (Min-Max)	8 (5-18)	9 (5-15)	8 (5-15)	
Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 Kısa Formu (BDÖ-11) Dikkat Dürtüsellik Alt Boyutu				
Ort±SS	8.71±3.32	10.37±2.28	9.68±2.49	0.001*
Median (Min-Max)	9 (5-20)	10 (6-16)	10 (5-16)	
Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) Puanı				
Ort±SS	1.51±2.99	0.58±1.50	1.08±1.70	0.058**
Median (Min-Max)	0 (0-16)	0 (0-8)	0 (0-6)	

*: Tekrarlayan Ölçümlerle ANOVA Testi **: Friedman Testi

Bipolar bozukluk hasta grubunda 1.kontrolde YİDÖ puanı ortalaması 122.82±26.87, 2.kontrolde YİDÖ puanı ortalaması 123.16±18.75, 3. Kontrolde YİDÖ puan ortalaması 119.24±14.53 bulunmuştur.

Bipolar bozukluk hasta grubunda HAM-D puanı değerlendirildiğinde 1.kontrolde ortalama 10.31±10.54, 2.kontrolde ortalama 4.92±5.82, 3.kontrolde ortalama 4.84±4.02 olarak bulunmuştur. 3 kontrol birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.033). 1.kontroldeki HAM-D puanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (post-hoc p<0.001 ve p=0.015).

MADRS puanları karşılaştırıldığında; 1.kontrolde MADRS puanı ortalama±SS 8.82 ± 10.32, 2.kontrolde MADRS puanı ortalama 4.79 ± 6.52 ve 3.kontrolde MADRS puanı ortalama 4.44

± 4.21 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.016$). Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda 1.kontrolde MADRS puanı 2.kontroldeki MADRS puanına göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (post-hoc $p=0.006$).

1.kontrolde YMDÖ puanı ortalaması $\pm$ SS 3.67 ± 7.36 . 2.kontrolde YMDÖ puanı ortalaması $\pm$ SS 2.00 ± 4.17 , 3.kontrolde YMDÖ puanı ortalama $\pm$ SS 1.82 ± 2.72 olarak hesaplanmıştır. Veriler değerlendirildiğinde YMDÖ puanları arasında zamansal olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.542$).

Bipolar bozukluk hasta grubu arasında BDÖ-11 toplam puanları karşılaştırıldığında; 1.kontrolde ortalama 26.09 ± 8.43 , 2.kontrolde ortalama 29.69 ± 6.02 ve 3.kontrolde ortalama 28.94 ± 5.35 olarak bulunmuş olup bu verilerde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıçtaki 1. Kontrolde BDÖ-11 toplam puanı 2. Kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (post-hoc $p=0.006$).

BDÖ-11 plan yapmama alt boyut puanları değerlendirildiğinde; 1. Kontrolde ortalama 9.18 ± 3.49 , 2.kontrolde ortalama 10.67 ± 2.53 , 3.kontrolde ortalama 11.20 ± 2.06 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Bipolar bozukluk hasta grubunda BDÖ-11 plan yapmama alt boyut puanı 2. ve 3. kontrolde 1. kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (sırasıyla post-hoc $p=0.027$ ve $p<0.001$).

Çalışma başlangıcında yapılan 1. kontrolde BDÖ-11 motor dürtüsellik alt boyut puanı ortalama değeri 8.20 ± 2.82 , 2.kontrolde ortalama değeri 8.65 ± 2.43 , 3. Kontrolde ortalama değeri 8.06 ± 2.27 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.149$).

BDÖ-11 Dikkat dürtüsellliği alt boyutu puanları bipolar bozukluk hasta grubu arasında karşılaştırıldığında; 1. Kontrolde ortalama 8.71 ± 3.32 , 2.kontrolde ortalama 10.37 ± 2.28 , 3. Kontrolde ortalama 9.68 ± 2.49 bulunmuş olup 2. kontrolde BDÖ-11 dikkat dürtüsellliği alt boyut puanı 1. Kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$ ve post-hoc $p=0.001$).

Bipolar bozukluk hasta grubunda 1.kontrolde BİDÖ puanı ortalama $\pm$ SS 1.51 ± 2.99 , 2.kontrolde BİDÖ puanı ortalama $\pm$ SS 0.58 ± 1.50 , 3.kontrolde BİDÖ puanı ortalama $\pm$ SS 1.08 ± 1.70 olup veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.058$).

Hasta grubuna, sağlıklı kontrol grubundan ayrı olarak yalnızca Bipolar bozukluk hastalarına uygulanan Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) de uygulanmıştır. Tablo 9'da bipolar bozukluk (BB) grubundaki hastaların Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) toplam

puanı ve duygusal işlevsellik, zihinsel işlevsellik, cinsel işlevsellik, damgalanma hissi, içe kapanıklık, ev içi ilişkiler, arkadaşlarıyla ilişkiler, toplumsal etkinliklere katılım, günlük etkinlikler ve hobiler, inisiyatif alma ve potansiyelini kullanma, iş olmak üzere toplam 11 alt boyut puanının 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 9: Bipolar Bozukluk (BB) Grubundaki Hastaların Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği Puanlarının 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) Karşılaştırılması

	0.Ay (1. Kontrol)	3.Ay (2.Kontrol)	6. Ay (3. Kontrol)	p-value
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Duygusal İşlevsellik Alt Boyutu				
Ort±SS	7.72±2.03	8.40±1.39	8.52±1.31	0.002*
Median (Min-Max)	9 (3-9)	9 (5-9)	9 (3-9)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Zihinsel İşlevsellik Alt Boyutu				
Ort±SS	9.25±2.74	9.90±1.95	9.58±2.26	0.871*
Median (Min-Max)	9 (4-12)	10.5 (6-12)	10.5 (4-12)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Cinsel İşlevsellik Alt Boyutu				
Ort±SS	9.16±2.87	8.67±3.05	8.52±3.48	0.785*
Median (Min-Max)	10 (4-12)	8 (4-12)	8 (4-12)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Damgalanma Hissi Alt Boyutu				
Ort±SS	7.85±3.41	8.35±2.71	9.08±2.67	0.215*
Median (Min-Max)	7 (4-12)	8.5 (4-12)	10 (4-12)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) İçe Kapanıklık Alt Boyutu				
Ort±SS	7.84±1.88	7.77±1.91	7.90±1.71	0.639*
Median (Min-Max)	9 (3-9)	9 (3-9)	9 (4-9)	

Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Ev İçi İlişkiler Alt Boyutu				
Ort±SS	15.76±3.79	16.69±2.89	16.62±2.73	0.373*
Median (Min-Max)	18 (6-18)	18 (6-18)	18 (9-18)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Arkadaşlarıyla İlişkiler Alt Boyutu				
Ort±SS	11.20±4.14	11.88±3.66	12.70±2.94	0.016*
Median (Min-Max)	13 (5-15)	13.5 (5-15)	14 (5-15)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Toplumsal Etkinliklere Katılım Alt Boyutu				
Ort±SS	15.96±7.21	14.23±5.07	13.34±4.35	0.097*
Median (Min-Max)	16 (8-24)	13 (8-24)	12 (8-22)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Günlük Etkinlikler ve Hobiler Alt Boyutu				
Ort±SS	17.50±4.52	15.16±3.07	15.12±2.44	<0.001**
Median (Min-Max)	17 (8-24)	15 (9-24)	15 (9-20)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) İnisiyatif Alma ve Potansiyelini Kullanma Alt Boyutu				
Ort±SS	7.82±1.90	8.17±1.40	7.90±1.66	0.790*
Median (Min-Max)	9 (3-9)	9 (3-9)	9 (3-9)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) İş Alt Boyutu				
Ort±SS	10.40±2.32	10.60±2.09	9.90±2.08	0.046*
Median (Min-Max)	12 (4-12)	12 (6-12)	10 (6-12)	
Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) Toplam Puanı				
Ort±SS	119.87±27.54	119.58±18.25	119.18±15.78	0.362**
Median (Min-Max)	124 (62-156)	122 (66-149)	120 (79-146)	

*: Friedman Testi **: Tekrarlayan Ölçümlerle ANOVA Testi

Bipolar bozukluk hasta grubunda BBIÖ duygusal işlevsellik alt boyut puan ortalamaları birinci kontrolde 7.72 ± 2.03 , ikinci kontrolde 8.40 ± 1.39 , üçüncü kontrolde 8.52 ± 1.31 bulunmuş olup ($p=0.002$) birinci kontrole göre ikinci ve üçüncü kontrolde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (Sırasıyla post hoc $p=0.03$ ve $p=0.03$).

BBIÖ zihinsel işlevsellik alt boyutu puanları kıyaslandığında; ortalamalar birinci kontrolde 9.25 ± 2.74 , ikinci kontrolde 9.90 ± 1.95 , üçüncü kontrolde 9.58 ± 2.26 bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.871$).

Birinci kontrolde BBIÖ cinsel işlevsellik alt boyut puanı ortalaması $\pm SS$ 9.16 ± 2.87 , ikinci kontrolde BBIÖ cinsel işlevsellik alt boyut puanı ortalaması $\pm SS$ 8.67 ± 3.05 , üçüncü kontrolde BBIÖ cinsel işlevsellik alt boyut puanı ortalaması $\pm SS$ 8.52 ± 3.48 bulunmuştur. Bu veriler değerlendirildiğinde BBIÖ cinsel işlevsellik alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.785$).

BBIÖ Damgalanma alt boyutu puanı ortalaması $\pm SS$ birinci kontrolde 7.85 ± 3.41 , ikinci kontrolde 8.35 ± 2.71 , üçüncü kontrolde 9.08 ± 2.67 olarak bulunmuştur. Bipolar bozukluk hasta grubunda üç ayrı zaman noktası arasında damgalanma alt boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.215$).

Birinci kontrolde BBIÖ içe kapanıklık alt boyut puanı ortalaması $\pm SS$ birinci kontrolde 7.84 ± 1.88 , ikinci kontrolde 7.77 ± 1.91 , üçüncü kontrolde 7.90 ± 1.71 olarak bulunmuş ancak içe kapanıklık alt boyut puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.639$).

BBIÖ ev içi ilişkiler alt boyut puanı ortalaması $\pm SS$ birinci kontrolde 15.76 ± 3.79 , ikinci kontrolde 16.69 ± 2.89 , üçüncü kontrolde 16.62 ± 2.73 olarak bulunmuştur. Kontroller arasında BBIÖ ev içi ilişkiler alt boyut puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.373$).

BBIÖ arkadaşlarıyla ilişkiler alt boyut puanları değerlendirildiğinde; birinci kontrolde ortalama $\pm SS$ 11.20 ± 4.14 , ikinci kontrolde ortalama 11.88 ± 3.66 , üçüncü kontrolde ortalama 12.70 ± 2.94 olarak bulunmuş olup bipolar bozukluk hasta grubunda üç farklı zamanda yapılan kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.016$). Üçüncü kontrolde BBIÖ arkadaşlarıyla ilişkiler alt boyut puanı birinci kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (post-hoc $p=0.016$).

Birinci kontrolde BBIÖ toplumsal etkinliklere katılım alt boyut puanı ortalaması 15.96 ± 7.21 , ikinci kontrolde BBIÖ toplumsal etkinliklere katılım alt boyut puanı ortalaması 14.23 ± 5.07 , üçüncü kontrolde BBIÖ toplumsal etkinliklere katılım alt boyut puanı ortalaması 13.34 ± 4.35 bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.097$).

BBIÖ günlük etkinlikler ve hobiler alt boyut puan ortalamaları birinci kontrolde 17.50 ± 4.52 , ikinci kontrolde 15.16 ± 3.07 , üçüncü kontrolde ise 15.12 ± 2.44 bulunmuş olup kontroller arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Birinci kontrolde etkinlikler ve hobiler alt boyut puanı ikinci ve üçüncü kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (sırasıyla post-hoc $p=0.001$ ve 0.001).

BBIÖ inisiyatif alma ve potansiyelini kullanma alt boyut puanı ortalama $\pm$ SS değeri birinci kontrolde 7.82 ± 1.90 , ikinci kontrolde 8.17 ± 1.40 , üçüncü kontrolde 7.90 ± 1.66 bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.790$).

BBIÖ iş alt boyut puanları değerlendirildiğinde; birinci kontrolde ortalama $\pm$ SS 10.40 ± 2.32 , ikinci kontrolde ortalama $\pm$ SS 10.60 ± 2.09 , üçüncü kontrolde ortalama $\pm$ SS 9.90 ± 2.08 bulunmuş olup kontroller arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.046$). BBIÖ iş alt boyut puanı ikinci kontrolde üçüncü kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (post-hoc $p=0.012$).

Bipolar bozukluk hasta grubunda BBIÖ ölçek toplam puanı ortalama $\pm$ SS birinci kontrolde 119.87 ± 27.54 , ikinci kontrolde 119.58 ± 18.25 , üçüncü kontrolde ise 119.18 ± 15.78 bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.362$).

3.4.5. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Başlangıç Muayenesinde Ölçek Puanlarının İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç kontrolünde uygulanan 7 ölçek arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Tablo 10'da Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 0. Ay (1.Kontrol) YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BİDÖ, BBIÖ, BDÖ-11 Ölçek Puanlarının Korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 10: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 0. Ay (1.Kontrol) YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BİDÖ, BBIÖ, BDÖ-11 Puanları, ADA ve Ürik Asit Seviyeleri Korelasyonu

		YİDÖ	HAM-D	MADRS	YMDÖ	BİDÖ	BBIÖ	BDÖ-11

YİDÖ	R P	1						
HAM-D	R P	-0.656 <0.001	1					
MADRS	R P	-0.671 <0.001	0.851 <0.001	1				
YMDÖ	R P	-0.254 0.061	0.293 0.030	0.264 0.051	1			
BİDÖ	R P	-0.339 0.011	0.262 0.053	0.208 0.128	-0.233 0.087	1		
BİİÖ	R P	0.736 <0.001	-0.652 <0.001	-0.779 <0.001	-0.284 0.036	-0.066 0.634	1	
BDÖ-11	R P	-0.570 <0.001	0.380 0.004	0.465 <0.001	0.425 0.001	0.208 0.127	-0.483 <0.001	1

r: Spearman korelasyon katsayısı

YİDÖ puanı ile HAM-D puanı arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.656$), YİDÖ puanı ile MADRS puanı arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.671$), YİDÖ puanı ile BİDÖ puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.339$), YİDÖ puanı ile BİİÖ puanı arasında güçlü derecede pozitif yönde ($r = 0.736$), YİDÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.570$) korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu korelasyonlara göre YİDÖ puanları arttıkça HAM-D, MADRS ve BİDÖ ölçek puanları azalmakta iken BİİÖ ve BDÖ-11 ölçek puanları artmaktadır.

HAM-D puanı ile MADRS puanı arasında çok güçlü derecede pozitif yönde ($r = 0.851$), HAM-D puanı ilde YMDÖ puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r = 0.293$), HAM-D puanı ile BİİÖ arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.652$), HAM-D puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r = 0.380$) korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu verilere göre HAM-D ölçeğindeki puanlar arttıkça MADRS, YMDÖ, BDÖ-11 puanları artmaktadır.

MADRS puanı ile BİİÖ puanı arasında çok güçlü düzeyde negatif yönde ($r = -0.779$), MADRS puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r = 0.465$) korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu değerlendirmelere göre MADRS ölçek puanı arttıkça BDÖ-11 ölçek puanı artmakta, BİİÖ ölçek puanı ile azalmaktadır.

YMDÖ puanı ile BİDÖ puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.284$), YMDÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r = 0.425$) korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$). YMDÖ puanları arttıkça YİDÖ puanlarının azaldığı, BDÖ-11 puanlarının ise arttığı görülmektedir.

BİİÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.483$) korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$). Buna göre katılımcıların BDÖ-11 ölçek puanları ile değerlendirilen dürtüsellikleri arttıkça işlevsellikleri azalmaktadır.

3.4.6. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda 2. Kontrol (3. Ay) Muayenesinde Ölçek Puanlarının İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç muayenesinden 3 ay sonra yapılan 2. kontrolde uygulanan 7 ölçek arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Tablo 11’de Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 3. Ay (2.Kontrol) YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BİDÖ, BİİÖ, BDÖ-11 Ölçek Puanlarının Korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 11: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 3. Ay (2.Kontrol) YİDÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BİDÖ, BİİÖ, BDÖ-11 Puanları Korelasyonu

		YİDÖ	HAM-D	MADR S	YMDÖ	BİDÖ	BİİÖ	BDÖ-11
YİDÖ	R p	1						
HAM-D	R p	-0.574 <0.001	1					
MADRS	R p	-0.622 <0.001	0.921 <0.001	1				
YMDÖ	R p	-0.304 0.029	0.315 0.023	0.292 0.036	1			
BİDÖ	R p	-0,204 0,147	0.055 0.698	0.067 0.638	0.236 0.092	1		

BİÖ	R	0.727	-0.603	-0.645	-0.053	-0.029	1	
	p	<0.001	<0.001	<0.001	0.711	0.841		
BDÖ-11	R	-0.342	0.285	0.196	0.291	0.084	-0.117	1
	p	0.013	0.041	0.164	0.036	0.554	0.410	

r: Spearman korelasyon katsayısı

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç kontrolünden 3 ay sonra yapılan 2. Kontrolde YİÖ puanı ile HAM-D puanı arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.574$), YİÖ puanı ile MADRS puanı arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.622$), YİÖ puanı ile YMDÖ puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.304$), YİÖ puanı ile BİÖ puanı arasında güçlü derecede pozitif yönde ($r = 0.727$), YİÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.342$) korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). Buna göre YİÖ puanları arttıkça MADRS, YMDÖ, BDÖ-11 puanları azalmakta, BİÖ puanları ise artmaktadır.

HAM-D puanı ile MADRS puanı arasında çok güçlü derecede pozitif yönde ($r = 0.921$), HAM-D puanı ile YMDÖ puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r = 0.315$), HAM-D puanı ile BİÖ arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.603$), HAM-D puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r = 0.285$) korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$). HAM-D puanları arttıkça YMDÖ ve BDÖ-11 puanları artmakta, BİÖ ölçek toplam puanları ise azalmaktadır.

MADRS puanı ile YMDÖ puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r = 0.292$), MADRS puanı ile BİÖ puanı arasında güçlü düzeyde, negatif yönde ($r = -0.645$) korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). MADRS puanları arttıkça YMDÖ ölçek puanları artmakta, BİÖ ölçek toplam puanları ise azalmaktadır.

YMDÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r = 0.291$) korelasyon bulunmuştur ($p = 0.036$). YMDÖ puanları arttıkça BDÖ-11 puanları artmaktadır .

Bipolar bozukluk hasta grubunda 2. kontrol (3. ay) muayenesinde BİÖ puanı ile YİÖ, HAM-D, MADRS, YMDÖ, BİÖ ve BDÖ-11 ölçek puanları arasında istatistiksel anlamlı herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

3.4.7. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda 3. Kontrol (6. Ay) Muayenesinde Ölçek Puanlarının İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç muayenesinden 6 ay sonra yapılan 3. kontrolde uygulanan 7 ölçek arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Tablo 12’de Bipolar Bozukluk(BB) Hasta Grubunda 3. Ay (2.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BBiÖ, BDÖ-11 Ölçek Puanlarının Korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 12: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 6. Ay (3.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BBiÖ, BDÖ-11 Puanları Korelasyonu

		YİDÖ	HAM-D	MADR S	YMDÖ	BİDÖ	BBiÖ	BDÖ-11
YİDÖ	r p	1						
HAM-D	r p	-0.445 <0.001	1					
MADRS	r p	-0.505 <0.001	0.889 <0.001	1				
YMDÖ	r p	-0.058 0.690	0.412 0.003	0.317 0.025	1			
BİDÖ	r p	-0.368 0.009	0.388 0.005	0.315 0.026	0.225 0.117	1		
BBiÖ	r p	0.784 <0.001	-0.415 0.001	-0.418 0.003	-0.047 0.744	-0.348 0.013	1	
BDÖ-11	r p	-0.567 0.001	0.429 0.002	0.525 <0.001	0.082 0.572	0.358 0.011	-0.389 0.005	1

r: Spearman korelasyon katsayısı

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç kontrolünden 6 ay sonra yapılan 3. Kontrolde YİDÖ puanı ile HAM-D puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.445$), YİDÖ puanı ile MADRS puanı arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.505$), YİDÖ puanı ile BİDÖ puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.368$), YİDÖ puanı ile BBiÖ puanı arasında çok güçlü derecede pozitif yönde ($r = 0.784$), YİDÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında güçlü derecede negatif yönde ($r = -0.567$), YİDÖ puanı ile ADA düzeyi arasında orta derecede negatif yönde ($r =$

-0.285) korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Bu istatistikler değerlendirildiğinde YİDÖ puanı arttıkça HAM-D, MADRS, BİDÖ ve BDÖ-11 ölçek puanları azalmakta iken BBIÖ ölçek toplam puanı artmaktadır.

HAM-D puanı ile MADRS puanı arasında çok güçlü derecede pozitif yönde ($r=0.889$), HAM-D puanı ile YMDÖ puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r=0.412$), HAM-D puanı ile BİDÖ puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r=0.388$), HAM-D puanı ile BBIÖ arasında orta derecede negatif yönde ($r= -0.415$), HAM-D puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r=0.429$) korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). HAM-D puanı arttıkça MADRS, YMDÖ, BİDÖ ve BDÖ-11 ölçek puanları artmakta, BBIÖ ölçek toplam puanı ise azalmaktadır.

MADRS puanı ile YMDÖ puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r=0.317$), MADRS puanı ile BİDÖ puanı arasında orta derecede pozitif yönde ($r=0.315$), MADRS puanı ile BBIÖ puanı arasında orta düzeyde, negatif yönde ($r= -0.418$), MADRS puanı ile BDÖ-11 puanı arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r=0.525$) korelasyon saptanmıştır. Buna göre MADRS ölçek puanı arttıkça YMDÖ, BİDÖ ve BDÖ-11 ölçek puanları artmakta, BBIÖ ölçek toplam puanı ise azalmaktadır.

BİDÖ puanı ile BBIÖ puanı arasında orta düzeyde negatif yönde ($r= -0.348$), BİDÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r=0.358$) korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). BİDÖ ölçek puanı arttıkça BDÖ-11 ölçek puanı artmakta, BBIÖ ölçek toplam puanı ise azalmaktadır.

BBIÖ puanı ile BDÖ-11 puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r= -0.389$) korelasyon bulunmuştur ($p=0.005$). Bu verilere göre BDÖ-11 ölçek puanları azaldıkça BBIÖ ölçek puanları artış göstermektedir.

3.4.8. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Başlangıçta Yapılan Kontrol ile 3. Ay Yapılan 2. Kontrol Arasında Ölçek Değişimlerinin Kendi Aralarında Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç kontrolü ile başlangıçtan 3 ay sonra yapılan 2. Kontrol arasında ölçeklerdeki değişim hesaplanmış ve ölçeklerdeki değişimlerin kendi aralarında ve Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeğinin süre başındaki (0.ay) ve süre sonundaki (3. Ay) değerleri arasındaki korelasyonları değerlendirilmiştir. Tablo 13'te bipolar bozukluk (BB) grubundaki hastaların YİDÖ, Ürik Asit, ADA, MADRS, HAM-D, YMDÖ, BDÖ-11,

BİDÖ ve BİİÖ ölçek puanlarının 0. ve 3. aydaki (1. Kontrol ve 2.kontrol) değişimlerinin kendi aralarındaki ve YİDÖ(0.ay), YİDÖ(3. ay) puanları arasındaki korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 13. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-3 Ay), MADRS (0-3 Ay), HAM-D (0-3 Ay), YMDÖ (0-3 Ay), YİDÖ (0.Ay) , YİDÖ (3.Ay) , YİDÖ (6.Ay), BDÖ-11 (0-3 Ay), BİDÖ (0-3 Ay), BİİÖ (0-3 ay) ile Korelasyonu

		YİD Ö (0-3 Ay)	MA DRS (0-3 Ay)	HA M-D (0-3 Ay)	YM DÖ (0-3 Ay)	YİD Ö (0. Ay)	YİD Ö (3. Ay)	YİD Ö (6. Ay)	BDÖ -11 (0-3 Ay)	BİD Ö (0-3 Ay)	Bİİ Ö (0-3. Ay)
YİDÖ (0-3 Ay)	R 1 p										
MAD RS (0- 3 Ay)	- R 0.550 p <0.00 1	1									
HAM- D (0-3 Ay)	- R 0.611 p <0.00 1	0.761 <0.00 1	1								
YMD Ö (0-3 Ay)	- R 0.357 p 0.009	0.216 0.123	0.247 0.077	1							
YİDÖ (0.Ay)	- R 0.694 p <0.00 1	0.490 <0.00 1	0.496 <0.00 1	0.155 0.272	1						
YİDÖ (3. Ay)	R 0.145 p 0.307	0.092 0.515	0.043 0.761	- 0.232 0.098	0.583 <0.00 1	1					
YİDÖ (6. Ay)	- R 0.072 p 0.621	0.364 0.009	0.228 0.112	- 0.025 0.862	0.575 <0.00 1	0.741 <0.00 1	1				

BDÖ-11 (0-3 Ay)	R	- 0.565 p <0.001	0.470 <0.001	0.385 0.005	0.361 0.009	0.478 <0.001	0.039 0.784	0.062 0.668	1		
BİDÖ (0-3 Ay)	R	- 0.162 0.252	0.202 0.150	0.189 0.181	- 0.019 0.895	0.155 0.273	- 0.052 0.715	- 0.121 0.402	- 0.011 0.938	1	
BBİÖ (0-3 Ay)	r	0.594 <0.001	- 0.593 <0.001	- 0.436 <0.001	- 0.273 0.050	- 0.528 <0.001	- 0.084 0.553	- 0.225 0.116	- 0.521 <0.001	0.137 0.333	1

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

YİDÖ: Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği ; MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği ; BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Form ; BİDÖ: Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği ; BBİÖ: Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği

YİDÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile MADRS ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.550$), YİDÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile HAM-D ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r = -0.611$), YİDÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile YMDÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında orta düzeyde negatif yönde ($r=-0.357$), BDÖ-11 ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.565$) korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Bu veriler, YİDÖ puanı artış gösteren hastaların HAM-D, MADRS, YMDÖ ve BDÖ-11 ölçek puanlarının aynı oranda azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0. ay) ile YİDÖ ölçek puanının 3 aylık takipteki değişimi (0-3 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.694$), YİDÖ(0. ay) ile MADRS (0-3 ay) arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r=0.490$), YİDÖ(0. ay) ile HAMD (0-3 ay) arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r=0.496$) korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmanın başlangıcında daha yüksek YİDÖ dayanıklılık ölçek puanlarına sahip hastalarda, 3 aylık takip sonunda, MADRS ve HAM-D depresyon ölçek puanlarında azalma daha fazla olmuştur. Aynı

zamanda çalışmanın başlangıcında daha yüksek dayanıklılık ölçek puanı olan katılımcılarda 3 aylık sürede BDÖ-11 puanı ile değerlendirilen dürtüsellikte düşüş ve BBIÖ puanı ile değerlendirilen işlevsellikte artış daha fazla olmuştur.

YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0.ay) ile YİDÖ ölçek puanının 2. Kontroldeki değeri (3. Ay) arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r=0.583$), YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0.ay) ile YİDÖ ölçek puanının çalışma sonundaki değeri (6. ay) arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r=0.575$), YİDÖ (3.ay) ile YİDÖ (6. ay) arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r=0.741$) korelasyon bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışma başlangıcında daha yüksek YİDÖ değerlerine sahip olan katılımcıların çalışmanın 3. Ayında ve 6. Ayında diğer hastalara göre daha yüksek YİDÖ değerlerine sahip oldukları görülmüştür.

BBIÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile YİDÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r=0.594$), BBIÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile MADRS ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.593$), BBIÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile HAMD ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında orta düzeyde negatif yönde ($r=-0.436$), BBIÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0.ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.528$), BBIÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) ile BDÖ-11 ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.521$) korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$)

3.4.9. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Başlangıçta Yapılan Kontrol ile 6. Ay Yapılan 3. Kontrol Arasında Ölçek Değişimlerinin Kendi Aralarında Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubunda çalışmanın başlangıcında yapılan 1. kontrol ile başlangıçtan 6 ay sonra yapılan 3. kontrol arasında ölçeklerdeki değişim hesaplanmış ve ölçeklerdeki değişimlerin kendi aralarında ve Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeğinin süre başındaki (0.ay) ve süre sonundaki (6. Ay) değerleri arasındaki korelasyonları değerlendirilmiştir. Tablo 14'te bipolar bozukluk (BB) grubundaki hastaların YİDÖ, Ürik Asit, ADA, MADRS, HAM-D, YMDÖ, BDÖ-11, BİDÖ ve BBIÖ ölçek puanlarının 0. ve 6. aydaki (1. Kontrol-3.kontrol) değişimlerinin kendi aralarındaki ve YİDÖ(0.ay) ve YİDÖ(6. ay) puanları arasındaki korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 14. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-6 Ay), MADRS (0-6 Ay), HAM-D (0-6 Ay), YMDÖ (0-6 Ay), YİDÖ (0.Ay) , YİDÖ (3.Ay) , YİDÖ (6.Ay), BDÖ-11 (0-6 Ay), BİDÖ (0-6 Ay), BBIÖ (0-6 Ay) Korelasyonu

		YİD Ö (0-6 Ay)	MA DRS (0-6 Ay)	HA M-D (0-6 Ay)	YM DÖ (0-6 Ay)	YİD Ö (0.Ay)	YİD Ö (3. Ay)	YİD Ö (6.Ay)	BDÖ -11 (0-6 Ay)	BİD Ö (0-6 Ay)	BBİ Ö (0-6. Ay)
YİDÖ (0-6 Ay)	r p	1									
MAD RS (0-6 Ay)	r p	- 0.542 <0.00 1	1								
HAM -D (0-6 Ay)	r p	- 0.554 <0.00 1	0.792 <0.00 1	1							
YMD Ö (0-6 Ay)	r p	- 0.166 0.249	0.091 0.527	0.200 0.163	1						
YİDÖ (0. Ay)	r p	- 0.834 <0.00 1	0.542 <0.00 1	0.547 <0.00 1	0.171 0.236	1					
YİDÖ (3. Ay)	r p	- 0.222 0.121	0.146 0.312	0.133 0.358	- 0.065 0.653	0.583 <0.00 1	1				
YİDÖ (6. Ay)	r p	- 0.096 0.508	0.307 0.030	0.319 0.024	- 0.018 0.900	0.575 <0.00 1	0.741 <0.00 1	1			
BDÖ- 11 (0-6 Ay)	r p	- 0.516 <0.00 1	0.447 0.001	0.337 0.017	0.219 0.127	0.457 0.001	0.075 0.603	0.065 0.656	1		

BİDÖ (0-6 Ay)	r p	- 0.218 0.127	0.289 0.042	0.298 0.035	- 0.029 0.840	0.007 0.963	- 0.162 0.260	- 0.277 0.051	0.052 0.720	1	
BBİÖ (0- 6Ay)	r p	0.544 <0.00 1	- 0.615 <0.00 1	- 0.464 0.001	- 0.097 0.501	- 0.519 <0.00 1	- 0.090 0.536	- 0.151 0.294	- 0.607 <0.0 01	- 0.113 0.433	1

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

YİDÖ: Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği ; MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği ; BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Form ; BİDÖ: Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği ; BBİÖ: Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği

YİDÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile MADRS ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r = -0.542$), YİDÖ (0-6 ay) ile HAM-D (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r = -0.554$), BDÖ-11 puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r = -0.516$) korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$). YİDÖ ölçek değişim miktarı daha fazla olan hastaların, HAM-D ve MADRS ölçek puanları da negatif yönde oransal olarak benzer şekilde değişmektedir.

YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0. ay) ile YİDÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında çok güçlü düzeyde negatif yönde ($r = -0.834$), YİDÖ ölçeğinde çalışma başlangıcı (0. Ay) ile MADRS ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r = 0.542$), YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0. ay) ile HAM-D ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r = 0.547$), YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0. ay) ile BBİÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r = -0.519$) korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). BDÖ-11 ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile, BDÖ-11 (0-6 Ay) ile YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki (0. ay) puanı arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r = 0.457$) korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu veriler doğrultusunda çalışmanın başlangıcında daha yüksek YİDÖ ölçek puanına sahip hastalarda BDÖ-11, MADRS ve HAM-D ölçek puanları ile ölçülen dürtüsellik daha fazla düşüş göstermiş, BBİÖ ölçek puanlarındaki artış daha yüksek olmuştur.

BBİÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile YİDÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde pozitif yönde ($r=0.544$), BBİÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile MADRS ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.615$), BBİÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile HAMD ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) arasında orta düzeyde negatif yönde ($r=-0.464$), BBİÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile YİDÖ ölçek puanının çalışma başlangıcındaki değeri (0. ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.519$), BBİÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi ile BDÖ-11 (0-6 ay) arasında güçlü düzeyde negatif yönde ($r=-0.607$) korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$)

Başlangıç muayenesi ile 2. kontrol (3. ay) arasındaki 3 aylık sürede bulunan bulgulardan farklı olarak başlangıç muayenesi ile 3. kontrol (6. ay) arasındaki 6 aylık süredeki BİDÖ ölçek puan değişimi ile HAM-D ve MADRS ölçek puan değişimleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. BİDÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile MADRS ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 Ay) arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r=0.289$), BİDÖ ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 ay) ile HAM-D ölçek puanının 6 aylık takipteki değişimi (0-6 Ay) arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r=0.298$) korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). 6 aylık takipte HAM-D ve MADRS ölçek puanlarındaki azalma arttıkça BİDÖ ölçek puanı daha çok azalmıştır.

3.5. Biyokimyasal Tetkikler

3.5.1. Başlangıç Muayenesinde Bipolar Bozukluk Hasta Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Adenozin Deaminaz (ADA) ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Biyokimyasal tetkikler olarak adenozinerjik (pürinerjik) sistem elemanlarından olan Adenozin deaminaz ve Ürik asit düzeyleri değerlendirilmiştir. Biyokimyasal değerlendirmeler, bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda başlangıç muayenesinde, 3 ay sonra yapılan 2. muayenede ve 6 ay sonra yapılan 3. muayenede yapılırken sağlıklı kontrol grubunda sadece başlangıç muayenesinde yapılmıştır.

Tablo 15'te Bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında Adenozin deaminaz (ADA) ve ürik asit seviyelerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 15: Bipolar Bozukluk (BB) ve Sağlıklı Kontrol (SK) Grubu Arasında ADA ve Ürik Asit Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk	Sağlıklı Kontrol	p-value
--	------------------	------------------	---------

	(n=55)	(n=55)	
Adenozin Deaminaz (ADA)			
Ort±SS	0.25±0.09	0.20±0.07	0.009*
Median (Min-Max)	0.23 (0.13-0.51)	0.19 (0.13-0.42)	
Ürik Asit			
Ort±SS	5.51±1.64	4.80±1.39	0.016**
Median (Min-Max)	5.30 (2.70-11.00)	4.70 (2.30-7.50)	

*: Mann Whitney U Testi **Student-T Testi

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda Adenozin deaminaz (ADA) düzeyi ortalama 0.25 ± 0.09 iken sağlıklı kontrol grubunda ADA düzeyi ortalama 0.20 ± 0.07 olarak bulunmuştur. Bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre ADA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0.009$).

Ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında; bipolar bozukluk hasta grubunda ortalama 5.51 ± 1.64 , SK grubunda ortalama 4.80 ± 1.39 bulunmuştur. Bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ürik asit seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0.016$).

Biyokimyasal değerler birlikte değerlendirildiğinde Bipolar bozukluk tanılı hastalar ile Sağlıklı kontrol grubu arasında hem ADA, hem de ürik asit açısından fark bulunmuş olup her iki biyokimyasal parametre de bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

3.5.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Biyokimyasal Parametrelerin Ölçekler İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubuna dahil edilen 55 katılımcıdan 2'si (%3.63) başlangıç ve 3. ay muayenelerini tamamlamış, 6. Ay muayenesine katılmamıştır. Bu grupta 55 katılımcıdan 3'ü (%5.45) yalnızca başlangıç muayenesine katılmış, 3. ve 6. ay yapılan kontrol muayenelerini tamamlamamıştır. Toplam 50 hasta (90.90) her üç kontrolü de tamamlamıştır. 1. kontrolde 55 hastanın, 2. kontrolde 52 hastanın, 3. kontrolde 50 hastanın verileri analiz edilerek değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay olmak üzere her kontrolde biyokimyasal tetkikler için kan alım işlemi gerçekleştirilmiş ve Adenozin deaminaz ve ürik asit düzeyleri belirlenmiştir. Bipolar bozukluk hasta grubunun çalışma başlangıcında, 3 ay sonra ve 6 ay sonra yapılan tetkiklerde Adenozin deaminaz (ADA) ve ürik asit düzeyleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların ADA ve Ürik Asit Düzeylerinin 0. Ay (1.kontrol), 3. Ay (2. Kontrol) ve 6. Ayda (3. Kontrol) Değerleri

	0.Ay (1. Kontrol)	3. Ay (2. Kontrol)	6. Ay (3. Kontrol)	p-value
Adenozin Deaminaz (ADA)				
Ort±SS	0.25±0.09	0.21±0.08	0.20±0.06	0.03*
Median (Min-Max)	0.23 (0.13-0.51)	0.21 (0.13-0.51)	0.19 (0.13-0.35)	
Ürik Asit				
Ort±SS	5.51±1.64	5.46±2.07	5.44±1.95	0.409**
Median (Min-Max)	5.30 (2.70-11.00)	5.10 (2.70-9.00)	5.25 (3.20-9.00)	

Çalışma başlangıcında yapılan 1. kontrolde ADA düzeyi ortalama 0.25 ± 0.09 , 3. ay yapılan ikinci kontrolde ADA düzeyi ortalama 0.21 ± 0.08 ve 6. ayda yapılan üçüncü kontrolde ADA düzeyi ortalama 0.20 ± 0.06 olarak değerlendirilmiştir. Üç kontrol birlikte değerlendirildiğinde 1. kontrol ve 3. kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.($p=0.03$) Üçüncü kontrolde (6. ay) ölçülen Adenozin deaminaz (ADA) düzeyi, birinci kontrolde (0. ay) ölçülen ADA düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir(post-hoc $p=0.009$). 6 aylık sürede ADA düzeyinin azaldığı görülmüştür.

Ürik asit seviyeleri değerlendirildiğinde; birinci kontrolde ortalama 5.51 ± 1.64 , ikinci kontrolde ortalama 5.46 ± 2.07 , üçüncü kontrolde ortalama 5.44 ± 1.95 ölçülmüştür. Üç zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.409$).

Çalışmada ADA ve ürik asitin uygulanan 7 ölçek ile ilişkisinin değerlendirmesi başlangıç muayenesi, 3 ay sonra yapılan 2. kontrol ve 6 ay sonra yapılan 3. kontrol olmak üzere 3 ayrı zamanda yinelenmiştir. Tablo 17 başlangıç muayenesinde, tablo 18 ikinci kontrolde, tablo 19 üçüncü kontrolde bulunmuş olan ADA ve ürik asit düzeylerinin ölçek puanları ile korelasyonlarını göstermektedir.

Tablo 17: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 0. Ay (1.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS, YMDÖ, BİDÖ, BBİÖ, BDÖ-11 Puanlarının ADA ve Ürik Asit Seviyeleri ile Korelasyonu

	YİD Ö	HAM -D	MAD RS	YMD Ö	BİDÖ	BBİÖ	BDÖ- 11	ADA	Ürik Asit
--	------------------	-------------------	-------------------	------------------	-------------	-------------	--------------------	------------	----------------------

Adenozin Deaminaz(ADA)	r	-	-	0.010	0.184	-	-	0.041	1	
	p	0.161	0.016	0.941	0.179	0.020	0.096	0.764		
		0.239	0.908			0.883	0.487			
Ürik Asit	r	0.164	-	-	-	-0.211	0.274	-	0.251	1
	p	0.230	0.381	0.461	0.035	0.121	0.043	0.057	0.065	
			0.004	<0.001	0.797			0.678		

r: Spearman korelasyon katsayısı

Başlangıç muayenesinde bipolar bozukluk hasta grubunda yapılan ölçekler ve biyokimyasal tetkiklerin ilişkisi incelendiğinde ADA ile herhangi bir ölçek puanının anlamlı korelasyonu bulunamamıştır.

Ürik asit düzeyleri ile ise bazı anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Ürik asit düzeyi ile HAM-D puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.381$), ürik asit düzeyi ile MADRS puanı arasında orta düzeyde negatif yönde ($r = -0.461$) korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). Buna göre ürik asit seviyeleri arttıkça hem HAM-D ölçek puanı, hem de MADRS ölçek puanının azalmaktadır. Ürik asit düzeyleri ve BBİÖ puanı arasında ise orta derecede pozitif yönde ($r = 0.274$) bulunmuştur ($p < 0.05$). Ürik asit düzeyleri arttıkça BBİÖ puanı artmaktadır. Ürik asit düzeyleri ile HAM-D, MADRS ve BBİÖ ölçekleri dışındaki YİDÖ, YMDÖ, BİDÖ, BDÖ-11 ölçekleri arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır.

Tablo 18. Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 3. Ay (2.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BBİÖ, BDÖ-11 Puanları, ADA ve Ürik Asit Seviyeleri Korelasyonu

		YİDÖ	HAM-D	MADRS	YMDÖ	BİDÖ	BBİÖ	BDÖ-11	ADA	Ürik Asit
Adenozin Deaminaz (ADA)	r	-0.078	-0.103	-0.071	-0.247	0.075	-0.082	0.037	1	
	p	0.581	0.466	0.617	0.078	0.599	0.565	0.792		
Ürik Asit	r	-0.086	-0.246	-0.254	0.154	0.010	0.044	0.192	0.186	1
	p	0.545	0.079	0.069	0.277	0.943	0.759	0.172	0.188	

r: Spearman korelasyon katsayısı

Başlangıç muayenesinden 3 ay sonra yapılan 2. kontrol muayenesinde bipolar bozukluk hasta grubunda yapılan ölçekler ve biyokimyasal tetkiklerin ilişkisi incelendiğinde hem ADA, hem de ürik asit seviyeleri ile herhangi bir ölçek puanının anlamlı korelasyonu bulunamamıştır. Başlangıç muayenesinde ürik asitle HAM-D, MADRS ve BBİÖ ölçekleri arasında bulunan korelasyonlar bu muayenede bulunamamıştır.

Tablo 19: Bipolar Bozukluk(BB) Grubunda 6. Ay (3.Kontrol) YİDÖ,HAM-D, MADRS,YMDÖ, BİDÖ, BBİÖ, BDÖ-11 Puanları, ADA ve Ürik Asit Seviyeleri Korelasyonu

		YİD Ö	HAM -D	MAD RS	YMD Ö	BİDÖ	BBİÖ	BDÖ- 11	ADA	Ürik Asit
Adenozin Deamina z (ADA)	R P	- 0.285 0.045	0.112 0.437	0.108 0.457	0.045 0.755	0.110 0.448	- 0.164 0.255	0.083 0.569	1	
Ürik Asit	R P	- 0.027 0.850	- 0.210 0.144	- 0.206 0.152	- 0.129 0.372	-0.113 0.434	- 0.150 0.298	- 0.040 0.781	-0.011 0.941	1

r: Spearman korelasyon katsayısı

Başlangıç muayenesinden 6 ay sonra yapılan 3. kontrol muayenesinde bipolar bozukluk hasta grubunda yapılan ölçekler ve biyokimyasal tetkiklerin ilişkisi incelendiğinde ADA düzeyi ve YİDÖ puanı arasında orta derecede negatif yönde ($r = -0.285$) korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). Buna göre YİDÖ ölçek puanı daha yüksek olan, daha dayanıklı olan hastaların, ADA düzeyleri daha düşük olmaktadır. Ancak bu ilişki 1. Kontrolde saptanmamıştır. Bu nedenle dikkatle ele alınması gerekir. ADA düzeyinin YİDÖ hariç diğer ölçeklerle herhangi bir anlamlı korelasyonu bulunamamıştır.

3. kontrol muayenesinde ürik asit seviyeleri ile herhangi bir ölçek puanının anlamlı korelasyonu bulunamamıştır. 2. Kontrol muayenesine uygun şekilde başlangıç muayenesinde ürik asitle HAM-D, MADRS ve BBİÖ ölçekleri arasında bulunan korelasyonlar bu muayenede bulunamamıştır.

Başlangıç muayenesi, 2. Kontrol ve 3. Kontrol korelasyon tabloları birlikte değerlendirildiğinde ilk kontrolde saptanan ürik asitle HAM-D, MADRS ve BBİÖ ölçekleri arasındaki ve 2. Kontrolde saptanan ADA ile YİDÖ ölçek puanı arasındaki korelasyonlar diğer kontrollerde bulunamamıştır. Her üç kontrol noktasında da anlamlı olan herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubu HAM- D ve MADRS ölçek puanlarına göre gruplara atanmıştır. HAM-D ölçek puanının kesme değeri 8, MADRS ölçek puanının kesme değeri 7 olarak belirlenmiş ve bu kesme puanlarının altında kalan değerler “remisyonda”, üstünde kalan değerler ise “depresyon var” kategorisine alınmıştır. Daha sonra her iki ölçek için de ortaya çıkan “depresyon var” ve “remisyonda” şeklindeki iki grup, YİDÖ, ADA ve Ürik asit değerleri açısından karşılaştırılmıştır.

Başlangıç muayenesinde (0. ay) HAM-D ölçek puanına göre 8 puanın altında kalarak “Remisyonda” olarak değerlendirilen hastalar ile HAM-D ölçek puanına göre 8 puanın üzerinde olarak “Depresyon var” olarak değerlendirilen hastaların ADA ve Ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması tablo 20’de sunulmaktadır.

Tablo 20. Birinci Kontrolde (0. Ay) HAM-D Puanı <8 Olan ve HAM-D Puanı ≥ 8 Olan Bipolar Bozukluk Grubundaki Hastaların ADA ve Ürik Asit Seviyelerinin Karşılaştırılması

	HAM-D < 8 (Remisyonda) (n=30)	HAM-D ≥ 8 (Depresyon Var) (n=25)	p-value
Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeyi			
Ort±SS	0.25±0.09	0.25±0.11	0.987**
Median (Min-Max)	0.23 (0.13-0.51)	0.23 (0.13-0.47)	
Ürik Asit			
Ort±SS	5.83±1.55	5.12±1.71	0.042**
Median (Min-Max)	5.7 (2.7-10.0)	4.9 (3.1-11.0)	

*: Student-T testi **: Mann Whitney U testi

ADA düzeyi, HAM-D<8 olanlarda ortalama±SS 0.25 ± 0.09 ng/dL iken HAM-D≥8 olanlarda ortalama±SS 0.25 ± 0.11 ng/dL bulunmuş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.987).

HAM-D puanı 8’in altında olanlarda ürik asit düzeyi ortalama ± SS değeri 5.83 ± 1.55 mg/dL olarak bulunmuştur. HAM-D≥8 puan olanlarda ise ürik asit düzeyi ortalama ± SS değeri 5.12 ± 1.71 mg/dL olarak bulunmuştur. HAM-D<8 olanlarda ürik asit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0.042). Bu bulgular değerlendirildiğinde HAM-D puanı 8’in altında kalarak “remisyonda” olarak değerlendirilen hastalarda ürik asit düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır.

3.5.3. Çalışma Başlangıcı (0. ay) ile 2. Kontrol (3. ay) Muayenesinde ve çalışma başlangıcı (0. ay) ile 3. kontrol (6. ay) Muayenesinde Ölçek Değişimleri ile ADA ve Ürik Asit Değişimleri Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi

Tablo 21’de bipolar bozukluk(BB) grubundaki hastaların Ürik asit ve ADA düzeylerinin 3 aylık değişimi (0.-3. ay) ile YİDÖ, Ürik Asit, ADA, MADRS, HAM-D, YMDÖ, BDÖ-11, BİDÖ ve BBİÖ puanlarının 3 aylık (0.-3. ay) değişimlerinin korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 21. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-3 Ay), MADRS (0-3 Ay), HAM-D (0-3 Ay), BDÖ-11 (0-3 ay), BİDÖ (0-3 ay), BBİÖ (0-3 ay) ile Ürik Asit (0-3 Ay) ve ADA (0-3 Ay) Korelasyonu

		Ürik Asit (0-3 Ay)	ADA (0-3 Ay)	MAD RS (0-3 Ay)	HAM- D (0-3 Ay)	YMD Ö (0-3 Ay)	BDÖ- 11 (0-3 Ay)	BİDÖ (0-3 Ay)	BBİÖ (0-3 Ay)
Ürik Asit (0- 3 Ay)	R p	1	0.008 0.958	-0.041 0.771	-0.102 0.402	0.091 0.522	0.201 0.153	-0.188 0.183	-0.001 0.996
ADA (0-3 Ay)	R p	0.008 0.958	1	-0.280 0.044	-0.127 0.368	0.065 0.648	-0.032 0.824	-0.366 0.008	0.038 0.789

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

YİDÖ: Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği ; MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği ; BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Form ; BİDÖ: Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği ; BBİÖ: Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği

Ürik asit düzeylerinin 3 aylık değişimi (0.-3. ay) ile YİDÖ, MADRS, HAM-D ve MADRS ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3. ay) arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Buna göre 3 aylık sürede depresif belirtilerin şiddet değişimini gösteren HAM-D ve MADRS ölçek değişimlerinin ve manik belirtilerin şiddet değişimini gösteren YMDÖ ölçek değişimlerinin ürik asit düzey değişimleri ile herhangi bir ilişkisi olmadığı görülmektedir.

ADA düzeylerinin 3 aylık değişimi (0.-3. ay) ile MADRS ölçek puanının 3 aylık değişimi (0.-3. ay) arasında ortalarda orta düzeyde negatif yönde ($r = -0.280$) bir korelasyon bulunmuştur ($p = 0.044$). Buna göre MADRS ölçeğinde daha yüksek değişiklik olan hastaların ADA değişiminin daha az olduğu görülmüştür. Buna göre ADA düzeyinin yüksek seyretmesi

depresyon ölçek puanlarında düşme ile ilişkili saptanmıştır. ADA düzeylerinin 3 aylık değişimi (0.-3. ay) ile BİDÖ ölçek puanının 3 aylık değişimi (0.-3. ay) arasında ortalarda orta düzeyde negatif yönde ($r=-0.366$) korelasyon bulunmuştur ($p=0.008$). ADA düzeyinin yüksek seyretmesi BİDÖ ölçek puanlarında düşme ile ilişkili bulunmuştur.

ADA düzeylerinin 3 aylık değişimi (0.-3. ay) ile YİDÖ, HAM-D, YMDÖ ve BBİÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3. ay) arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Buna göre 3 aylık sürede depresif belirtilerin şiddet değişimini gösteren HAM-D ölçek değişimlerinin, manik belirtilerin şiddet değişimini gösteren YMDÖ ve işlevselliği değerlendiren BBİÖ ölçek puanlarının 3 aylık ölçek puan değişimlerinin ADA düzey değişimleri ile herhangi bir ilişkisi olmadığı görülmektedir.

Tablo 22’de bipolar bozukluk(BB) grubundaki hastaların Ürik asit ve ADA düzeylerinin 6 aylık değişimi (0.-6. ay) ile YİDÖ, Ürik Asit, ADA, MADRS, HAM-D, YMDÖ puanlarının 6 aylık (0.-3. ay) değişimlerinin korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 22. Bipolar Bozukluk(BB) Grubundaki Hastaların YİDÖ (0-6 Ay), MADRS (0-6 Ay), HAM-D (0-6 Ay), BDÖ-11 (0-6 ay), BİDÖ (0-6 ay), BBİÖ (0-6 ay) ile Ürik Asit (0-6 Ay) ve ADA (0-6 Ay) Korelasyonu

		Ürik Asit (0-6 Ay)	ADA (0-6 Ay)	MAD RS (0-6 Ay)	HAM- D (0-6 Ay)	YMD Ö (0-6 Ay)	BDÖ- 11 (0-6 Ay)	BİDÖ (0-6 Ay)	BBİÖ (0-6. Ay)
Ürik Asit (0-6 Ay)	r	1	-0.133	-0.101	-0.001	-0.075	0.078	-0.133	-0.012
	p		0.358	0.489	0.994	0.605	0.590	0.357	0.932
ADA (0-6 Ay)	r	-0.133	1	-0.004	0.046	0.099	-0.155	-0.099	0.153
	p	0.358		0.980	0.753	0.496	0.284	0.494	0.287

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

YİDÖ: Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği ; MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği ; BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Form ; BİDÖ: Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği ; BBİÖ: Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği

Ürik asit düzeylerinin 6 aylık değişimi (0.-6. ay) ile YİDÖ, MADRS, HAM-D, BİDÖ, BDÖ-11 ve BBİÖ ölçek puanlarının 6 aylık değişimi (0-6. ay) arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Buna göre 6 aylık sürede depresif belirtilerin şiddet değişimini gösteren HAM-D ve MADRS ölçek değişimlerinin ve manik belirtilerin şiddet değişimini gösteren YMDÖ ölçek değişimlerinin ürik asit düzey değişimleri ile herhangi bir ilişkisi olmadığı görülmektedir.

ADA düzeylerinin 6 aylık değişimi (0.-6. ay) ile YİDÖ, MADRS, HAM-D, MADRS, BİDÖ, BDÖ-11 ve BBİÖ ölçek puanlarının 6 aylık değişimi (0-6. ay) arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Buna göre 6 aylık sürede depresif belirtilerin şiddet değişimini gösteren HAM-D ve MADRS ölçek değişimlerinin ve manik belirtilerin şiddet değişimini gösteren YMDÖ ölçek değişimlerinin ADA düzeylerinin değişimleri ile herhangi bir ilişkisi olmadığı görülmektedir. ADA düzeylerinin 3 aylık değişimi (0-3. ay) ile MADRS ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3. ay) ve BİDÖ ölçek puanlarının 3 aylık değişimi (0-3 ay) arasında görülen istatistiksel anlamlı korelasyonlar, 6 aylık sürede (0-6. ay) görülememiştir.

3.5.4. Ölçek Puan Değişimlerinin Biyokimyasal Parametreler ile İlişisinin Saptanması

Bipolar bozukluk hasta grubunda çalışma başlangıcında yapılan ilk kontrol ile 6. ay yapılan son kontrol arasındaki 6 aylık sürede YİDÖ, YMDÖ, BDÖ-11, MADRS, HAM-D ve BBİÖ ölçek puanlarında değişimler görülmüştür. Tablo 23'te bipolar bozukluk (BB) grubundaki hastaların 1. kontrolde ADA ve Ürik Asit Düzeyleri ile 0-6 Ay YİDÖ, YMDÖ, BDÖ-11, MADRS, HAM-D, BBİÖ değişimlerinin korelasyonu sunulmuştur.

Tablo 23. Bipolar Bozukluk (BB) Grubundaki Hastaların 1. Kontrolde ADA, Ürik Asit Düzeyleri ile 0-6 Ay YİDÖ, YMDÖ, BDÖ-11, MADRS, HAM-D, BBİÖ Değişimlerinin Korelasyonu

		ADA	Ürik Asit
YİDÖ	R	0.230	-0.136
(0-6 Ay)	P	0.108	0.346
YMDÖ	R	-0.276	-0.118
(0-6 Ay)	P	0.052	0.414
BDÖ-11	R	-0.156	0.035
(0-6 Ay)	P	0.281	0.810
MADRS	R	-0.150	0.301

(0-6 Ay)	P	0.298	0.033
HAM-D	R	-0.074	0.231
(0-6 Ay)	P	0.609	0.106
BBİÖ	R	0.036	-0.360
(0-6 Ay)	P	0.806	0.010

r:Spearman Korelasyon Katsayısı

YİDÖ: Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği ; MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği ; BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Form ; BBİÖ: Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç muayenesi (0. ay) ile başlangıçtan 6 ay sonra yapılan 3. Kontrol muayenesi arasındaki MADRS değişimi (0-6. ay) ile başlangıçtaki (0. ay) ürik asit seviyesi arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r=0.301$) korelasyon bulunmuştur ($p=0.033$). Bu değerlendirmeye göre MADRS puanındaki değişim daha fazla olan hastaların başlangıç kontrolündeki (0. ay) ürik asit düzeyleri daha yüksektir. MADRS depresyon ölçek puanı daha çok azalan hastaların ürik asit düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Başlangıç muayenesindeki ürik asit seviyesi ile BBİÖ puanının başlangıç muayenesi ile 6. Ay arasındaki değişimi (0-6. ay) arasında orta düzeyde negatif yönde ($r=-0.360$) korelasyon bulunmuştur ($p=0.010$). BBİÖ puanının değişimi daha yüksek olan hastalarda başlangıç ürik asit seviyeleri daha düşük olarak saptanmıştır. Yani BBİÖ işlevsellik ölçek puanı daha az düşen katılımcılarda daha yüksek başlangıç Ürik asit seviyeleri saptanmıştır.

Başlangıç muayenesinde ölçülen Adenozin deaminaz düzeyleri ile herhangi bir ölçeğin başlangıç ile 3. kontrol arasındaki değişimi (0-6. ay) arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Aynı şekilde başlangıç muayenesinde ölçülen ürik asit düzeyleri ile MADRS ve BBİÖ dışında diğer ölçeklerin 6 aylık değişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

3.5.5. HAM-D Ölçek Puanlarına Göre Tüm Kontrollerde “Remisyon” Olarak Değerlendirilen Hastaların 0. Ve 6. Ay Parametrelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Tablo 24’te Bipolar Bozukluk (BB) hasta grubunda 1., 2. ve 3. kontrolde HAM-D< 8 olarak değerlendirilerek üç muayenede de “remisyon” olarak nitelendirilen hastalar ile sağlıklı

kontrol grubunun 1. Kontrol (0. ay) ADA düzeyi ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 24. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Tüm Kontrollerde HAM-D < 8 (Remisyonunda) Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol (0. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	BB Grubu Tüm Kontrollerde Remisyonunda (n=24)¹	Sağlıklı Kontrol (n=55)⁴	p-value
Adenozin Deaminaz (ADA)			
Ort±SS	0.24±0.10	0.20±0.07	0.067*
Median (Min-Max)	0.22 (0.13- 0.51)	0.19 (0.13- 0.42)	
Ürik Asit			
Ort±SS	6.04±1.52	4.80±1.39	0.001*
Median (Min-Max)	5.95 (3.60- 10.00)	4.7 (2.3-7.5)	

*: Mann-Whitney U Testi

Bipolar bozukluk hasta grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olanlarda 1. kontrol ADA düzeyi ortalama $\pm$ SS 0.24 $\pm$ 0.10 ng/mL olup sağlıklı kontrol grubunda 1. kontrol ADA düzeyi ortalama $\pm$ SS 0.20 $\pm$ 0.07 ng/mL olarak bulunmuştur. BB grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında 1.kontrol ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.067).

Bipolar bozukluk hasta grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olan katılımcılarda 1. kontrol (0. ay) ürik asit düzeyi ortalama $\pm$ SS 6.04 $\pm$ 1.52 mg/dL olarak saptanmış olup sağlıklı kontrol grubunda 1. kontrol (0. ay) ürik asit düzeyi ortalama 4.80 $\pm$ 1.39 mg/dL olarak bulunmuştur. BB grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olan katılımcılarda 1. kontrol ürik asit düzeyi, sağlıklı kontrol grubundaki 1.kontrol ürik asit düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p=0.001).

Tablo 25'te Bipolar Bozukluk (BB) hasta grubunda 1., 2. ve 3. kontrolde HAM-D< 8 olarak değerlendirilerek üç muayenede de "remisyonunda" olarak nitelendirilen hastaların 3. kontrolde

(6. ay) saptanan ADA düzeyi ve ürik asit düzeylerinin ile sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 25: Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Tüm Kontrollerde HAM-D < 8 (Remisyonda) Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 3. Kontrol (6. ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	BB Grubu Tüm Kontrollerde Remisyonda (n=24)	Sağlıklı Kontrol** (n=55)	p-value
Adenozin Deaminaz (ADA)			
Ort±SS	0.20±0.06	0.20±0.07	0.693*
Median (Min-Max)	0.18 (0.13- 0.34)	0.19 (0.13- 0.42)	
Ürik Asit			
Ort±SS	5.65±1.49	4.80±1.39	0.029*
Median (Min-Max)	5.65 (3.20- 8.60)	4.7 (2.3-7.5)	

*: Mann-Whitney-U Testi

** : Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrollerine ait değerler yer almaktadır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olan hastalarda 3. Kontrol ADA düzeyi ortalaması $\pm$ SS 0.20 ± 0.06 ng/mL, sağlıklı kontrol grubunda 1. Kontrol ADA düzeyi ortalaması 0.20 ± 0.07 olarak bulunmuştur. BB grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olarak “remisyonda” olarak değerlendirilen hastaların 3.kontrol ADA düzeyi ile sağlıklı kontrollerin 1.kontrol ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.693$).

Bipolar bozukluk hasta grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olan hastalarda 3. kontrol ürik asit düzeyi ortalama $\pm$ SS 5.65 ± 1.49 mg/dL iken sağlıklı kontrol grubunda 1. kontrol ürik asit düzeyi ortalama $\pm$ SS 4.80 ± 1.39 mg/dL olarak bulunmuştur. BB grubunda üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olan hastaların 3.kontrol ürik asit

düzeyi, sağlıklı kontrollerin 1.kontrol ürik asit düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p=0.029).

Tablo 24 ve Tablo 25 birlikte değerlendirildiğinde Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıçta (0. ay), 3. Ay ve 6. Ayda yapılan üç kontrolde de HAM-D puanı 8 puanın altında olarak “remisyonunda” olarak kategorize edilen hastalarda çalışma başlangıcı (0. ay) ve çalışma sonunda (6. ay) yapılan değerlendirmelerde ürik asit düzeyi, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Adenozin deaminaz (ADA) düzeyleri her iki kontrolde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

3.5.6. HAM-D Ölçek Puanlarına Göre 0. Ay Muayenesinde “Depresyon Var”

Kategorisinde İken 6. Ay Muayenesinde “Remisyonunda” Olan Hastaların 0. Ve 6. Ay Parametrelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Bipolar bozukluk (BB) hasta grubunda 1.kontrol (0. ay) HAM-D $\geq$ 8 olarak “depresyon var” olarak değerlendirilen ve 3. kontrol HAM-D<8 olarak “remisyonunda” olarak kategorisi değişen hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun 1. kontrol ADA düzeyi ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması tablo 26’da sunulmuştur.

Tablo 26: BB Grubunda 1.Kontrol (0. Ay) HAM-D $\geq$ 8 ve 3. Kontrol (6. Ay) HAM-D<8 Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol (0. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	BB Grubu 1.Kontrol HAM-D $\geq$ 8 3. kontrol HAM-D<8 (n=13) ²	Sağlıklı Kontrol (n=55) ⁴	p-value
Adenozin Deaminaz (ADA) Ort $\pm$ SS Median (Min-Max)	0.29 $\pm$ 0.11 0.32 (0.13- 0.47)	0.20 $\pm$ 0.07 0.19 (0.13- 0.42)	0.006*
Ürik Asit Ort $\pm$ SS Median (Min-Max)	5.22 $\pm$ 1.45 5.0 (3.2-7.2)	4.80 $\pm$ 1.39 4.7 (2.3-7.5)	0.296*

*: Mann-Whitney U Testi

******: Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrollerine ait değerler yer almaktadır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerindeyken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olanlarda 1. kontrolde ADA düzeyi ortalama 0.29 ± 0.11 ng/mL iken sağlıklı kontrol grubunda 1. kontrol ADA düzeyi ortalama 0.20 ± 0.07 olarak bulunmuştur. BB grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerindeyken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olan hastalar ile Sağlıklı kontrol grubu arasında 1. Kontrol ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.006$). Buna göre 1. Kontrolde “depresyon var” olarak değerlendirilip 3. Kontrolde “remisyonda” olarak değerlendirilen hastaların, “depresyon var” olarak değerlendirildiği 1. kontrol muayenesinde ADA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerindeyken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olanlarda 1. kontrol ürik asit düzeyi ortalama 5.22 ± 1.45 mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda 1. kontrol ürik asit düzeyi ortalama 4.80 ± 1.39 mg/dL olarak bulunmuştur. BB grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerindeyken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında 1. Kontrol ürik asit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.296$).

Bipolar bozukluk (BB) hasta grubunda 1.kontrol (0. ay) HAM-D $\geq$ 8 olarak “depresyon var” olarak değerlendirilen ve 3. kontrol HAM-D $<$ 8 olarak “remisyonda” olarak kategorisi değişen hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun 1. kontrol YİDÖ toplam puanı, ADA düzeyi, ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması tablo 27’de sunulmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir fiziksel ya da ruhsal ek hastalık, ilaç kullanımı, depresif ya da manik dönem olmayacağı öngörülerek 1. kontrol değerleri kullanılmıştır.

Tablo 27. Bipolar Bozukluk (BB) Hasta Grubunda 1.Kontrol HAM-D $\geq$ 8 ve 3. Kontrol HAM-D $<$ 8 Olan Hastaların 3. Kontrol ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeyleri ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	BB Grubu 1.Kontrol HAM-D$\geq$8 3. kontrol HAM-D$<$8 (n=13)	Sağlıklı Kontrol** (n=55)	p-value
--	---	--	----------------

Adenozin			
Deaminaz (ADA)	0.21±0.06	0.20±0.07	0.468*
Ort±SS	0.23 (0.13-	0.19 (0.13-	
Median (Min-Max)	0.30)	0.42)	
Ürik Asit			
Ort±SS	5.76±1.35	4.80±1.39	0.046*
Median (Min-Max)	5.1 (4.3-9.0)	4.7 (2.3-7.5)	

*: Mann-Whitney-U Testi

** : Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrollerine ait değerler yer almaktadır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerinde olup “depresyon var” olarak değerlendirilirken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olup “remisyonda” olarak değerlendirilen hastalarda 3.kontrol ADA düzeyi ortalama $\pm$ SS 0.21 $\pm$ 0.06 ng/mL, sağlıklı kontrol grubunda 1. Kontrol ADA düzeyi ortalama $\pm$ SS 0.20 $\pm$ 0.07 olarak bulunmuştur. BB grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerindeyken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olan hastaların “remisyonda” olarak değerlendirildiği 3. kontrol ADA düzeyi ile sağlıklı kontrollerin 1.kontrol ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.468).

BB grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerindeyken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olan hastalarda 3.kontrol ürik asit düzeyi ortalama 5.76 $\pm$ 1.35 mg/dL olup sağlıklı kontrol grubunda 1. Kontrol ürik asit düzeyi ortalama 4.80 $\pm$ 1.39 mg/dL olarak bulunmuştur. BB hasta grubunda 1.kontrolde HAM-D puanı 8 ve üzerindeyken 3.kontrolde HAM-D puanı 8 puan ve altında olan hastaların “remisyonda” olarak değerlendirildiği 3.kontrol ürik asit düzeyi, sağlıklı kontrollerin 1.kontrol ürik asit düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (p=0.046).

Tablo 26 ve tablo 27’deki bulgular birlikte değerlendirildiğinde BB grubunda 1. Kontrolde HAM-D ölçek puanı 8 ve üzerinde bulunarak “depresyon var” olarak değerlendirilip 3. Kontrolde HAM-D ölçek puanı 8’in altında bulunarak “remisyonda” olarak değerlendirilen hastaların 1. Ve 3. kontrol YİDÖ ölçek toplam puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı farklı saptanmamıştır. ADA düzeylerine göre değerlendirildiğinde BB grubunda 1. Kontrolde HAM-D ölçek puanı 8 ve üzerinde bulunarak “depresyon var” olarak değerlendirilip 3. Kontrolde HAM-D ölçek puanı 8’in altında bulunarak “remisyonda” olarak değerlendirilen hastaların “depresyon var” olarak değerlendirildiği 1. Kontrol muayenesinde ADA düzeyi sağlıklı

kontrollerden istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmışken HAM-D ölçek puanları azalarak “remisyonunda” olarak değerlendirildiği 3. Kontrolde ADA düzeyleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı olarak farklı saptanmamıştır. Yani “remisyonunda” olarak değerlendirildikleri muayenede istatistiksel anlamlı fark ortadan kalkmıştır. Bu hastalarda, 1. kontroldeki değerlendirmeye göre YİDÖ ölçek puanları sağlıklı kontrollerden istatistik olarak farklı saptanmamış olmasına rağmen 3. Kontrolde YİDÖ ölçek puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. YİDÖ puanlarının sağlıklı kontrollerle farklılık göstermediği 1. kontroldeki ürik asit düzeyleri sağlıklı kontrollerle farklılık saptanmamışken YİDÖ puanlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı düşük olarak bulunduğu 3. Kontrolde ürik asit düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

3.5.7. HAM-D Ölçek Puanlarına Göre Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastaların 1. Ve 6. Ay Parametrelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Tablo 28’de Bipolar Bozukluk (BB) hasta grubunda remisyon durumu değişken olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun 1. Kontrol (0. Ay) ADA düzeyi ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 28: BB Grubunda Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun 1. Kontrol (0. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	BB Grubundaki Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastalar (n=13)	Sağlıklı Kontrol (n=55)	p-value
Adenozin Deaminaz (ADA)	0.24±0.09	0.20±0.07	0.198*
Ort±SS	0.23 (0.13-	0.19 (0.13-	
Median (Min-Max)	0.40)	0.42)	

Ürik Asit			
Ort±SS	5.35±2.00	4.80±1.39	0.478*
Median (Min-Max)	5.1 (2.7-11.0)	4.7 (2.3-7.5)	

*: Mann-Whitney U Testi

BB grubunda yer alıp kontrollerde remisyon durumu değişken olanların 1. Kontrol ADA düzeyi ortalama 0.24 ± 0.09 ng/mL, sağlıklı kontrol grubunda 1. Kontrol ADA düzeyi ortalama 0.20 ± 0.07 olarak bulunmuştur. 1. ve 3. kontrol muayenesinde HAM-D puanına göre dalgalı seyrederek remisyon durumu değişken olarak değerlendirilen bu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında 1.kontrol ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0.198$). Aynı şekilde bu hastaların 1. Kontrol ürik asit düzeyi ortalaması $\pm$ SS 5.35 ± 2.00 mg/dL olarak değerlendirilmiş iken sağlıklı kontrol grubunda 1. Kontrol ürik asit düzeyi ortalama $\pm$ SS 4.80 ± 1.39 mg/dL olarak bulunmuştur ve bu hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında 1.kontrol ürik asit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0.478$).

Tablo 29’da Bipolar Bozukluk (BB) hasta grubunda kontrollerde remisyon durumu değişken olan hastaların 3. Kontrol (6. Ay) ADA düzeyi ve ürik asit düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunun parametreleri ile karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 29: BB Grubunda Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastaların 3. Kontrol (6. Ay) ADA Düzeyi ve Ürik Asit Düzeylerinin, Sağlıklı Kontrol (SK) grubunun Parametreleri ile Karşılaştırılması

	BB Grubundaki Kontrollerde Remisyon Durumu Değişken Olan Hastalar (n=13)³	Sağlıklı Kontrol** (n=55)	p-value
Adenozin Deaminaz (ADA)	0.22±0.07	0.20±0.07	0.422*

Ort±SS Median (Min-Max)	0.20 (0.13- 0.35)	0.19 (0.13- 0.42)	
Ürik Asit			
Ort±SS	4.75±1.09	4.80±1.39	0.938*
Median (Min-Max)	4.5 (3.2-6.6)	4.7 (2.3-7.5)	

Bipolar Bozukluk (BB) grubunda yer alıp kontrollerde remisyon durumu değişken olan hastaların 3.kontrol ADA düzeyi 0.20 (0.13-0.35), sağlıklı kontrol grubunda 1. Kontrol ADA düzeyi 0.19 (0.13-0.42) olarak bulunmuştur. Bu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında 3. Kontroldeki ADA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.422).

Bipolar Bozukluk (BB) grubunda yer alıp kontrollerde HAM-D ölçek puanına göre dalgalı seyrederek remisyon durumu değişken olan hastaların 3.kontrol ürik asit düzeyi ortalama 0.22 ± 0.07 mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda 1. Kontrol ürik asit düzeyi ortalama 0.20 ± 0.07 mg/dL olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunun 3.kontrol ürik asit düzeyi ile sağlıklı kontrollerin 1.kontrol ürik asit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.938).

Tablo 28 ve Tablo 29 birlikte değerlendirildiğinde HAM-D ölçek puanına göre dalgalı seyrederek remisyon durumu değişken olan BB bozukluk hastalarında 1. ve 3.kontrol ADA ve ürik asit düzeyleri ile sağlıklı kontrollerin 1.kontrol ADA ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4. TARTIŞMA

4.1. Sosyodemografik Veriler ve Klinik Veriler

Çalışmada bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olarak tanımlanan iki grup birbirleriyle yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu nedenle yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından iki grup benzer olarak değerlendirilmiştir.

Gruplar bir işte çalışma durumuna göre karşılaştırıldığında bipolar bozukluk grubunda çalışma durumu, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde daha önce bildirilen bipolar bozukluk tanılı hastaların, sağlıklı kontrollere

göre istihdam durumunun daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur (432, 433)

Bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu yaşadıkları yere kentsel veya kırsal alanda yaşamaya göre kıyaslandırıldığında iki grupta da merkezde yaşama oranı daha yüksek olup gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmada bulgular, kentleşme ile bipolar bozukluk insidansının ilişkisini araştıran ve kentleşme ile herhangi bir ilişki bulamayan geçmiş çalışmalar ile uyumludur (434, 435, 436) . Ancak literatürde bu konuyla ilgili farklı sonuçlar ortaya çıkaran çalışmalar da mevcuttur (437, 438) .

Çalışmada medeni durum incelendiğinde bipolar bozukluk grubunda, sağlıklı kontrollere kıyasla evlilik oranı anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır. Bipolar bozukluk, değişken seyirli, mani ve depresif dönemlerle seyreden ve hastaların tüm işlevsellik alanlarında olduğu gibi evlilik ve evliliği sürdürebilme üzerinde de önemli etkileri olan kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Evlilik ve evliliği sürdürme ile bipolar bozukluk tanısı ve seyri arasında çift yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Literatürdeki geçmiş çalışmalardan bilindiği kadarıyla bipolar bozukluk tanılı hastalarda, genel popülasyona kıyasla daha düşük evlilik (439) ve daha yüksek boşanma oranı (440) mevcuttur. Bipolar bozukluk hastalarında genellikle evlilik uyumunun düşük olduğu bilinmektedir (441). Bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalar cinsiyete göre evlilik oranları açısından da değerlendirilmiş ve erkek bipolar bozukluk hastalarının anlamlı olarak daha düşük evlilik oranı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar geçmiş literatür ile uyumludur (442).

Katılımcılar yalnız veya bir aile bireyiyle yaşama durumuna göre kıyaslandığında bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular, geçmişteki literatür bilgisi ile çelişmektedir. Yalnız yaşamının bipolar bozukluk için bir risk etmeni olduğu (443) ve yalnız yaşamakta olan bipolar bozukluk hastalarının hastalık gidişi açısından kötü seyirli olduğu (444, 445) , intihar davranışının daha yüksek görüldüğü (446) geçmiş çalışma sonuçları doğrultusunda gösterilmiştir.

Gruplar sigara kullanımına göre karşılaştırıldığında bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bir sigara kullanım oranı saptanmıştır. Bu bulgular literatürde geçmişte bildirilen bipolar bozukluk tanılı hastalarda daha yüksek oranda sigara kullanımı bildiren çalışmalar ile uyumludur (447, 448) . Nikotin, hem dopamin hem de norepinefrinin salınmasına neden olan bir nikotinik kolinerjik reseptör agonistidir ve bu iki nörotransmitterin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı bilindiğinden nikotinin

ödüllendirici etkisinin bipolar bozukluk tanılı hastalarda sigara bağımlılığında önemli bir rol oynadığı düşünülebilir (449). Bu çalışmada tütün ürünleri hariç diğer bağımlılık yapıcı madde ve alkol kullanımı açısından bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Geçmişte yapılan bir çok çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda yüksek madde kullanımı saptanmıştır (450, 451) .

Literatürde bipolar bozukluk için genetik etmenleri araştırmak için yapılan geçmiş aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları neticesinde bipolar bozukluk tanılı hastalarda aile öyküsünün hastalığın başlangıcını önemli ölçüde öngördüğü ve bipolar bozukluk riskinin aile bireyleri ile genetik uzaklık arttıkça azaldığı ortaya koymuştur (452). Aile öyküsü ayrıca hastalığın tedaviye yanıtını ve klinik heterojenitesini de etkilemektedir (453). Bu çalışmada literatür bilgisine uygun olarak beklendiği gibi bipolar bozukluk tanılı hastaların yarısında aile öyküsü saptanmış olup bu oran sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

4.2. Ölçek Puanları

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna sadece 0.ayda 1 kez, bipolar bozukluk hasta grubuna ise 0. Ay, 3. Ay ve 6. Ay olmak üzere toplam 3 kez kontrol muayene, ölçek ve biyokimyasal tetkikler için kan alımı uygulanmıştır. Klinik veriler 0.ayda yapılan ilk kontrolde bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılırken 3 aylık 3 kontrolde ise bipolar bozukluk hasta grubu kendi içinde değerlendirilmiştir.

4.2.1. Bipolar Bozukluk Hasta grubu ve Sağlıklı Kontrol grubu Karşılaştırması

Literatürden bilindiği kadarıyla geçmiş çalışmalarda dayanıklılığı yüksek olan bipolar bozukluk tanılı bireylerin stresle baş etme yeteneğinin daha iyi olarak hastalığın seyri açısından olumlu etki gösterdiği (303) ve intihar girişimi açısından koruyucu olduğu (299) bilinmektedir. Bu çalışmada beklenenin aksine bipolar bozukluk tanılı hastalarda YİDÖ puanları, hastane yatışı, EKT öyküsü ve intihar girişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu ilişkinin bulunamaması çalışma tasarımı ile ilgili bazı özelliklerden kaynaklanmış olabilir: Çalışmada hastaların muayene anındaki mevcut dayanıklılık düzeyine bakılmış olup geriye dönük klinik veriler ile ilişkili herhangi bir anlamlı sonuç saptanmamış olabilir. Bulgular kesitsel ve ileri dönük olarak incelendiğinde YİDÖ ölçek puanlarının intihar düşüncesi ve depresyon şiddeti ile ilişkili olduğu, YİDÖ arttıkça intihar düşüncesi ve depresyon şiddetinin azaldığı saptanmıştır. Bunun dışında özkıyım için risk etmeni olarak bildirilen (454) stresli yaşam olayları, kişilerarası çatışmalar gibi başka risk etmenleri kontrol edilmemiştir. bunlar bulguları etkilemiş olabilir.

Bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) puanları karşılaştırıldığında bipolar bozukluk hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük dayanıklılık puanları saptanmıştır. Bu bulgular geçmiş çalışmalarda gösterildiği şekilde bipolar bozukluk tanılı hastalarda genel popülasyona göre daha düşük dayanıklılık puanları bulunması ile uyumludur (300). Dayanıklılık, çok etmenlidir ve kişisel özellikler, çevresel özellikler, aile yapısı gibi özelliklerden etkilenir (303). Dayanıklılık, stresle baş etme yeteneği (455) ile ilişkilidir ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda stresle baş etme açısından daha uyumsuz yöntemler tercih edildiği geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (456). Bipolar bozukluk tanılı bireylerde dayanıklılığın topluma göre daha düşük olması psikososyal işlevselliğin daha düşük (285) ve dürtüsellik daha fazla (300) olmasına sebep oluyor olabilir.

Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu toplam puanı ve plan yapmama, motor dürtüsellik ve dikkat dürtüsellik şeklinde üç alt ölçek puanı açısından değerlendirildiğinde bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında toplam puan ve plan yapmama alt ölçeklerinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmış, bipolar bozukluk tanılı hastalarda dürtüsellik toplam puanı ve plan yapmama alt ölçek puanı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Diğer alt ölçek puanları olan motor dürtüsellik ve dikkat dürtüsellikinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dikkat dürtüsellik görevlere odaklanamama veya dikkat dağınıklığı, motor dürtüsellik gerektiğinde tepkileri engelleyememe, planlamama dürtüsellik gelecekte daha iyi ödülleri yerine anında ödülleri seçme eğilimi olarak özetlenebilir (428). Literatürde geçmiş çalışmalarda bipolar bozukluk tanılı hastalarda dürtüsellik mani dönemlerinin ana özelliği olarak sayılmakla birlikte ötimik ve depresif dönemlerde de dürtüsellik genel popülasyondan yüksek olduğu belirlenmiştir (457). Bu çalışmada literatüre uyumlu olarak dürtüsellik toplam puanları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. 2000 yılında yapılan bir çalışmada tüm dürtüsellik alt ölçek puanlarında bipolar bozukluk tanılı hastalarda, sağlıklı kontrollere göre yüksek puanlar saptanmıştır (458). Bipolar bozukluk tanılı bireylerde dürtüsellik düzeylerini etkileyen bir diğer etmen kişilik özellikleridir (459). Bu tür çalışmalarda kişilik özelliklerinin genellikle araştırılmaması çalışmamızda dürtüsellik alt ölçeklerinden olan motor dürtüsellik ve dikkat dürtüsellikinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamasına sebep olmuş olabilir.

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda genel popülasyona göre intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar ile ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (135). Bu çalışmada mevcut literatür bilgisine uygun olarak Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği'nde bipolar bozukluk hasta

grubunda, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek puanlar saptanmıştır. Geçmiş literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda özkıyım ve risk etmenleri araştırılmıştır (460). Bipolar)bozukluk hasta grubunda daha yüksek intihar düşüncesi oranı bulunmuş olması; umutsuzluğun yaygın olması (461), daha fazla sayıda hastalık dönemi ve hastane yatışı (462), daha sık depresif dönem yaşanması (463), daha yüksek dürtüsellik (464), işlevsellik kaybı (465) gibi özelliklere bağlı olabilir.

4.2.2. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Dayanıklılığın Sosyodemografik, Klinik ve Hastalıkla İlgili Özelliklerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Literatürdeki geçmiş çalışmalardan bilindiği üzere dayanıklılık, aktif başa çıkma yöntemleri, içsel kontrol, öz yeterlilik duygusu, sosyal destek gibi etmenleri içerir ve pek çok farklı koşul ve özellikten etkilenebilir (466). Bu çalışmada bipolar bozukluk hasta grubunda, dayanıklılık Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ) puanları kullanılarak belirlenmiş ve sosyodemografik özellikler, klinik veriler ve hastalıkla ilgili etmenler ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

YİDÖ ölçek puanları ile ilişkisi araştırılan etmenlerden cinsiyet, yaşanan yer, yalnız ya da aile ile yaşama, medeni durum, çalışma durumu, aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol, madde kullanımı, hastane yatış sayısı, EKT öyküsü ve intihar girişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Literatür incelendiğinde cinsiyetler arası dayanıklılık farklılıklarına odaklanılan çalışmalara rastlanmaktadır. Bu çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde kadınlar ve erkekler arasında dayanıklılık açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. Dayanıklılık dahil psikolojik etmenler açısından cinsiyet farklılığı olmadığını savunan araştırmacılar da mevcuttur (467). COVID-19 pandemisinin stres etmeni olarak ele alındığı ve dayanıklılığın araştırıldığı bir çalışmada cinsiyetin dayanıklılığı etkileyen bir etmen olmadığı bulunmuştur (468). Türkiye’de 2018 yılında lise öğrencilerinde yapılan bir araştırmada dayanıklılığın cinsiyete göre herhangi bir değişiklik göstermediği bulunmuştur (469). Ancak aksine bazı geçmiş çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş ve erkeklerin, kadınlara göre daha dayanıklı olduğu, kadınların stres karşısında daha duyarlı tepkiler verdiği gösterilmiştir (470). Bu sonuçların toplumda cinsiyetler arası eşitsizlikler ve travmaya maruz kalma şekli ve sıklığındaki, toplumsal rol ve sorumluluklardaki farklılıklar nedeniyle ortaya çıktığı belirtilmiştir (471). Aynı zamanda 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada yardım arama ve sosyal destek alma isteği kadınlarda, erkeklere göre daha fazladır ve dayanıklılıkla ilişkili

olduğu gösterilmiştir (472). Çin’de 2021’de çocukluk çağı travmasının depresif belirtilerle ilişkisini araştıran bir çalışmada, çocukluk travması yaşayan kız çocuklarının, erkek çocuklara göre depresyona yatkınlığını daha yüksek bulmuştur (473). Dayanıklılığı etkileyen pek çok etmen olduğu bilinmektedir. Kültürel özellikler, destek sistemleri gibi toplum ile ilişkili özelliklerin etkileri mevcuttur (474) ve çalışmalar arası farklılıkların nedeni olabilir.

Yaşanılan yer olarak kentsel veya kırsal alanda yaşam değerlendirilmiş ve dayanıklılık için istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Geçmiş literatür incelendiğinde benzer sonuçları gösteren çalışmalar mevcuttur. 2021 yılında COVID-19 salgınının stres, ruh sağlığı ve fiziksel aktivite üzerindeki algılanan etkileri ile kentsel ve kırsal yaşama arasındaki ilişkileri inceleyen bir çalışmada istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (475). Çalışmamız, bu sonuçlar ile uyumlu görünmektedir. Aksine farklı sonuçlar ortaya koyan daha fazla sayıda çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda açık ve yeşillik alanlara yakınlık olumlu ruh hali ile ilişkili olarak bildirilmektedir ve bu nedenle kentsel yaşamın dayanıklılık düşürücü bir etmen olduğu vurgulanmaktadır (476). 2023 yılında yapılan bir araştırmada kırsalda yaşayanların, şehir merkezinde yaşayanlardan daha iyi psikolojik dayanıklılığa sahip olduğu bulunmuştur ve aynı çalışmada yaşanan yerin sokakta yürünebilirlik ve yeşil bitki örtüsünün varlığı gibi bazı özelliklerinin orada yaşayan bireylerin dayanıklılığını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (477). Kırsal yaşam süren bireylerin kentsel yaşam sürenlere göre daha dayanıklı olduğunu gösteren bir çalışmada bu durum kırsal sakinlerin topluluk liderlerine daha fazla güvendiği ve topluluklarının acil durumlara iyi hazırlanmış olduğuna inandığı, daha iyi sosyal destek aldıklarını hissetmeleri gibi etmenlere bağlanmıştır (478). Bu çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmış olmasının sebebi çevresel farklılıklar, toplumsal hayat ve aile yapısının farklı olması olabilir. Ayrıca çalışmada bipolar bozukluk tanılı hasta grubuna dahil edilen katılımcıların %86 gibi yüksek bir oranı kentsel bölgede yaşamakta iken bipolar bozukluk hasta grubundaki katılımcıların yalnızca %14’ü kırsal alanda yaşamaktadır. Dağılımın dengeli olmaması sonuçların güvenilirliği ile ilgili dikkatli olmayı gerektirmektedir.

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubundaki katılımcılar yalnız ya da aile ile yaşamalarına göre değerlendirilmiş ve her iki grup arasında dayanıklılık açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular beklenenin aksine mevcut literatür ile uyumlu değildir. Sosyal destek tanımı gereği bir bireyin diğer bireyler, gruplar ve toplumla olan sosyal bağlar aracılığıyla elde ettiği destektir (250). Aile ile yaşamak sosyal destek sağlamaktadır ve sosyal desteğin dayanıklılığı arttırıcı etkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarına dayanan kanıtlar, sosyal desteğin hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal (HPA) sistemi, noradrenerjik sistem ve merkezi

oksitosin yolları üzerindeki etkiler yoluyla strese karşı dayanıklılık sağladığını düşündürmektedir (479, 480) . Ayrıca yalnızlığın ruhsal sağlığa olumsuz etkileri olabileceği bilinmektedir (481). Çalışmalarda dayanıklılık ile yalnızlık arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (482). Buna göre yalnızlık, dayanıklılık seviyesini düşürmekte ve sosyal destek arttıkça dayanıklılık artmaktadır. Çalışmamızda bu bulgulara ulaşamamasının nedeni alt grup dağılımlarında kırsal alanda yaşayanların sayıca yetersiz olmasından dolayı istatistiksel açıdan yeterli anlamlılığa ulaşamamış olması olabilir.

Medeni duruma göre değerlendirildiğinde bekar, evli ya da dul/boşanmış olma durumuna göre dayanıklılık puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmadaki bulgular incelendiğinde sonuçlar geçmiş çalışmalarda saptananlardan farklıdır. Literatürde geçmiş çalışmalar medeni durumun dayanıklılığı etkileyen etmenlerden biri olduğu ve evli olmanın daha yüksek dayanıklılık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (195). 2018 yılında Singapur’da hemşireler dahil edilerek yapılan bir çalışmada evli olmak dayanıklılık için arttırıcı etmen olarak saptanmış ve bu sonuç stres koşullarında sosyal desteğin artışından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (483). Ancak dayanıklılık, pek çok farklı etmenden etkilenmektedir. Çalışmamızda benzer sonuç bulunamamasının sebebi diğer etmenlerin çeşitliliği nedeniyle olabilir.

Çalışma durumuna göre bipolar bozukluk hasta grubunun %53’ü çalışmamakta, %40’ı çalışmakta ve %7.3’ü emeklidir ve katılımcıların çalışma durumuna göre çalışanlar ve çalışmayanlar arasında dayanıklılık puanları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bipolar bozukluğun iş yerinde düşük performansla yol açtığı ve tanıli bireylerde zamanla mesleki durumlarında bir düşüş yaşadığı bilinmektedir (484, 485) . Literatürde çalışma durumu ve dayanıklılık ilişkisine odaklanan az sayıdaki çalışmanın sonuçlarına göre daha yüksek dayanıklılık ile tam zamanlı bir meslek sahibi olmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir (195). Aynı zamanda dayanıklılığı daha yüksek kişilerin mesleki hayata devam etme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (486). Özellikle yüksek iş talepleri, karşılanamayan beklentiler, iş arkadaşları ile olan ilişkiler gibi zorlayıcı çalışma ortamı koşulları dayanıklılık üzerinde azaltıcı bir etki göstermektedir ve dayanıklılığı daha yüksek bireyler zorlu koşullara daha iyi uyum sağlayabilmektedir (487). Ayrıca mesleki stres, öz yeterlik ve öz saygı gibi dayanıklılığın bileşenlerini etkileyebilir (488) ve dayanıklılığı azaltarak psikiyatrik hastalıklara yatkınlığı arttırabilir (489). Çalışmamızda mesleki başarı ve stres ilişkisi değerlendirilmemiştir. Bipolar bozukluk tanıli hasta grubunda bir meslekte çalışan katılımcıların, çalışmayanlara göre dayanıklılık düzeylerinin farklı bulunmamış

olmasının sebebi çalışmamızda mesleki başarı ve stres ilişkisinin değerlendirilmemiş olması olabilir

Bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda aile öyküsü ile dayanıklılık ilişkisi incelendiğinde aile öyküsü olan ve olmayanlar arasında dayanıklılık açısından herhangi istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Mevcut literatürdeki verilere göre beklenmeyen şekilde farklı bir sonuçtur. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün, çocukluk döneminden itibaren gelişimsel gecikmelere ve ruhsal hastalıklara yatkınlığa sebep olabildiği bilinmektedir (490). Üniversite öğrencileri dahil edilerek yapılan bir çalışmada ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olan öğrencilerin, aile öyküsü olmayanlara göre klinik anlamlı semptomlar bildirme olasılıkları daha yüksek olarak bulunmuştur (491). Ayrıca ailesinde bir psikiyatrik hasta bulunan ve bakımveren rolündeki kişilerde stres algısının yüksek, dayanıklılığın düşük olduğu daha önce gösterilmiştir (492). Çalışmamızda farklılık bulunamamasının sebebi dayanıklılığın çok etmenli yapısı ve pek çok farklı özellikten etkilenmesi olabilir.

Madde kullanımı ile diğer psikiyatrik bozuklukların birlikte görülme olasılığının yüksek olduğu bilinmektedir (450). Bu bilgiden yola çıkarak son yıllarda madde kullanımı ile zorlayıcı etmenler sonucunda psikiyatrik hastalık ortaya çıkmamasında rol alan dayanıklılık arasındaki ilişki araştırmalara konu olmuştur (493). Stres, alkol ve madde kullanım bozukluğu riskinde artış ile ilişkilidir ve dayanıklılığı yüksek bireylerin bir zorlantıyla başa çıkma yöntemi olarak daha sağlıklı yöntemler geliştirebilmeleri alkol ve madde kullanımı olasılığının düşük olmasını açıklayabilir (494). Bilindiği gibi bipolar bozukluk tanılı bireylerde sigara içme oranları genel topluma göre 2-3 kat fazla olabilmektedir (495). Geçmiş literatürde benzer şekilde sigara içmeme ile yüksek dayanıklılık arasındaki ilişki gösterilmiştir (496, 497). Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen ve alkol madde kullanımı olan ve olmayan katılımcılar arasında dayanıklılık açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmanın dizaynına bağlı olarak alkol ve madde sorunlu kullanımının çalışma dışı bırakılma kriterlerinden olması ve yalnızca 5 katılımcıda geçmişte sosyal içici düzeyinde alkol kullanım öyküsü olması, madde kullanan katılımcı olmaması olabilir. Sigara için böyle bir dışlama kriteri bulunmamaktadır. Dayanıklılık açısından çalışmamızda sigara içen ve içmeyen grup arası fark bulunamaması dayanıklılığı etkileyen diğer etmenlerle ilişkili olabilir.

Daha hafif dönemler ile seyreden, tedaviye iyi yanıt gösteren bipolar bozukluk hastalarının daha yüksek dayanıklılık seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir (304). Bir veya birden çok kez hastaneye yatarak tedavi öyküsü (498), özkıyım girişi (459), elektrokonvulzif terapi (EKT) uygulanmış olmak (499) bipolar bozukluğun daha ağır seyrettiğini öngördüren

özelliklerdir. Bu çalışmada hastanede yatarak tedavi öyküsü, özkıyım girişimi ve EKT öyküsü gibi hastalığın ciddiyetini gösteren etmenler ile dayanıklılık arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen bipolar bozukluk hasta grubunun uygun tedavi ile düzenli poliklinik takiplerine devam eden, tedavi uyumu iyi hastalar olması, bu nedenle semptomların şiddetinin nispeten düşük olması olabilir.

4.2.3. Bipolar Bozukluk Hasta Grubu Ölçek Puanları Açısından 3 Aylık Kontrollerin Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk hasta grubu çalışmada 0. ay, 3. ay ve 6. ay olarak toplam 3 kez kontrol muayenesine çağırılmış ve muayene, ölçekler ve biyokimyasal değerlendirme için kan alımı işlemi uygulanmıştır. Klinik veriler öncelikle her kontrol için tek tek değerlendirilecek olup sonrasında kendi aralarındaki değişim verilecektir.

Başlangıç muayenesinde bipolar bozukluk hasta grubunda Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği puanları, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği puanları ile güçlü derecede negatif korelasyon, Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği puanları ile ise orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır. Dayanıklılık puanı arttıkça Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği ve Beck İntihar Düşüncesi Puanları azalmaktadır. Bu bulgular geçmiş literatür bilgisi ile uyumludur. Bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük dayanıklılık seviyeleri olduğu, daha yüksek dayanıklılığa sahip bipolar bozukluk hastalarının depresif semptomlarının daha hafif, intihar düşüncelerinin daha az olduğu bildirilmiştir. 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada daha yüksek dayanıklılık düzeylerinin daha az depresif semptom şiddeti ve daha az intihar girişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (500). Yetişkinler İçin Dayanıklılık Ölçeği Barratt Dürtüsellik Ölçeği toplam puanları ile ise güçlü derecede negatif korelasyon göstermiştir. Dayanıklılık puanları arttıkça dürtüsellik azalmaktadır. Bu çalışmanın verileri literatür bilgisi ile uyumludur. 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada daha düşük dayanıklılık seviyelerinin daha yüksek dürtüsellik ile ilişkili olduğu saptanmıştır (300). Dayanıklılığı yüksek olan bireyler, stres ile karşılaştıklarında daha iyi baş etme mekanizmalarını kullanmaktadır (501). Daha düşük dayanıklılık seviyesine sahip olan bipolar bozukluk hastalarının stres etmenleri karşısında baş etme güçlerinin daha kötü olduğu (502) ve dürtüsel davranmaya daha yatkınlık gösterdikleri önceki çalışmalarda gösterilmiştir (503).

Başlangıç muayenesinde bipolar bozukluk hasta grubunda YİDÖ toplam puanları, BBİÖ toplam puanları ile güçlü derecede pozitif korele saptanmıştır. Dayanıklılık puanları arttıkça

işlevsellik artmaktadır. Geçmişteki çalışmaların sonuçlarından bilindiği kadarıyla dayanıklılık ile işlevsellik arasında çift yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Dayanıklılık arttıkça işlevsellik artmakta ve işlevselliği daha iyi olan bireylerde dayanıklılık puanları daha yüksek olmaktadır. Bu iki parametrenin birbirini hangi mekanizmalar ile etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte dayanıklılığın nörobiliş, öz saygı veya içgörü üzerindeki etkisi yoluyla dolaylı olarak işlevselliği etkileyebileceği yönünde varsayımlar mevcuttur. 2023 yılında şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda işlevsellik kaybı ve dayanıklılığı karşılaştıran bir çalışmada, bu çalışmadaki bulgular ile uyumlu olarak, her iki hasta grubunda da dayanıklılığın engelliliği ve işlev kaybını öngördürebileceği saptanmıştır (504). Ayrıca dayanıklılığı yüksek olan bipolar bozukluk tanılı bireylerde işlevsellikteki iyileşme daha iyi olmaktadır (505). Dayanıklılığı düşük olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda ise bilişsel işlev kaybının daha yüksek olması, stres etmenleri karşısında baş etme gücünün düşük olmasına (506, 507) ve daha çok stresle karşılaşma ve yaşanan zorlanmaların etkisiyle semptomların sık nüksetmesine (508) ve bunun sonucunda belirtilerin süresi ve sıklığı arttıkça sosyal, mesleki ve genel işlevselliğin azalmasına neden oluyor olabilir. Ayrıca bipolar bozukluk hastalarında dayanıklılık ile ters yönde değişim gösterdiği bilinen içselleşmiş damgalama sebebiyle dayanıklılığı düşük bireylerde daha fazla damgalanma hissi ortaya çıkarak sosyal ve toplumsal katılımı kısıtlıyor olabilir (509).

Çalışmada bipolar bozukluk hasta grubunun başlangıç kontrolü ile 2. Kontrol (0. ay ile 3. Ay) ve 2. kontrol ile 3. kontrol (3. ay ile 6. ay) arasındaki Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanlarının değişim oranları kendi aralarındaki ilişki ve Ürik Asit ve Adenozin deaminaz seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Başlangıçta yapılan ilk kontrol ile 3. ay yapılan 2. kontrol arasında görülen Hamilton Depresyon Ölçeği puanları ile Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği puan değişimi güçlü derecede korele olarak saptanmıştır. Çalışmanın başlangıcında daha yüksek Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği toplam puanlarına sahip hastalarda, 3 aylık takip sonunda, MADRS ve HAM-D ölçek puanlarında azalma daha fazla olmuştur. Her ikisi de depresyon derecelendirmesinde ve tedavi yanıtının takibinde kullanılan iki ölçek için bu sonuçlar literatür ile uyumlu görünmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda iki ölçeğin yüksek korelasyonu olduğu ve zamanla aralarındaki farkın azaldığı yönünde bulgular saptanmıştır (510). Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği puanlarının değişimi ile hem Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği puanlarının değişimi, hem de Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarının

değişimi arasında yüksek düzeyde negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği puanları yükseldikçe depresyon derecelendirme ölçek puanları orantılı olarak azalmaktadır ve dayanıklılığın artışının depresif semptomların azalmasına yardımcı olduğu şeklinde yorumlanabilir. 2023 yılında serviste yatarak takip edilen depresif hastalarda yapılan, dayanıklılığın tedavi sırasında değişip değişmediğini ve depresyonda tedavi yanıtını öngörüp öngörmediğini araştırmayı hedefleyen bir çalışmada dayanıklılığın yalnızca kesitsel olarak değil, aynı zamanda değişime duyarlı bir şekilde psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu ve ruhsal bozuklukları olan hastalarda tedavi sonucunun bir öngörücüsü olduğu sonucu saptanmış ve dayanıklılık düzeylerinin yatış anından taburculuğa kadar arttığı, dayanıklılık arttıkça ise depresif semptom şiddetinin azaldığı vurgulanmıştır (293). 2016 yılında yayınlanan bir başka çalışmada dayanıklılık seviyelerinin tedavi süresince arttığı ve bu artışın semptomların azalması için prognostik bir değere sahip olduğu görülmüştür (511). Bu çalışmadaki bulgular geçmiş literatür bilgileri ile uyumludur. Dayanıklılık stresle baş etme gücü olarak nitelendirilmekte olduğundan hastalık, travma ve stres sonucunda daha olumlu ve sağlıklı tepkiler vermeyi sağlıyor olabilir. Ayrıca ruhsal hastalıklarda etkin tedavi yöntemleri olan psikoterapi ve psikofarmakoloji uygulamaları etkilerini dayanıklılığı arttırarak gösteriyor olabilir ve dayanıklılığı daha yüksek bireylerde daha iyi tedavi yanıtını öngörebilir.

Başlangıçta yapılan ilk kontrol ile 3. ay yapılan 2. kontrol arasında görülen Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği puanlarının değişimi ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği puan değişimi arasında orta düzeyde negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Yani dayanıklılık puanı arttıkça mani semptomlarında iyileşme meydana gelmektedir. Literatürde mani dönemine özel bir dayanıklılık çalışması yapılmamıştır. Ancak bilindiği üzere dayanıklılık arttıkça, ruh sağlığı sorunlarının iyileşmesi artmaktadır (304).

Çalışmanın başlangıcında (0. ay) daha yüksek dayanıklılık ölçek puanı olan katılımcılarda 3 aylık sürede Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanı ile değerlendirilen dürtüsellikte düşüş daha fazla olmuştur. Dayanıklılık ve dürtüsellik negatif korelasyon göstererek ters yönde değişim gösterdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. 2022’de Çin’de yapılan bir çalışmada daha yüksek dayanıklılığa sahip olan bireylerin, düşük dayanıklılığa sahip olanlardan daha az Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanları olduğu bulunmuştur (512). Dayanıklılığı yükseltmeye yönelik tedavi müdahalelerin dürtüsellikle ilişkili problemleri azalttığı gösterilmiştir (513). Çalışmanın başlangıcında (0. ay) daha yüksek dayanıklılık ölçek puanı olan katılımcılarda 3 aylık sürede Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği puanı ile değerlendirilen işlevsellikte ise artış gözlenmiştir. Dayanıklılık, bireyin zorlu koşullara daha iyi uyum sağlama ve adapte

olabilme yeteneğini ifade eder (514). Hem dayanıklılık, hem de olumlu başa çıkma mekanizmaları, daha yüksek düzeyde işlevsellik, iyi ruh sağlığı ve yaşam memnuniyeti ile ilişkilendirilmiştir (515, 516) .

Bipolar bozukluk mani dönemleri, depresyon dönemleri ve bunlar arasında belirtisiz dönemler ile seyreden kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada bipolar bozukluk hasta grubuna poliklinik kontrollerine devam eden hastalar depresyon, mani ya da remisyon dönem ayrımı yapılmaksızın dahil edilmiştir. Bu çalışmada 55 bipolar bozukluk tanılı katılımcı, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) puanları ile değerlendirilmiş ve ölçeklerin kullanımında önerildiği gibi HAM-D için 8 puan kesme puanı olarak alınarak hastalar “remisyonunda” ve “depresyon var” olarak gruplara ayrılmıştır. Başlangıçta yapılan 1. kontrolde HAM-D puanına göre 25 hasta “depresyon var” olarak değerlendirilmiştir. Başlangıçtan 6 ay sonra yapılan 3. kontrolde bu sınıflandırma tekrarlanmıştır ve HAM-D puanına göre 13, MADRS puanına göre 11 hasta “depresyon var” olarak değerlendirilmiştir.

HAM-D puanları kullanılarak “depresyon var” ve “remisyonunda” olarak değerlendirilen hastaların başlangıç muayenesindeki Yetişkinler için Dayanıklılık ölçeği puanları karşılaştırılmıştır. HAM-D puanına göre kesme puanı 8’in üstünde kalarak depresyon belirtileri olduğu belirlenen bipolar bozukluk hastalarının YİDÖ, HAM-D puanına göre 8’in altında kalarak “remisyonunda” olarak değerlendirilen hastalardan daha düşüktür. Başka bir deyişle depresyon varlığı saptanan hastaların, depresyon olmayanlara göre daha düşük dayanıklılık görülmüştür. Depresyon belirtileri olan hastalarda, daha düşük dayanıklılık ölçek puanları saptanmıştır. Stres, ruh sağlığı açısından olumsuz etkileri olabilen bir etmendir ancak her bireyin strese verdiği yanıt farklıdır ve bazı bireyler stres karşısında depresif bozukluk gibi ruhsal hastalıklar yaşarken bazı bireylerin yüksek dayanıklılık gösterip zorlayıcı deneyimlerini sağlıklı bir şekilde atlattığı bilinmektedir (517). Zorluklar karşısında depresif belirtiler göstermek ile düşük dayanıklılık seviyeleri arasındaki ilişki geçmiş çalışmalarda bildirilmiştir (518). Bu çalışmanın bulguları geçmiş literatür ile uyumludur ve “remisyonunda” olarak değerlendirilen bipolar bozukluk hastalarının dayanıklılık ölçek puanları “depresyon var” olarak değerlendirilenlere göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

4.3. Adenozin Sistemi Parametrelerine Ait Veriler

Bipolar bozukluk hasta grubunun çalışma başlangıcındaki ürik asit ve ADA düzeyleri sağlıklı kontrollerin ürik asit ve ADA düzeyi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca başlangıç muayenesinde, 3 ay sonra ve 6 ay sonra yapılan tetkiklerde Adenozin deaminaz (ADA) ve ürik asit

düzeylerinin, Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği (YİDÖ), Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ), Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ-11) ve Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) olmak üzere yedi ölçekle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Ardından bipolar bozukluk hasta grubundaki katılımcılar başlangıçta (0. ay) yapılan 1. kontrol ve çalışma sonunda (6. ay) yapılan 3. kontrol muayenelerinde HAM-D ölçek puanlarına göre HAM-D ölçek puanı 8'in altında olanlar "remisyonda" ve HAM-D ölçek puanı 8 ve üzeri olanlar "depresyon var" olarak iki gruba ayrılmıştır. Katılımcıların 1. kontrolde ve 3. kontrolde hangi gruba dahil olduğu belirlendikten sonra kontrollerdeki durumuna göre "tüm kontrollerde remisyonda olarak değerlendirilenler", "başlangıçta depresyon var olarak değerlendirilirken çalışma sonunda remisyonda olarak değerlendirilenler" ve "remisyon durumu değişken olan diğer hastalar" olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu üç grubun çalışma başlangıcı (0.ay) ve 6 ay takip sonrasında (6. ay) ADA ve ürik asit değerleri sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların ADA ve ürik asit değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grubu arasında adenosin sistem parametrelerinden hem adenosin deaminaz düzeyleri, hem de ürik asit düzeyleri değerlendirilmiş ve iki grup karşılaştırıldığında her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur.

Bipolar bozukluk hasta grubunda ortalama serum ürik asit düzeyleri başlangıç muayenesinde 5.51 mg/dL, ikinci muayenede 5.46 mg/dL ve üçüncü muayenede 5.44 mg/dL olarak hesaplanmıştır ve bu bulgulara göre bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ürik asit seviyeleri her üç kontrolde de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuçlarımız, geçmiş literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir. Literatürde geçmiş çalışmalar incelendiğinde ürik asit düzeylerinin bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollerden yüksek olduğunu göstere çalışmalar mevcuttur (519, 520, 521) . Plazma ürik asit seviyelerinin bipolar bozukluk tanılı hastalarda yüksek olduğunu saptayan başka çalışmalar da mevcuttur (522, 523) .

Psikiyatrik hastalıklarda hiperürisemiye araştıran bir çalışmada bipolar bozukluk tanısı alan bireylerde hiperüriseminin yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (524). Serum ürik asit normal değeri laboratuvarlar arasında küçük değişimler gösterebilmekle birlikte geçmiş literatür incelendiğinde Türkiye'de ve Dünya genelinde çalışmalarda genellikle erkeklerde

$\geq 7,0$ mg/dL ve kadınlarda ≥ 6 mg/dL serum ürik asit konsantrasyonunun hiperürisemi olarak, < 2 mg/dL'nin hipoürisemi olarak kabul edildiği görülmüştür (353, 355, 525, 526). Bu kesme puanlarına göre değerlendirildiğinde bipolar bozukluk hasta grubuna dahil edilen kadın katılımcıların 1. Kontrol muayenesinde %21.43'ü, 2. kontrol muayenesinde %19.23'ü, 3. kontrol muayenesinde % 12.50'si hiperürisemi kriterine uymuştur. Bipolar bozukluk hasta grubundaki erkek katılımcıların 1. Kontrol muayenesinde % 22.22'si, 2. kontrol muayenesinde %. 19.23'ü, 3. kontrol muayenesinde % 23.08'i hiperürisemi olarak değerlendirilmiştir. Cinsiyet ayrımı olmaksızın tüm katılımcılar değerlendirildiğinde 1. Kontrol muayenesinde % 21.82'si, 2. kontrol muayenesinde %19.23'ü, 3. kontrol muayenesinde % 18.75'i hiperürisemi olarak tanımlanmaktadır. Geçmişte bipolar bozukluk tanılı hastalarda hiperürisemi yaygınlığını araştırmak için yapılan bir çalışmada hiperürisemi prevalansı %40.7 olarak bulunmuştur (527). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda ürik asit ortalaması 5.06 mg/dL olarak saptanmış ve hiperürisemi oranı %30.7 olarak değerlendirilmiştir (519). Hiperürisemi ile metabolik sendrom ilişkisini araştıran bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda hiperürisemi prevalansı %27,7 olarak bulunmuştur (528). Bu çalışmada, literatürde geçmişte yapılan çalışmalar ile benzer bir ortalama ürik asit düzeyi saptanmıştır ancak hiperürisemi tanısına uyan bipolar bozukluk tanılı katılımcı sayısı geçmiş çalışmalara göre daha azdır. Bunun sebebi ek hastalığı olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, kullanılan psikofarmakolojik tedavilere göre kıyaslama yapılmamış olması, hastaların yaş dağılımının farklı olması olabilir.

Başlangıç muayenesinde ürik asit ölçek puanlarının ilişkisi incelendiğinde ürik asit düzeyi ile MADRS, HAM-D ve BBIÖ arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Ürik asit düzeyleri MADRS ve HAM-D ölçek puanları ile negatif korele bulunmuştur. Buna göre ürik asit düzeyleri yükseldikçe MADRS ve HAM-D ölçek puanları düşmektedir. Ürik asidin antioksidan özellikleri nedeniyle nöroprotektif bir ajan olduğu bilinmektedir ve plazmada antioksidan kapasitenin çoğunu oluşturmaktadır (357). Depresyon tanı kriterlerini karşılayan kişilerde oksidatif stresin artış gösterdiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Geçmiş çalışmalarda ayrıca depresyon tanılı hastalarda plazma ürik asit düzeyleri semptomların şiddeti ve süresi ile negatif ilişkili olarak bulunmuş ve bundan dolayı ürik asidin depresyona karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür (529). Buna göre antioksidan özellikleri sayesinde ürik asit, depresyon için koruyucu bir etmen olarak yorumlanabilir. Benzer şekilde major depresyon tanılı hastalarda endojen antioksidan olarak ürik asit düzeylerini araştıran bir çalışmada, majör depresif bozukluk hastalarında sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında serum

ürük asit düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmış ve tedavi sonrasında ürik asit düzeylerinde artış gözlenmiştir (530). Gastrik by-pass hastalarında major depresif bozukluğu araştıran bir çalışmada depresif belirtileri orta ve şiddetli olan katılımcıların ürik asit düzeyleri, hafif olan ya da depresif belirti göstermeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (531). Çalışmamızda da benzer şekilde, serum ürik asit düzeyleri daha düşük olan hastalarda MADRS ve HAM-D ölçek puanlarının daha yüksek olduğu görülmüş, ürik asit düzeylerinin düşük olması depresyon şiddeti ile ilişkili saptanmıştır. Buna göre ürik asit, depresif semptomları azaltıcı bir etki göstermiştir.

Başlangıç muayenesinde (0. ay) ürik asit düzeyleri ile BBIÖ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu değerlendirildiğinde ürik asit düzeyi daha yüksek olan hastaların, BBIÖ puanlarının daha yüksek olacağı düşünülebilir. Bipolar bozukluk hasta grubunda işlevselliğin genel toplumdan daha düşük olduğu bilinmektedir. Ürik asit düzeyleri ile depresif semptom şiddetlerinin kıyaslamasını yapan bir çalışmada daha düşük ürik asit düzeylerinin süreğen ve daha şiddetli depresif semptomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (529). Daha fazla depresif semptom, daha çok işlev kaybını düşündüreceğinden bu bulgular, bu çalışmada bulunan bulgular ile uyumludur.

MADRS, HAM-D ve BBIÖ ölçek puanları ile ürik asitin ilişkileri birlikte değerlendirildiğinde ürik asit yüksekliğinin depresyon semptomları ile ters ilişkili, işlevsellik ile pozitif ilişkili olduğu görülmektedir. Yani ürik asit depresif semptomlar ve işlev kaybına karşı bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda koruyucu etki göstermiş gibi görünmektedir. Ürik asit düzeyleri ile HAM-D, MADRS ve BBIÖ ölçekleri dışındaki YİDÖ, YMDÖ, BİDÖ, BDÖ-11 ölçekleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır. Benzer şekilde ürik asit düzeylerinin 3 aylık değişimi ile herhangi bir ölçek puanının değişimi arasında herhangi anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebi ürik asidin farklı etmenlerle ilişkili olması, cinsiyet ve yaşa göre değişebilmesi (532), ek hastalıklar ve obezite gibi ürik asit düzeyini etkileyebilecek durumların (533) çalışmada dışlanma kriteri olması, beslenme (533) ve psikiyatrik açıdan kullanılan ilaçlara müdahalede bulunulmaması olabilir.

HAM-D puanına göre kesme puanı 8'in üstünde kalarak depresyon belirtileri olduğu belirlenen bipolar bozukluk hastalarının ürik asit düzeyleri, HAM-D puanına göre 8'in altında kalarak "remisyon" olarak değerlendirilen hastalardan daha düşüktür. Başka bir deyişle depresyon varlığı saptanan hastaların, remisyon olarak değerlendirilenlere göre daha düşük ürik asit seviyeleri olduğu görülmüştür. Depresif bozukluk üzerine yapılan bir çalışmada depresyon tanı kriterlerini karşılayan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük ürik asit

seviyeleri bulunmuş ve ürik asit düzeyindeki azalmanın depresyonun bir özelliği olduğu şeklinde yorumlanmıştır (534). Literatürde buna benzer başka sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur (535). 2014 yılında majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalarını değerlendiren bir çalışmada yüksek ürik asit seviyelerinin hipertimik ve sinirli mizaç skorlarıyla, düşük ürik asit seviyelerinin ise depresif mizaç skorlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (521).

HAM-D puanları kullanılarak başlangıç muayenesinde “depresyon var” olarak değerlendirilen hastalardan 6 aylık takip sonrasında “remisyon” olarak değerlendirilen katılımcıların başlangıçtaki ürik asit düzeyleri ile 6. aydaki ürik asit düzeyleri karşılaştırılmıştır. HAM-D ölçek puanlarında düşme olarak depresif belirtilerinin iyileştiği düşünülen katılımcıların ürik asit düzeyleri incelendiğinde, 6. ayda depresif belirtileri gerileyen hasta grubunda ürik asit seviyeleri yükselmiştir ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek seviyeye ulaşmıştır. Literatür incelendiğinde depresif bozukluk tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada depresyon tanılı hastaların ürik asit düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu ancak 5 haftalık tedaviden sonra ürik asit düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (534).

Geçmiş çalışmalarda bipolar bozukluk mani döneminde ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastaların manik epizodunda depresif epizoduna göre daha yüksek ürik asit seviyeleri olduğunu değerlendiren bir çalışmada serum ürik asit düzeyleri yüksek olan depresif hastaların daha sonraki manik veya hipomanik epizot geçirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (536). Mevcut kanıtlar ürik asit düzeylerinin bipolar bozukluk hastalarında mani döneminde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olarak görüldüğünü belirtmekte olduğu halde yapılan bir metaanalizde bu ilişki ancak kısmen kanıtlanabilmiş ve ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (537). Yakın tarihte yayınlanan bir çalışmada bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk hastalarda ürik asit düzeyleri değerlendirilmiş ve mani döneminde olan bipolar bozukluk hastalarının serum ürik asit seviyeleri, bipolar depresyon ve majör depresif bozukluk hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (538). Bu sonuçlar çalışma ekibi tarafından bipolar bozukluktaki yüksek ürik asit düzeylerinin adenozin reseptörlerinin normal işleyişini bozarak artan nöronal uyarılabilirliğe ve daha yüksek nüksetme olasılığına yol açabileceği ve kan ürik asit düzeylerindeki artışın maniyeye özgü bir özellik olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca depresyon olarak değerlendirilen hastalardan 6 aylık takip sonrasında HAM-D ölçek puanları düşerek remisyon olarak tanımlanan grupta ürik asit düzeyleri, 6. ayda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Ürik asit düzeyleri değerlendirildiğinde depresyon döneminde daha düşük ürik asit seviyeleri mevcutken aynı hastalar remisyona ulaştığında ürik asit seviyeleri yükselmiştir ve tüm kontrollerde remisyonda olan bipolar bozukluk hastalarının ürik asit düzeyleri başlangıçta daha yüksek saptanmıştır. Bipolar bozukluk hastalarının tamamı ele alındığında ise ürik asit düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda mani belirti şiddeti gösteren hasta sayısı azdır ve mani dönemini değerlendirebilecek hasta sayısına ulaşılamamaktadır. Ancak literatürde bu bulguları destekleyen çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızdaki bulgular ile literatür birlikte değerlendirildiğinde manide gözlenen aşırı ürik asit artışının inflamatuvar alevlenmenin bir parçası olduğu düşünülebilir. Manide depresyon ve ötimi dönemine göre daha yüksek inflamatuvar yük olduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (539). Ötimik hastalarda ise kronik düşük dereceli inflamasyona yanıt olarak artıp antiinflamatuvar bir etki gösteriyor olabilir.

Bununla birlikte literatürde duygudurum dönemlerinde ürik asit düzeyleri ile ilgili birbiriyle çelişen sonuçlar bulan çalışmalar olmuştur. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan bazı çalışmalarda depresyon dönemi de dahil olmak üzere ürik asit düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (519). Bunun yanında bazı çalışmalarda bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol ve majör depresif bozukluk arasında herhangi bir anlamlı ürik asit düzey farkı saptanamamıştır (540). Literatürde yalnızca bipolar depresyona odaklanan herhangi bir çalışma olmamakla birlikte majör depresif bozukluk tanılı hastalarda ürik asit düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (535). Çalışmamızda ise depresyon döneminde ürik asit düzeyi sağlıklı kontrollerden daha düşük olarak saptanmış ancak remisyon döneminde ve depresyon dönemindeki hastalar 6 ay sonra remisyona girince ürik asit düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seviyelere ulaşmıştır. Ayrıca geçmişteki bir çalışmada manik dönemde YMDÖ puanları ile ürik asit düzeyleri, depresif dönemde HAM-D puanları ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (541). 2024 yılında yayınlanan bir çalışmada katılımcılar bipolar depresyon, bipolar mani ve unipolar depresyon olarak üç gruba ayrılmış ve üç hasta grubunda da hastalığın şiddeti ve serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur (542). Çalışmamızda ürik asit yüksekliğinin MADRS ve HAM-D ölçek puanları ile kesitsel olarak değerlendirilen depresyon semptomları ile ters ilişkili olduğu saptanmış, YMDÖ ile ürik asit seviyeleri arasında ise herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmaların farklı sonuçlar bulmasının sebebi hastaların o anki duygudurum dönemi ile ilişkili olabilir. Bilindiği üzere bipolar bozukluk depresyon, mani ve remisyon dönemleri ile seyreder. Bipolar bozukluğun nörobiyolojisini araştıran çalışmalarda inflamasyonun rolü gösterilmiştir (543). Akut ataklar sırasında inflamatuvar süreçlerden sorumlu olan mikroglialar nöronal hasarı sınırlamak için aktive olur ancak bipolar bozukluğun tekrarlayan ruh hali ataklarında olduğu gibi kronik olarak aktive edilirse homeostatik denge bozulur ve nöronlara hasar veren sürekli bir inflamatuvar ortam oluşur (544). 2021 yılında düşük dereceli inflamasyonu olan ve olmayan Koreli bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, serum ürik asit düzeyi ile depresif semptomlar arasındaki ilişki inflamasyona göre incelenmiş ve düşük dereceli inflamasyonu olmayan katılımcılarda serum ürik asit konsantrasyonları ve toplam depresyon ölçek puanları arasında pozitif bir ilişkili bulunurken düşük dereceli inflamasyonu olan katılımcılar için ürik asit artışının depresyon şiddetinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (545). Ürik asit düzeyleri ile inflamasyon arasındaki ilişki, hastalığın farklı dönemlerinde farklı sonuçlar bulan çalışmalar olmasına neden olmuş olabilir. Depresyon veya özellikle mani atağında artan ürik asit, inflamasyonun şiddeti ile paralel olabilir. Bu durumda belirti şiddetinde artış ile korele çıkabilir. Buna karşılık kronik düşük dereceli inflamasyon durumunda bu ilişki saptanamayabilir. Çalışmamızda dahil edilen hastaların çoğu ötimik dönemde olup akut depresyon döneminde olanların oranı düşüktür.

Çalışmamızda başlangıç muayenesinde saptanan bulgular adenoazin deaminaz düzeylerine göre incelendiğinde bipolar bozukluk hasta grubundaki tüm katılımcıların ADA düzeyleri 1. kontrolde ortalama 0.250 ng/mL, 2. Kontrolde ortalama 0,21 ng/mL ve 3. Kontrolde ortalama 0,20 ng/mL saptanmıştır. Buna göre bipolar bozukluk hasta grubundaki 55 katılımcının ADA düzeyleri, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. 2022 yılında yapılan bir çalışmada ADA konsantrasyonları bipolar bozukluk tanılı hastalarda hem akut atak, hem de remisyon sırasında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (404). Ancak bu çalışmada yazarların da sınırlama olarak belirtildiği gibi kontrol grubundaki katılımcı sayısının düşük olduğu ve bulguların kontrol grubu açısından tutarlı olmadığı görülmektedir.

Bipolar bozukluk hasta grubuna çalışmanın başlangıcında, ortasında (3. ay) ve sonunda (6. ay) olmak üzere üç zaman noktasında ölçeklerin tamamı ve biyokimyasal tetkikler için kan alım işlemi uygulanmıştır. Takip sırasında 3 aylık (0-3 ay) ve 6 aylık (0-6 ay) değişim incelenmiştir. Çalışma başlangıcı ile 3 ay sonra yapılan 2. Kontrol arasındaki 3 aylık süreçteki değişimler incelendiğinde Adenoazin deaminaz düzeyinin 2. kontrol ile 1. kontrol arasındaki

fark ile Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğinin (MADRS) 2. kontrol ile 1. kontrol arasındaki değişimi arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular değerlendirildiğinde ADA aktivasyonunun yüksek seyretmesi, depresyon belirtileri ve intihar düşüncelerinde azalma ile ilişkili saptanmıştır.

Adenozin deaminaz (ADA), hücrel bağışıklıkta önemli bir rol oynayan bir enzimdir ve ADA düzeyleri inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir. ADA, endotel bütünlüğünün korunmasında, nötrofil aktivasyonunun düzenlenmesinde, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar makrofajlar ve monositler arasındaki dengenin korunmasında önemli rollere sahiptir (546). Adenozin deaminaz eksikliği ile seyreden immün yetmezlik tablosunda ortaya çıkan nörolojik anomalilerin varlığı bilinmektedir (378). Literatürden bilindiği kadarıyla bipolar bozukluk tanılı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyleri görülmektedir ve patofizyolojisinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (547, 548, 549) . Bipolar bozukluk hastalarında periferik inflamatuvar belirteçleri araştıran sistematik bir incelemede proinflamatuvar belirteçlerin nöroprogresyonda rol oynayabileceği öne sürülmektedir (550). Geçmiş çalışmalarda purinerjik sinyallemenin bipolar bozukluk tanılı hastalarda duygudurum semptomlarını yönlendirdiği ve purinerjik sistemde yer alan bazı metabolitlerin inflamasyonu artırdığı veya azalttığı bildirilmiştir ve ek olarak adenozin sinyalleme disfonksiyonu, bipolar bozukluk tanılı hastalarda eşlik eden hastalık olarak sıkça görülen çeşitli otoimmün ve inflamasyon aracılı durumlarla ilişkilendirilmiştir (551). Literatürde geçmiş çalışmalarda Adenozin deaminaz eksikliği olan ciddi kombine immün yetmezlikli hastalarda ortaya çıkan nöropsikiyatrik belirtiler dikkat çekmiş ve çalışmalara odak noktası olmuştur. Bu hastalarda bilişsel ve davranışsal anormallikler olduğu tanımlanmıştır (379). 2017 yılında yapılan bir çalışmada ADA eksikliği olan farelerin, olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha az aktif olduğu ve kaygı benzeri davranışlar gösterdikleri gözlenmiştir (552). Ayrıca adenozinin uykuyu düzenleyen bir sinyal molekülü olduğu ve ADA'nın adenozini geri dönüşümsüz olarak inozine metabolize ederek bu uzun süreli uyanıklık sırasında yavaş dalga uykusuna olan ihtiyacı değiştirebildiği bilinmektedir (553, 554) . Psikiyatrik hastalıklarda Adenozin deaminaz düzeylerini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır ve sonuçlarında çelişkiler görülmektedir. Özellikle bipolar bozukluk için özelleşmiş çalışmalar oldukça azdır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda periferik adenozin düzeylerini inceleyen bir çalışmada serum adenozin düzeylerinde azalma olduğu saptanmış ve sonuçlar nöroprotektif bir ajan olan adenozinin seviyeleri düştükçe işlevselliğin daha çok bozulduğu yönünde yorumlanmıştır

(402). Bilindiği üzere adenosin düzeylerinin azalması adenosin deaminazın artışına bağlı olabileceği gibi, enzim-substrat ilişkisi nedeniyle ters bir etki yapmış da olabilir. Substrat miktarı arttığında reaksiyon hızı artarken azaldığında reaksiyon hızı azalır (555). Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda adenosin düzeylerinin azalması, adenosin deaminaz düzeylerindeki azalmaya neden olmuş olabilir ve ADA düzeylerindeki düşüş işlevselliğin daha çok bozulması ile ilişkilendirilebilir.

Bilindiği gibi Merkezi sinir sisteminde adenosin bir nöromodülatör olarak etki etmektedir ve nöronal stres ve hasarın ardından, hücre dışı beyin adenosin konsantrasyonu artarak nöroinflamasyonun teşviki veya hafifletilmesiyle sonuçlanır (556). Adenosin beyindeki bağışıklık sisteminin işlevini düzenlemek için astrositler, mikroglialar ve bağışıklık hücrelerindeki spesifik G-protein-bağlantılı reseptörlerle etkileşime girerek fonksiyon gösterir (557). Bir hayvan çalışmasında A1 adenosin reseptörü olmayan farelerde bozulmuş demiyelinizasyon, akson hasarı ve mikroglia/makrofajların artmış aktivasyonu saptanmıştır ve adenosinin, reseptörleri aracılığı ile bağışıklık aktivasyonunu ve nöronal sağkalımı düzenlediği belirtilmiştir (558).

Bipolar bozukluk hasta grubunda HAM-D ölçek puanlarına göre tüm kontrollerde 8 puanın altında kalarak “remisyonunda” olarak değerlendirilen 24 katılımcının ADA düzeylerinin başlangıçta yapılan 1. kontrolde (0. ay) ve 6. ay yapılan 3. kontrolde sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı saptanmıştır. Bipolar bozukluk hasta grubunda HAM-D ölçek puanına göre yapılan değerlendirmede çalışma başlangıcında kesme puanı olan 8 ve üzeri olup “depresyon var” olarak değerlendirilip 6 aylık takip sonrasında HAM-D ölçek puanı 8’in altına inerek “remisyonunda” olan 13 katılımcının ise ADA düzeyleri başlangıçta yapılan 1. kontrolde sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada bipolar bozukluk hasta grubundaki tüm hastalar ele alındığında sağlıklı kontrol grubuna göre adenosin deaminaz seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak esas dikkat çekilmesi gereken nokta ADA düzeyinin tüm bipolar hasta grubunda yüksek çıkıyor gibi görünmesine rağmen alt grup analizleri sonrası sadece başlangıç kontrolü ile 6. ay kontrolü arasında iyileşmeye giden hasta grubunda yüksek olduğu görülmektedir. ADA düzeyleri 1. kontrolde sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı farklılık gösteren tek grup çalışma başlangıcında kesme puanı olan 8 ve üzeri olup “depresyon var” olarak değerlendirilip 6 aylık takip sonrasında HAM-D ölçek puanı 8’in altına inerek “remisyonunda” olan hasta grubudur. Başka bir deyişle Adenosin deaminaz enzim düzeyinin yüksek olması başta depresyon olarak tanımlanıp 6 ayda semptomları yatışarak remisyona

giren hastaları göstermiştir. Ayrıca takipler sırasında ADA düzeyi yüksek seyreden hastalarda depresyon ölçek puanları ve intihar düşüncesi azalmaktadır. O halde ADA'nın düşük olması kötü prognozu gösteren bir etmen olabilir. Bu çalışmada prognoz açısından kötü gidişli hastalar ile ilgili sonuçların değerlendirilebileceği yeterli veri mevcut değildir. Geçmiş literatürde bipolar depresyonda adenozin deaminaz düzeylerini araştıran çalışma bulunmamakla birlikte majör depresif bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir araştırmada ADA düzeyleri, majör depresif bozukluk tanılı hastalarda kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, antidepresan tedavi sonrasında ADA düzeylerinin daha da arttığı görülmüş ve sonuçlar depresyon tedavisine yanıtı öngördürebileceği şeklinde yorumlanmıştır (559).

Geçmiş çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarına yönelik çalışmalar az olsa da majör depresif bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada ADA seviyesi, majör depresyon tanılı bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olarak bulunmuş ve tedavi sonrasında ADA seviyesi daha da yükselmiş ve ADA düzeyindeki artışın olumlu tedavi yanıtı ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (560). Bu çalışmanın dizaynı incelendiğinde dahil edilen hasta grubu çalışmamızdan farklı olarak unipolar depresyon tanılı hastalardan oluşmaktadır. Çalışmada depresyon tanılı hastaların tedavi sonrası ADA düzeyleri yükselmektedir ve bir süre sonra ADA seviyelerinin azaldığı saptanmıştır. Bu bulgular ADA aktivasyonunun tedavinin erken döneminde yüksek olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda farklı olarak bipolar bozukluk hastaları dahil edilmiştir ve bipolar depresyonda ADA düzeyi daha yüksek olan hastaların remisyona girdiği ve remisyona giren hastalarda ADA düzeylerinin düştüğü görülmüştür. 6 aylık takip sonrasında ADA düzeyinin düşmüş olması, bipolar bozukluk tanılı hastalarda ADA enziminin yeterli süre aktif kalmadığını gösteriyor olabilir.

Literatürde pürinerjik sistem ve adenozin ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle adenozin reseptörleri incelenmiş, adenozin deaminaz enzim düzeyleri az sayıda çalışmada ele alınmıştır. Adenozin deaminaz eksikliği sonucunda ortaya çıkan immun yetmezlik tablosunda gözlemlenen nörolojik anomaliler (378) ve davranışsal sorunlar (379) psikiyatrik hastalarda adenozin deaminaz seviyelerinin düşük olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada saptanan sonuçlar bipolar bozuklukta görülen immünolojik anormalliklerin varlığından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte bipolar bozukluk tanılı hastalarda mani ve depresyon dönemlerinde pürinerjik sistem parametrelerini değerlendiren bir çalışmada, adenozin deaminaz düzeyleri hem mani ve depresyon dönemlerinde, hem de remisyonda olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (404). Çalışmanın sonuçları yazarlar tarafından adenozin deaminazın T hücreleri üzerindeki konumu ve bağışıklık

sisteminin işleyişini düzenlemesi nedeniyle bipolar bozukluk tanılı hastalarda daha düşük adenoazin deaminaz aktivitesi görülmesinin bağışıklık sisteminin bozulmasını yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır. . Ancak bu çalışmada yazarların da sınırlama olarak belirtildiği gibi kontrol grubundaki katılımcı sayısının düşük olduğu ve bulguların kontrol grubu açısından tutarlı olmadığı görülmektedir. Çalışmamız, eğitim düzeyi, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, yeterli sayıda sağlıklı katılımcıdan oluşan kontrol grubu içermesi yönüyle daha güçlü kanıtlar sunmaktadır. Bu çalışmada aynı zamanda çalışmamıza benzer şekilde, hasta grubundaki katılımcılardan ADA düzeyleri daha yüksek olan hastaların remisyona gittiği, hastaların akut mani ve akut depresyon dönemlerinden sonraki remisyon dönemlerinde saptanan ADA düzeylerinin, belirtiler düzeliş hastalar remisyona ulaştınca azaldığı bulunmuştur. Geçmiş çalışma, bu yönüyle düşük adenoazin deaminaz seviyelerinin kötü prognoz göstergesi olabileceğine yönelik değerlendirmemizi desteklemektedir.

5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş bir sağlıklı kontrol grubu bulunması, ürik asit ve ADA düzeylerini etkileyebilecek ek hastalık ve ilaç kullanımlarının dışlanması, çalışma başlangıcında kesitsel sonuçların yanı sıra 3 aylık periyotlarla 6 ay takip süresince hastaların ölçek ve biyokimyasal parametrelerinin değişiminin izlenmesi, ilk muayenede depresif belirtileri olduğu görülen hastaların 6 aylık sürede tedavi yanıtının gözlenmesi ve toplam 7 aylık ölçek kullanılmış olup dayanıklılığın depresif ve manik belirtilere ek olarak dürtüsellik, işlevsellik, intihar düşüncesi gibi özelliklerin değerlendirilmesi çalışmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

6 aylık takip süresince poliklinik kontrollerine devam eden hastaların kullanmakta olduğu ilaç içeriği ve doz miktarlarının farklılık göstermesi, beslenme içeriği gibi yaşam özelliklerine müdahale edilmemesi, 6 aylık takip süresince başlangıç kontrolüne dahil olan hastalardan veri kayıpları olabilmesi, hasta grubu seçilirken polikliniğe başvuran hastalar mani, depresyon ya da remisyon dönemi ayırmaksızın dahil edildiğinden mani dönemini yansıtan yeterli sayıda hasta olmaması, prognoz açısından iyi ya da kötü gidişli hastalar açısından yeterli veri elde edilememesi çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda gruplar yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından birebir eşleme yapılarak dahil edildiğinden bu parametrelerde fark saptanmamıştır. Bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı

kontrol grubu arasında yaşanan yer ve kiminle yaşamakta olduğu farklı bulunmamış olup bipolar bozukluk hasta grubunda evli olma ve çalışma oranları daha düşüktür. Bipolar bozukluk hasta grubunda kadınların evli olma oranları, erkeklere göre daha yüksektir.

Klinik özelliklere göre ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda mevcuttur. Alkol ve madde kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yokken sigara kullanımı bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda hastalık ile ilgili özellikler incelendiğinde hastalık başlama yaşı 13 ile 56 arasında değişmiş olup ortalama 26 olmuştur. Hastaların yarısından fazlasında birden fazla yatış mevcut olup büyük çoğunluğunda en az bir kez hastane yatışı olmuştur. EKT öyküsü ve intihar girişimi öyküsü açısından katılımcıların dörtte biri öykü belirtmiş olup kalanında mevcut değildir. Kullanılan ilaçlara göre en sık kullanılan duygodurum dengeleyici ve antipsikotik kombinasyon tedavisi olup bunu duygodurum dengeleyici, antipsikotik ve antidepresan kombinasyon tedavisi ve yalnızca duygodurum dengeleyici kullananlar izlemiştir. Yalnızca antidepresan kullanan hasta yoktur.

Bipolar bozukluk hasta grubunda YİDÖ toplam puanı ile ölçülen dayanıklılık, sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bipolar bozukluk hasta grubunda hastalığın tanımı gereği beklendiği gibi HAM-D ve MADRS ile ölçülen depresyon ve YMDÖ ile ölçülen mani belirtileri daha yüksek olarak saptanmıştır. BDÖ-11 toplam puanı ile ölçülen dürtüsellik bipolar bozukluk hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmış olup alt ölçeklerden yalnız plan yapmama alt boyutu sağlıklı kontrollere göre farklı bulunmuştur. BİDÖ puanı ile ölçülen intihar düşüncesi, bipolar bozukluk hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda dayanıklılık ile sosyodemografik ve klinik özellikler olan cinsiyet, yaşanan yer, yalnız ya da aile ile yaşama, medeni durum, çalışma durumu, aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol, madde kullanımı, hastane yatış sayısı, EKT öyküsü ve intihar girişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda ölçeklerin kendi aralarındaki ilişkiye göre . YİDÖ toplam puanı arttıkça HAM-D, MADRS, BİDÖ, BDÖ-11 toplam puanları azalmakta, BBİÖ toplam puanı artmaktadır. Dayanıklılığı daha yüksek saptanan hastalarda daha az depresyon belirtisi, daha az intihar düşüncesi, daha az dürtüsellik ve daha yüksek işlevsellik saptanmıştır.

Çalışma bir takip çalışması olup 6 aylık takipte ölçek değişimlerine göre başlangıçta yapılan kontrol ile 3. ay arasında görülen HAM-D ve MADRS puan değişimi birbiriyle ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın başlangıcında daha yüksek Yetişkinler için Dayanıklılık Ölçeği toplam puanlarına sahip hastalarda, 3 aylık takip sonunda, MADRS ve HAM-D ölçek puanlarında azalma daha fazla olmuştur. Bu iki ölçek ile YİDÖ toplam puanı arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Dayanıklılığı daha çok yükselen hastalarda, depresyon belirtileri daha fazla azalmıştır ve bu dayanıklılığın artışının depresif semptomların azalmasına yardımcı olduğu şeklinde yorumlanabilir. Aynı şekilde başlangıçta yapılan kontrol ile 3. Ay arasındaki YİDÖ ve YMDÖ puanları değişimi arasında da ters ilişki mevcuttur. Dayanıklılık puanı daha çok yükselen hastalarda mani semptomlarında daha çok iyileşme meydana gelmektedir.

Çalışmanın başlangıcında daha yüksek YİDÖ puanlarına sahip olan hastalarda BDÖ-11 puanı ile değerlendirilen dürtüsellikte daha fazla düşüş, BBIÖ puanı ile değerlendirilen işlevsellikte daha fazla artış olmuştur.

HAM-D puanları kullanılarak “depresyon var” ve “remisyonunda” olarak değerlendirilen hastaların başlangıç muayenesindeki YİDÖ puanları karşılaştırıldığında HAM-D puanına göre depresyon belirtileri olduğu belirlenen bipolar bozukluk hastalarının YİDÖ puanı, “remisyonunda” olarak değerlendirilen hastalardan daha düşüktür. Depresyon varlığı saptanan hastaların, depresyon olmayanlara göre dayanıklılıkları daha düşük olarak bulunmuştur.

Bipolar bozukluk hasta grubundaki tüm hastalar değerlendirildiğinde hem ürik asit, hem de ADA düzeyleri, sağlıklı kontrollerden daha yüksek olarak saptanmıştır.

Bipolar bozukluk hasta grubunda başlangıç muayenesinde ürik asit düzeyi ile MADRS, HAM-D ve BBIÖ arasında ilişki saptanmıştır. Ürik asit düzeyi daha yüksek olan hastaların MADRS ve HAM-D puanları daha düşük, BBIÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ürik asit düzeyinin yüksek olması depresyon semptomlarına yönelik koruyucu ve işlevselliği arttırıcı etki göstermiş, depresif semptomlar ve işlev kaybına karşı bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda koruyucu etkili olmuş gibi görünmektedir. Ürik asit düzeyleri ile HAM-D, MADRS ve BBIÖ ölçekleri dışındaki YİDÖ, YMDÖ, BİDÖ, BDÖ-11 ölçekleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır. Benzer şekilde ürik asit düzeylerinin 6 aylık değişimi ile herhangi bir ölçek puanının değişimleri arasında herhangi anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Bipolar bozukluk hasta grubu HAM-D puanlarına göre “depresyon var” ve “remisyon” olarak değerlendirildiğinde ilk muayenede depresyon belirtileri olduğu belirlenen bipolar bozukluk

hastalarının ürik asit düzeyleri, “remisyon” olarak değerlendirilen hastalardan daha düşüktür. Başlangıç muayenesinde “depresyon var” olarak değerlendirilen hastalardan 6 aylık takip sonrasında depresyon semptomları gerileyerek “remisyon” olarak değerlendirilen, depresif belirtilerinin iyileştiği düşünülen katılımcıların ürik asit düzeyleri incelendiğinde, 6. ayda ürik asit seviyeleri yükselmiştir ve sağlıklı kontrollerle herhangi anlamlı farkı kalmamıştır. Özetle, depresyon döneminde ürik asit düzeyleri daha düşük olarak saptanmış iken iyileşen hastalarda ürik asit seviyeleri yükselmiş ve sağlıklı kontrollerle aynı düzeye gelmiştir. Çalışmamızda mani belirti şiddeti gösteren hasta sayısı azdır ve mani dönemini değerlendirebilecek hasta sayısına ulaşamamaktadır ancak mevcut literatür ile birlikte değerlendirildiğinde ürik asit yüksekliği, duygudurumda yükselmesi artmış inflamasyonla ilişkili olabilir. Bu ilişkinin bipolar bozukluk hasta grubunda hastaların inflamatuvar durumları ile birlikte yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

ADA düzeyine göre değerlendirildiğinde tüm bipolar hasta grubu dahil edildiğinde sağlıklı kontrollerden yüksek çıkıyor gibi görünmesine rağmen alt grup analizleri sonrası sadece başlangıç kontrolü ile 6. ay kontrolü arasında iyileşmeye giden hasta grubunda yüksek olduğu görülmektedir. ADA düzeyleri 1. kontrolde sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı farklılık gösteren tek grup çalışma başlangıcında HAM-D puanına göre “depresyon var” olarak değerlendirilip 6 aylık takip sonrasında depresyon semptomları gerileyerek “remisyonda” olan hasta grubudur. Bipolar bozukluk hasta grubunda ilk muayenede depresyon olarak değerlendirilen hastalarda ADA düzeyi daha yüksek olan hastaların remisyona girdiği ve çalışma sonunda remisyona giren hastalarda ADA düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Takip süresince ADA düzeyi daha fazla azalan grupta MADRS puan düşüşü daha az olmuştur. ADA, depresyon semptomları için koruyucu olmuştur. ADA’nın düşük olmasının depresyon puanı üzerinde arttırıcı etkisi olduğu düşünülebilir.

Özetle; dayanıklılık düzeyleri bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Dayanıklılık, depresyon ve mani semptomları açısından koruyucu bulunmuştur. Dayanıklılığı daha yüksek olan hastalarda daha az dürtüsellik ve intihar düşüncesi saptanmış olup işlevsellik daha yüksektir. Dayanıklılık değişimine göre dayanıklılığı 6 aylık takipte daha yüksek artış gösteren hastalarda depresyon ve mani semptomları daha çok gerilemiş ve dürtüsellik daha fazla azalırken işlevsellik daha fazla artış göstermiştir. Dayanıklılık ile adenozin sistemi elemanlarından ürik asit ve ADA arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

Sonuçlarımız ve literatür birlikte değerlendirildiğinde ürik asitin düşük olması depresif dönemleri tetiklerken yüksek olması inflamasyon artışı ile ilişkili görünmektedir. ADA düzeyleri ise bipolar depresyon hastaları için prognoz göstergesi olmuş ve ADA düzeyi daha yüksek olan hastalarda 6 aylık sürede tedavi yanıtı daha iyi olmuştur. Bu çalışmada prognoz açısından kötü gidişli hastalar ile ilgili sonuçların değerlendirilebileceği yeterli veri mevcut değildir.

Sonuç olarak; bu çalışma, dayanıklılığın, depresyon ve mani belirti şiddeti, dürtüsellik, işlevsellik, intihar düşüncesi gibi tüm diğer etmenlerle birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Dayanıklılık düzeyleri bipolar bozukluk hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Dayanıklılık, depresyon ve mani semptomları açısından koruyucu bulunmuştur. Bu çalışma mani belirtileri ile dayanıklılık ölçek puanları arasındaki ters ilişkiyi gösteren ilk çalışma olmuştur. Takipler sırasında dayanıklılığı daha yüksek seyreden hastalarda daha düşük dürtüsellik ve intihar düşüncesi saptanmış olup işlevsellik daha yüksektir. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda psikofarmakolojik tedavilere ek olarak dayanıklılığı yükseltmeye yönelik müdahalelerin depresyon ve mani semptomları, artmış dürtüsellik ve azalmış işlevsellik açısından fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Dayanıklılık ile adenozin sistemi elemanlarından ürik asit ve ADA arasında ise herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda hastalar 6 aylık süre ile takip edilmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde genellikle kesitsel ya da daha kısa süreli (1 hafta) değerlendirmeler yapıldığı görülmektedir. Çalışmamız ADA ve ürik asit düzeylerinin 6 aylık takip süresince remisyonda olma durumuna göre değişimlerini değerlendiren ilk çalışmadır. Ürik asitin yüksek olması artmış inflamasyon ile ilişkili olabilir. Bu ilişkinin bipolar bozukluk hasta grubunda hastaların inflamatuvar durumları ile birlikte yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. ADA aktivasyonunun yüksek seyretmesi, depresyon belirtileri ve intihar düşüncelerinde azalma ile ilişkili saptanmıştır. İntihar düşünceleri ile ADA arasında ilişki ilk kez bu çalışmada değerlendirilebilmiştir. Çalışmamız literatürde bipolar bozukluk tanılı hastaların ADA düzeylerini, yaş ve cinsiyet açısından iyi eşleştirilmiş bir kontrol grubu ile inceleyen ilk çalışma olmuştur. ADA düzeyleri bipolar depresyon hastaları için prognoz göstergesi olmuş ve ADA düzeyi daha yüksek olan hastalarda 6 aylık sürede tedavi yanıtı daha iyi olmuştur. ADA düzeyleri bipolar bozukluk hasta grubunda tedaviye yanıt açısından bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda psikofarmakolojik tedavilere ek olarak dayanıklılığı yükseltmeye yönelik müdahalelerin depresyon ve mani semptomları, dürtüsellik ve azalmış

işlevsellik açısından fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. ADA düzeyleri bipolar bozukluk hasta grubunda tedaviye yanıt açısından bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bipolar bozuklukta ürik asit düzeylerinin daha düşük olması depresif dönem ile ilişkili iken daha yüksek düzeyler maniye tetikleyebilir. Literatür incelendiğinde konuyla ilgili bilgi birikimi kısıtlı olup sonuçlarımızın desteklenebilmesi için gelecek çalışmalarda bu ilişkilerin yeniden araştırılmasına ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

1. Franco Benazzi, Hagop S. Akiskal, How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: Superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity?, *Journal of Affective Disorders*, Volume 107, Issues 1–3, 2008, Pages 77-88, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.07.032>.
2. Hagop S. Akiskal, Marc L. Bourgeois, Jules Angst, Robert Post, Hans-Jürgen Möller, Robert Hirschfeld, Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, *Journal of Affective Disorders*, Volume 59, Supplement 1, 2000, Pages S5-S30, ISSN 0165-0327, [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00203-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00203-2)
3. Severus, E., & Bauer, M. (2014). Bipolare störungen im DSM-5. *Nervenarzt*, 85(5), 543–547. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3987-1>
4. American Psychiatric Association. (2013). Cautionary statement for forensic use of DSM-5. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.CautionaryStatement>
5. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Solomon, D. A., Leon, A. C., & Keller, M. B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*, 60(3), 261–269. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.3.261>
6. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A., & Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 59(6), 530–537. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
7. Mitchell, P.B., Goodwin, G.M., Johnson, G.F. and Hirschfeld, R.M. (2008), Diagnostic guidelines for bipolar depression= a probabilistic approach. *Bipolar Disorders*, 10: 144-152. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
8. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, Peters A, Berk M. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA*. 2023 Oct 10;330(14):1370-1380. doi: 10.1001/jama.2023.18588. PMID: 37815563.

9. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, Birmaher B, Tohen M, Suppes T. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 May 1;175(5):411-426. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29361850
10. Bonnín CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, Montejo L, Vieta E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Aug 1;22(8):467-477. doi: 10.1093/ijnp/pyz018. PMID: 31093646; PMCID: PMC6672628
11. Bessonova, L., Ogden, K., Doane, M. J., O'Sullivan, A. K., & Tohen, M. (2020). The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*, 12, 481–497.
<https://doi.org/10.2147/CEOR.S259338>
12. Mason BL, Brown ES, Croarkin PE. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behav Sci (Basel)*. 2016 Jul 15;6(3):14. doi: 10.3390/bs6030014. PMID: 27429010; PMCID: PMC5039514.
13. Angst, J., & Marneros, A. (2001). Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*, 67(1), 3–19.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00429-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00429-3)
14. Laios K, Tsoukalas G, Kontaxaki MI, Karamanou M, Androutsos G. Suicide in ancient Greece. *Psychiatriki*. 2014 Jul-Sep;25(3):200-7. PMID: 25367664
15. Marneros, A. (2009). The history of bipolar disorders. In= Zarate, C.A., Manji, H.K. (eds) *Bipolar Depression= Molecular Neurobiology, Clinical Diagnosis and Pharmacotherapy. Milestones in Drug Therapy*. Birkhäuser Basel.
https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8567-5_1
16. Shorter, E. (2008). Bipolar disorder in historical perspective. In G. Parker (Ed.) & K. Eyers (Collaborator), *Bipolar II disorder: Modelling, measuring and managing* (pp. 5–14). Cambridge University Press
17. Angst, J. (2002). Historical aspects of the dichotomy between manic–depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 57(1), 5–13.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00328-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00328-6)

18. Marneros, A. (2001). Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 62(1), 39–44. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00349-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00349-9)
19. Baethge C, Salvatore P, Baldessarini RJ. Cyclothymia, a circular mood disorder. *Hist Psychiatry*. 2003 Sep;14(55 Pt 3):377-99. doi: 10.1177/0957154X030143008. PMID: 14621693
20. Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883-1926. *Harv Rev Psychiatry*. 2005 May-Jun;13(3):155-78. doi: 10.1080/10673220500174833. PMID: 16020028.
21. Zivanovic, O., & Nedic, A. (2012). Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: One hundred years later. *Journal of Affective Disorders*, 137(1), 15–24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.032>
22. American Psychiatric Association . *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 1st ed. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA: 1952
23. American Psychiatric Association . *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2nd ed. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA: 1968.
24. American Psychiatric Association . *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. American Psychiatric Association; Arlington, VA, USA: 1980.
25. American Psychiatric Association . *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-Iv*. 4th ed. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA: 1994.
26. Kessing, L. V., González-Pinto, A., Fagiolini, A., Bechdolf, A., Reif, A., Yildiz, A., Etain, B., Henry, C., Severus, E., Reininghaus, E. Z., Morken, G., Goodwin, G. M., Scott, J., Geddes, J. R., Rietschel, M., Landén, M., Manchia, M., Bauer, M., Martinez-Cengotitabengoa, M., ... Vieta, E. (2021). DSM-5 and ICD-11 criteria for bipolar disorder: Implications for the prevalence of bipolar disorder and validity of the diagnosis – A narrative review from the ECNP bipolar disorders network. *European Neuropsychopharmacology*, 47, 54–61. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.01.097>
27. Calabrese, J. R., Gao, K., & Sachs, G. (2017). Diagnosing Mania in the Age of DSM-5. *American Journal of Psychiatry*, 174(1), 8–10. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16091084>

28. Akiskal HS and Pinto O (1999) The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *The Psychiatric Clinics of North America* 22: 517–534, vii.
29. Ghaemi SN. Bipolar spectrum: a review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investig.* 2013 Sep;10(3):218-24. doi: 10.4306/pi.2013.10.3.218. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24302943; PMCID: PMC3843012.
30. World Health Organization. (2019). International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). <https://icd.who.int/>
31. Akiskal HS. The bipolar spectrum--the shaping of a new paradigm in psychiatry. *Curr Psychiatry Rep.* 2002 Feb;4(1):1-3. doi: 10.1007/s11920-002-0001-1. PMID: 11814388.
32. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (Suppl 3):117-122
33. Phelps J, Angst J, Katzow J, Sadler J. Validity and utility of bipolar spectrum models. *Bipolar Disord.* 2008 Feb;10(1 Pt 2):179-93. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00562.x. PMID: 18199236.
34. Paris, Joel MD1,†. The Bipolar Spectrum: A Critical Perspective. *Harvard Review of Psychiatry* 17(3):p 206-213, May 2009. | DOI: 10.1080/10673220902979888
35. Patten SB, Paris J. The bipolar spectrum--a bridge too far? *Can J Psychiatry.* 2008 Nov;53(11):762-8. doi: 10.1177/070674370805301108. PMID: 19087470.
36. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry.* 2008 Jun;69(6):935-40. doi: 10.4088/jcp.v69n0608. PMID: 18466044.
37. Bebbington P, Ramana R. Bipolar afektif bozukluğun epidemiyolojisi. *Soc Psikiyatri Psikiyatr Epidemiol.* 1995;30:279-92
38. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA.* 1996;276(4):293–299. doi:10.1001
39. Bauer, M. and Pfennig, A. (2005), Epidemiology of Bipolar Disorders. *Epilepsia*, 46: 8-13. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x>
40. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, Grant BF. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey

on Alcohol and Related Conditions - III. *J Psychiatr Res.* 2017 Jan;84:310-317. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.10.003. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27814503; PMCID: PMC7416534.

41. Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population= re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders*, 73(1), 123–131. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00332-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00332-4)

42. Wen Lin Teh, Edimansyah Abidin, Janhavi Vaingankar, Saleha Shafie, Boon Yiang Chua, Rajeswari Sambasivam, Yunjue Zhang, Shazana Shahwan, Sherilyn Chang, Yee Ming Mok, Swapna Verma, Derrick Heng, Mythily Subramaniam, Siow Ann Chong, Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorders in Singapore: Results from the 2016 Singapore Mental Health Study (SMHS 2016), *Journal of Affective Disorders*, Volume 274, 2020, Pages 339-346, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.032>.

43. Dell'Osso B, Cafaro R, Ketter TA. Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample studies. *Int J Bipolar Disord.* 2021 Jan 4;9(1):3. doi: 10.1186/s40345-020-00207-z. PMID: 33392912; PMCID: PMC7779377.

44. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005 Oct;66(10):1205-15. doi: 10.4088/jcp.v66n1001. PMID: 16259532.

45. Menculini, G., Steardo, L., Sciarma, T., D'Angelo, M., Lanza, L., Cinesi, G., Cirimbilli, F., Moretti, P., Verdolini, N., de Fazio, P., & Tortorella, A. (2022). Sex Differences in Bipolar Disorders: Impact on Psychopathological Features and Treatment Response. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.926594>

46. Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, Lichtenstein P, Landén M. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: a study of 7354 patients. *J Affect Disord.* 2015 Mar 15;174:303-9. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.058. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25532077

47. Slyepchenko A, Frey BN, Lafer B, Nierenberg AA, Sachs GS, Dias RS. Increased illness burden in women with comorbid bipolar and premenstrual dysphoric disorder: data

- from 1 099 women from STEP-BD study. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Nov;136(5):473-482. doi: 10.1111/acps.12797. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28846801; PMCID: PMC5630503.
48. Walsh, A. (2005). Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disorders*.
49. Altshuler, L. L., Kupka, R. W., Helleman, G., Frye, M. A., Sugar, C. A., McElroy, S. L., Nolen, W. A., Grunze, H., Leverich, G. S., Keck, P. E., Zermeno, M., Post, R. M., & Suppes, T. (2010). Gender and Depressive Symptoms in 711 Patients With Bipolar Disorder Evaluated Prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. *American Journal of Psychiatry*, 167(6), 708–715. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010105>
50. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):437-52. doi: 10.3109/09540261.2010.514601. PMID: 21047158.
51. Parial S. Bipolar disorder in women. *Indian J Psychiatry*. 2015 Jul;57(Suppl 2):S252-63. doi: 10.4103/0019-5545.161488. PMID: 26330643; PMCID: PMC4539870.
52. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, van Os J, Murray RM. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry*. 2005 Feb;162(2):257-62. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.257. PMID: 15677588
53. Öztürk, M. O., & Uluşahin, A. (2020). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 16. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri.
54. Craddock N, Jones I, Genetics of bipolar disorder, *Journal of Medical Genetics* 1999;36:585-594.
55. Fabbri C. (2021). The Role of Genetics in Bipolar Disorder. *Current topics in behavioral neurosciences*, 48, 41–60. https://doi.org/10.1007/7854_2020_153
56. Squarcina, L., Fagnani, C., Bellani, M., Altamura, C. A., & Brambilla, P. (2016). Twin studies for the investigation of the relationships between genetic factors and brain abnormalities in bipolar disorder. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 25(6), 515–520. <https://doi.org/10.1017/S2045796016000615>

57. Craddock, N., Khodel, V., Van Eerdewegh, P., & Reich, T. (1995). Mathematical limits of multilocus models: the genetic transmission of bipolar disorder. *American journal of human genetics*, 57(3), 690.
58. Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., ... & Bunney, W. E. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Archives of General psychiatry*, 39(10), 1157-1167.
59. Ozer, S., Ayhan, Y., & Uluşahin, A. (2004). Bipolar Bozukluk ve Sizofreni Genetiğindeki Sorunların Giderilmesinde Endofenotip Yaklaşımının Yeri [The utility of an endophenotype approach in overcoming the difficulties in bipolar and schizophrenia genetics]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 15(2), 125–137.
60. Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1), 1–20.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
61. Hasler, G., Drevets, W. C., Gould, T. D., Gottesman, I. I., & Manji, H. K. (2006). Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological psychiatry*, 60(2), 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.006>
62. Chen, C. H., Suckling, J., Lennox, B. R., Ooi, C., & Bullmore, E. T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 13(1), 1–15.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00893.x>
63. Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., DelBello, M. P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M. L., Sussman, J. E., & Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar disorders*, 14(4), 313–325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x>
64. Rolls, E. T., Hornak, J., Wade, D., & McGrath, J. (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 57(12), 1518–1524.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.57.12.1518>
65. Strakowski, S., DelBello, M. & Adler, C. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 10, 105–116 (2005).
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>

66. Salvador, J., Gutierrez, G., Llaverro, M., Gargallo, J., Escalada, J., & López, J. (2020). Endocrine Disorders and Psychiatric Manifestations. In P. Portincasa, G. Frühbeck, & H. M. Nathoe (Eds.), *Endocrinology and Systemic Diseases* (pp. 1–35). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-66362-3_12-1
67. Juruena, M.F., Cleare, A.J., Young, A.H. (2020). Neuroendocrine Stress System in Bipolar Disorder. In= Young, A.H., Juruena, M.F. (eds) *Bipolar Disorder: From Neuroscience to Treatment*. Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 48. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/7854_2020_184
68. Cervantes, P., Gelber, S., Kin, F. N., Nair, V. N., & Schwartz, G. (2001). Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 26(5), 411–416.
69. Gerritsen, L., Milaneschi, Y., Vinkers, C. et al. HPA Axis Genes, and Their Interaction with Childhood Maltreatment, are Related to Cortisol Levels and Stress-Related Phenotypes. *Neuropsychopharmacol* 42, 2446–2455 (2017). <https://doi.org/10.1038/npp.2017.118>
70. Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 327–342. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
71. Androgens, brain, and behavior. (1996). *American Journal of Psychiatry*, 153(8), 974–984. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.974>
72. Kessing L. V. (2004). Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 6(5), 421–425. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00135.x>
73. Zhang, L., Ma, W., Barker, J. L., & Rubinow, D. R. (1999). Sex differences in expression of serotonin receptors (subtypes 1A and 2A) in rat brain= a possible role of testosterone. *Neuroscience*, 94(1), 251–259. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00234-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00234-1)

74. Halbreich, U., Rojansky, N., Palter, S., Tworek, H., Hissin, P., & Wang, K. (1995). Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biological psychiatry*, 37(7), 434–441. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00181-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00181-2)
75. Teatero, M. L., Mazmanian, D., & Sharma, V. (2014). Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 16(1), 22–36. <https://doi.org/10.1111/bdi.12138>
76. Payne J. L. (2003). The role of estrogen in mood disorders in women. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 15(3), 280–290. <https://doi.org/10.1080/0954026031000136893>
77. Wieck, A., Kumar, R., Hirst, A. D., Marks, M. N., Campbell, I. C., & Checkley, S. A. (1991). Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ (Clinical research ed.)*, 303(6803), 613–616. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6803.613>
78. Wooderson, S. C., Gallagher, P., Watson, S., & Young, A. H. (2015). An exploration of testosterone levels in patients with bipolar disorder. *BJPsych open*, 1(2), 136–138. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.001008>
79. Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D, Bench CJ. Mania in a patient receiving testosterone replacement post-orchidectomy taking St John's wort and sertraline. *Journal of Psychopharmacology*. 2000;14(1):84-86. doi:10.1177/026988110001400113
80. Pope Jr, H. G., & Katz, D. L. (1988). Affective and psychotic symptoms associated with anabolic steroid use. *The American journal of psychiatry*, 145(4), 487-490.
81. Sher, L., Grunebaum, M. F., Sullivan, G. M., Burke, A. K., Cooper, T. B., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2012). Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 46(10), 1267-1271.
82. Mebis, L., & van den Berghe, G. (2009). The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *The Netherlands journal of medicine*, 67(10), 332–340.
83. Lerena, V. S., León, N. S., Sosa, S., Deligiannis, N. G., Danilowicz, K., & Rizzo, L. F. L. (n.d.). LITHIUM AND ENDOCRINE DYSFUNCTION.
84. Krishna, V. N., Thunga, R., Unnikrishnan, B., Kanchan, T., Bukelo, M. J., Mehta, R. K., & Venugopal, A. (2013). Association between bipolar affective disorder and thyroid

dysfunction. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(1), 42–45.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.08.003>

85. Cowdry, R. W., Wehr, T. A., Zis, A. P., & Goodwin, F. K. (1983). Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Archives of general psychiatry*, 40(4), 414–420. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790040068010>

86. Chang, K. D., Keck, P. E., Jr, Stanton, S. P., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., & Geraciotti, T. D., Jr (1998). Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biological psychiatry*, 43(10), 730–733. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)80003-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)80003-6)

87. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid Cycling Bipolar Affective Disorder: I. Association With Grade I Hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(5):427–432. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810170027005

88. Bauer, M., London, E., Rasgon, N. et al. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol Psychiatry* 10, 456–469 (2005). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001647>

89. Muresanu, D. F. (2007). Neuroprotection and neuroplasticity – A holistic approach and future perspectives. In *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 257, Issues 1–2, pp. 38–43). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.041>

90. Phillips C. (2017). Physical Activity Modulates Common Neuroplasticity Substrates in Major Depressive and Bipolar Disorder. *Neural plasticity*, 2017, 7014146. <https://doi.org/10.1155/2017/7014146>

91. Lee, J. G., Woo, Y. S., Park, S. W., Seog, D.-H., Seo, M. K., & Bahk, W.-M. (2022). Neuromolecular Etiology of Bipolar Disorder: Possible Therapeutic Targets of Mood Stabilizers. In *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* (Vol. 20, Issue 2, pp. 228–239). Korean College of Neuropsychopharmacology. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.2.228>

92. Manji, H. K., Moore, G. J., & Chen, G. (2000). Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and

treatment of manic-depressive illness. *Biological psychiatry*, 48(8), 740–754.

[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00979-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00979-3)

93. Drevets, W. C. (2004). Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(2), 199–216. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.2/wdrevets>

94. Cecil, K. M., DelBello, M. P., Morey, R., & Strakowski, S. M. (2002). Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar disorders*, 4(6), 357–365. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.02235.x>

95. Schloesser, R., Huang, J., Klein, P. et al. Cellular Plasticity Cascades in the Pathophysiology and Treatment of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacol* 33, 110–133 (2008). <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301575>

96. Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T. and Raboch, J. (2017), Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 71: 77-103. <https://doi.org/10.1111/pcn.12476>

97. Fries, Gabriel Rodrigo, and Flávio Kapczinski, 'Cellular Resilience and Neurodegeneration and Their Impact on the Treatment of Bipolar Disorder', in Aysegul Yildiz, Pedro Ruiz, and Charles Nemeroff (eds), *The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment* (New York, 2015; online edn, Oxford Academic, 1 Aug. 2015), <https://doi.org/10.1093/med/9780199300532.003.0009>, accessed 16 May 2024.

98. Machado-Vieira, R., Soeiro-De-Souza, M. G., Richards, E. M., Teixeira, A. L., & Zarate, C. A., Jr (2014). Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder: developing treatments using an integrated translational approach. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(2), 84–95. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.830775>

99. McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2013). The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*, 79(1), 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.028>

100. Gandhi, A. B., Kaleem, I., Alexander, J., Hisbulla, M., Kannichamy, V., Antony, I., Mishra, V., Banerjee, A., & Khan, S. (2020). Neuroplasticity Improves Bipolar Disorder: A Review. *Cureus*, 12(10), e11241. <https://doi.org/10.7759/cureus.11241>

101. Serretti, A., Mandelli, L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 13, 742–771 (2008). <https://doi.org/10.1038/mp.2008.29>
102. Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Urosevic, S., Walshaw, P. D., Nusslock, R., & Neeren, A. M. (2005). The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clinical Psychology Review*, 25(8), 1043–1075. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.006>
103. Bergink, V., Larsen, J. T., Hillegers, M. H., Dahl, S. K., Stevens, H., Mortensen, P. B., Petersen, L., & Munk-Olsen, T. (2016). Childhood adverse life events and parental psychopathology as risk factors for bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 6(10), e929. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.201>
104. Aas, M., Bellivier, F., Bettella, F., Henry, C., Gard, S., Kahn, J. P., ... & Etain, B. (2020). Childhood maltreatment and polygenic risk in bipolar disorders. *Bipolar disorders*, 22(2), 174-181.
105. Joffe, R. T., MacDonald, C., & Kutcher, S. P. (1989). Life events and mania: A case-controlled study. *Psychiatry Research*, 30(2), 213–216. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90162-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90162-5)
106. Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B., Sherrill, J. T., Siegel, L., Patterson, D., & Kupfer, D. J. (1998). Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Archives of general psychiatry*, 55(8), 702–707. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.8.702>
107. Ayano G (2016) Bipolar Disorder: A Concise Overview of Etiology, Epidemiology Diagnosis and Management: Review of Literatures. *SOJ Psychol* 3(2): 1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2374-6874/3/2/00131>
108. Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *The American journal of psychiatry*, 149(8), 999-1010.
109. Johnson, S. L., & Miller, I. (1997). Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(3), 449–457. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.106.3.449>

110. Sekhon S, Gupta V. Mood Disorder. [Updated 2023 May 8]. In= StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558911/>
111. Leboyer, M., & Kupfer, D. J. (2010). Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1689–1695. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06347yel>
112. Cha B, Kim JH, Ha TH, Chang JS, Ha K. Polarity of the first episode and time to diagnosis of bipolar I disorder. *Psychiatry Investig*. 2009 Jun;6(2):96-101. doi: 10.4306/pi.2009.6.2.96. Epub 2009 Jun 30. PMID: 20046381; PMCID: PMC2796048.
113. Solé, E., Garriga, M., Valentí, M., & Vieta, E. (2017). Mixed features in bipolar disorder. *CNS spectrums*, 22(2), 134–140. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000869>
114. Angst, J., & Sellaro, R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48(6), 445–457. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00909-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00909-4)
115. Culpepper L. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: decision-making in primary care. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(3):PCC.13r01609. doi: 10.4088/PCC.13r01609. Epub 2014 Jun 19. PMID: 25317368; PMCID: PMC4195640.
116. Andreasen, N. C., Grove, W. M., Endicott, J., Coryell, W. H., Scheftner, W. A., Hirschfeld, R. M. A., & Keller, M. B. (1988). The phenomenology of depression. *Psychiatry and Psychobiology*, 3(1), 1-10.
117. Benazzi F. Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May;30(3):471-7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.016. Epub 2006 Jan 19. PMID: 16427176.
118. Calugi S, Cassano GB, Litta A, Rucci P, Benvenuti A, Miniati M, Lattanzi L, Mantua V, Lombardi V, Fagiolini A, Frank E. Does psychomotor retardation define a clinically relevant phenotype of unipolar depression? *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):296-300. doi: 10.1016/j.jad.2010.08.004. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20833434; PMCID: PMC3387566.
119. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1265-70. doi: 10.1176/appi.ajp.158.8.1265. PMID: 11481161.

120. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Feb;52(2):114-23. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950140032004. PMID: 7848047.
121. Rolin, Donna PhD, APRN, PMHCNS-BC, PMHNP-BC (Clinical Associate Professor and Director)¹; Whelan, Jessica APRN, PMHNP-BC (Owner, Chief Executive Officer)²; Montano, Charles B. MD (Director, Principal Investigator)³. Is it depression or is it bipolar depression?. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 32(10):p 703-713, October 2020. | DOI: 10.1097/JXX.0000000000000499
122. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*. 1983 May;5(2):115-28. doi: 10.1016/0165-0327(83)90004-6. PMID: 6222091.
123. Berk M, Dodd S, Berk L, Opie J. Diagnosis and management of patients with bipolar disorder in primary care. *Br J Gen Pract*. 2005 Sep;55(518):662-4. PMID: 16176731; PMCID: PMC1464061.
124. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv*. 2001 Jan;52(1):51-5. doi: 10.1176/appi.ps.52.1.51. PMID: 11141528.
125. Weiner L, Doignon-Camus N, Bertschy G, Giersch A. Thought and language disturbance in bipolar disorder quantified via process-oriented verbal fluency measures. *Sci Rep*. 2019 Oct 3;9(1):14282. doi: 10.1038/s41598-019-50818-5. PMID: 31582814; PMCID: PMC6776521.
126. Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression* (Vol. 2). Oxford university press.
127. Dunayevich, E., & Keck, P. E., Jr (2000). Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Current psychiatry reports*, 2(4), 286–290.
<https://doi.org/10.1007/s11920-000-0069-4>
128. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Text revision.

129. DUNNER, D. L. (1992). Differential Diagnosis of Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12(1).
https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/1992/02001/differential_diagnosis_of_bipolar_disorder.2.aspx
130. Goes, F. S. (2023). Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ*, 381, e073591. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073591>
131. Sachs, G., Berg, A., Jagsch, R., Lenz, G., & Erfurth, A. (2020). Predictors of Functional Outcome in Patients With Bipolar Disorder: Effects of Cognitive Psychoeducational Group Therapy After 12 Months. *Frontiers in Psychiatry*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.530026>
132. Sengupta, G., & Jena, S. (2022). Disability in Patients With Bipolar Disorder in Full or Partial Remission. In *The Primary Care Companion For CNS Disorders* (Vol. 24, Issue 5). Physicians Postgraduate Press, Inc. <https://doi.org/10.4088/pcc.21m03183>
133. Tondo, L., Isacson, G., & Baldessarini, R. (2003). Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS drugs*, 17(7), 491–511. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317070-00003>
134. Latalova, K., Kamaradova, D., & Prasko, J. (2014). Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatria Danubina*, 26(2), 108–114.
135. Dome, P., Rihmer, Z., & Gonda, X. (2019). Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina*, 55(8). <https://doi.org/10.3390/medicina55080403>
136. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, Yuan Z, Xiang Y, Wang G, Xiang YT. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019 Oct 25;29:e63. doi: 10.1017/S2045796019000593. PMID: 31648654; PMCID: PMC8061290.
137. Laursen T. M. (2011). Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophrenia research*, 131(1-3), 101–104.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>
138. Chan, J. K. N., Tong, C. H. Y., Wong, C. S. M., Chen, E. Y. H., & Chang, W. C. (2022). Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review

and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 221(3), 567–576. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.19>

139. Laursen, T. M., Wahlbeck, K., Hällgren, J., Westman, J., Ösby, U., Alinaghizadeh, H., Gissler, M., & Nordentoft, M. (2013). Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PloS one*, 8(6), e67133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067133>

140. Chan JKN, Wong CSM, Yung NCL, Chen EYH, Chang WC. Excess mortality and life-years lost in people with bipolar disorder: an 11-year population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021 May 28;30:e39. doi: 10.1017/S2045796021000305. PMID: 34044906; PMCID: PMC8193965.

141. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.-U., Jönsson, B., and (2012), The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19: 155-162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>

142. Lima, I. M. M., Peckham, A. D., & Johnson, S. L. (2018). Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clinical psychology review*, 59, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.11.006>

143. Gruber, J., Miklowitz, D. J., Harvey, A. G., Frank, E., Kupfer, D., Thase, M. E., Sachs, G. S., & Ketter, T. A. (2011). Sleep matters: Sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 134(1), 416–420. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.016>

144. Treuer, T., & Tohen, M. (2010). Predicting the course and outcome of bipolar disorder: A review. *European Psychiatry*, 25(6), 328–333. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.11.012>

145. Müller, J. K., & Leweke, F. M. (2016). Bipolar disorder: clinical overview. *Klinik bipolarer Erkrankungen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 39(9), 363–369.

146. Turvey, C. L., Coryell, W. H., Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott, J., Keller, M. B., & Akiskal, H. (1999). Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(2), 110–119. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb07208.x>

147. Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Visioli, C. (2014). First-episode types in bipolar disorder: Predictive associations with later illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(5), 383-392.
148. Muneer A. (2017). Mixed States in Bipolar Disorder: Etiology, Pathogenesis and Treatment. *Chonnam medical journal*, 53(1), 1–13. <https://doi.org/10.4068/cmj.2017.53.1.1>
149. Sengupta, G., & Jena, S. (2022). Psychiatric comorbidity and quality of life in patients with bipolar disorder. *Industrial psychiatry journal*, 31(2), 318–324. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_24_21
150. Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vazquez, G. H., Undurraga, J., Bolzani, L., Yildiz, A., Khalsa, H. M., Lai, M., Lepri, B., Lolich, M., Maffei, P. M., Salvatore, P., Faedda, G. L., Vieta, E., & Tohen, M. (2012). Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 11(1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.01.006>
151. Solomon, D. A., Leon, A. C., Coryell, W. H., Endicott, J., Li, C., Fiedorowicz, J. G., Boyken, L., & Keller, M. B. (2010). Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 339–347. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.15>
152. Altshuler, L. L., Post, R. M., Black, D. O., Keck, P. E., Nolen, W. A., Frye, M. A., ... & Mintz, J. (2006). Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 1551-1560.
153. Singh A, Geelong DOCABSBHUOM, Institute MHR, Berk M. Acute management of bipolar disorders. *Aust Prescr* 2008;31:73-6.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2008.042>
154. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 161(2), 262–270. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>
155. Vieta, E., & Sanchez-Moreno, J. (2008). Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(2), 165–179. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.2/evieta>

156. Hoblyn, J. C., Balt, S. L., Woodard, S. A., & Brooks, J. O., 3rd (2009). Substance use disorders as risk factors for psychiatric hospitalization in bipolar disorder. *Psychiatric services* (Washington, D.C.), 60(1), 50–55. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.1.50>
157. Torres C, Nunes P, Cunha S, Viana M. Bipolar Disorder Treatment in an Acute Inpatient Unit. *European Psychiatry*. 2009;24(S1):24-E599. doi:10.1016/S0924-9338(09)70832-6
158. Shah, N., Grover, S., & Rao, G. P. (2017). Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder. *Indian journal of psychiatry*, 59(Suppl 1), S51–S66. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196974>
159. LARSON, E. W., & RICHELSON, E. (1988). Organic Causes of Mania. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 63, Issue 9, pp. 906–912). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62694-9](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62694-9)
160. Nivoli, A. M. A., Murru, A., Goikolea, J. M., Crespo, J. M., Montes, J. M., González-Pinto, A., García-Portilla, P., Bobes, J., Sáiz-Ruiz, J., & Vieta, E. (2012). New treatment guidelines for acute bipolar mania: A critical review. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 125–141. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.015>
161. Gajwani, P., Kemp, D. E., Muzina, D. J., Xia, G., Gao, K., & Calabrese, J. R. (2006). Acute treatment of mania: an update on new medications. *Current psychiatry reports*, 8(6), 504–509. <https://doi.org/10.1007/s11920-006-0058-3>
162. Sussman, N., Mullen, J., Paulsson, B., & Vågerö, M. (2007). Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *Journal of Affective Disorders*, 100, S55–S63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.008>
163. Crapanzano, C., Casolaro, I., Amendola, C., & Damiani, S. (2022). Lithium and Valproate in Bipolar Disorder: From International Evidence-based Guidelines to Clinical Predictors. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 20(3), 403–414. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.3.403>
164. Fountoulakis, K. N., Kontis, D., Gonda, X., Siamouli, M., & Yatham, L. N. (2012). Treatment of mixed bipolar states. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 15(7), 1015–1026. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001817>

165. Post, R., Ketter, T., Denicoff, K. et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 128, 115–129 (1996). <https://doi.org/10.1007/s002130050117>
166. Shen Y. C. (2018). Treatment of acute bipolar depression. *Ci ji yi xue za zhi = Tzu-chi medical journal*, 30(3), 141–147. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_71_18
167. Chang, J. S., & Ha, K. (2011). Management of bipolar depression. *Indian journal of psychological medicine*, 33(1), 11–17. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.85390>
168. Benard, V., Vaiva, G., Masson, M., & Geoffroy, P. A. (2016). Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *L'Encephale*, 42(3), 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.02.006>
169. Yalin N, Young AH. Pharmacological Treatment of Bipolar Depression= What are the Current and Emerging Options?. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1459-1472 <https://doi.org/10.2147/NDT.S245166>
170. Malhi, G.S., Adams, D., Lampe, L., Paton, M., O'Connor, N., Newton, L.A., Walter, G., Taylor, A., Porter, R., Mulder, R.T. and Berk, M. (2009), Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119: 27-46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01383.x>
171. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018; 20: 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
172. Parker, G., Malhi, G.S., Hamilton, A., Morris, G., Tavella, G., Bassett, D., Baune, B.T., Boyce, P., Hopwood, M., Mulder, R., Porter, R., Outhred, T., Das, P. and Singh, A.B. (2019), Stepwise treatment of acute bipolar depression. *Bipolar Disord*, 21: 465-469. <https://doi.org/10.1111/bdi.12780>
173. Vaidya, Nutan Atre M.D.*†; Mahableshwarkar, Atul R. M.D.*†; Shahid, Raheel M.D.*. Continuation and Maintenance ECT in Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *The Journal of ECT* 19(1):p 10-16, March 2003.
174. Volkmann, C., Bschor, T., & Köhler, S. (2020). Lithium Treatment Over the Lifespan in Bipolar Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 11, 377. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00377>

175. Thase M. E. (2008). Selecting appropriate treatments for maintenance therapy for bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 69 Suppl 5, 28–35.
176. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17:149-173.
177. Burgess, S., Geddes, J., Hawton, K., Townsend, E., Jamison, K., & Goodwin, G. (2001). Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2: CD003013.
178. Muzina, D. J., & Calabrese, J. R. (2005). Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 39(8), 652–661. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01649.x>
179. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. (2010). *The Lancet*, 375(9712), 385–395. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61828-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61828-6)
180. Gitlin, M. and Frye, M.A. (2012), Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 14: 51-65. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.00992.x>
181. Salloum, I. M., Cornelius, J. R., Daley, D. C., Kirisci, L., Himmelhoch, J. M., & Thase, M. E. (2005). Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Archives of general psychiatry*, 62(1), 37–45. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.1.37>
182. Denicoff, K. D., Smith-Jackson, E. E., Disney, E. R., Ali, S. O., & Post, R. M. (2021, February 4). Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *Psychiatrist.com*.
<https://www.psychiatrist.com/jcp/comparative-prophylactic-efficacy-lithium-carbamazepine/>
183. Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., Yatham, L. N., Behnke, K., Mehtonen, O. P., Montgomery, P., Ascher, J., Paska, W., Earl, N., DeVeaugh-Geiss, J., & Lamictal 605 Study Group (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(9), 1013–1024. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0906>

184. Calabrese, J. R., Suppes, T., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Swann, A. C., McElroy, S. L., Kusumakar, V., Ascher, J. A., Earl, N. L., Greene, P. L., & Monaghan, E. T. (2000). A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(11), 841–850. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n1106>
185. Terao, T., Ishida, A., Kimura, T., Yarita, M., & Hara, T. (2017). Preventive Effects of Lamotrigine in Bipolar II Versus Bipolar I Disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(8), e1000–e1005. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11404>
186. Lipkovich, I.A., Houston, J.P. & Ahl, J. Identifying patterns in treatment response profiles in acute bipolar mania: a cluster analysis approach. *BMC Psychiatry* 8, 65 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-65>
187. Zimmerman, M., Posternak, M. A., & Chelminski, I. (2004). Derivation of a definition of remission on the Montgomery–Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *Journal of psychiatric research*, 38(6), 577–582.
188. Vázquez, G. H., Holtzman, J. N., Lolic, M., Ketter, T. A., & Baldessarini, R. J. (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1501–1512. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.013>
189. Levin, J.B., Krivenko, A., Howland, M. et al. Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder: A Comprehensive Review. *CNS Drugs* 30, 819–835 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0368-x>
190. Vieta, E., Azorin, J.-M., Bauer, M., Frangou, S., Perugi, G., Martinez, G., & Schreiner, A. (2012). Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication= Results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *Journal of Affective Disorders*, 143(1), 125–130. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.041>
191. Reinares, M., Sánchez-Moreno, J., & Fountoulakis, K. N. (2014). Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom, and when. *Journal of Affective Disorders*, 156, 46–55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.017>

192. Miklowitz, D. J., & Craighead, W. E. (2007). Psychosocial treatments for bipolar disorder. In P. E. Nathan & J. M. Gorman (Eds.), *A guide to treatments that work* (3rd ed., pp. 309–322). Oxford University Press.
193. Norris, F. H., Slone, L. B., Friedman, M. J., Keane, T. M., & Resick, P. A. (2007). *Handbook of PTSD: Science and practice*.
194. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alhamzawi AO, Alonso J, Angermeyer M, Benjet C, Bromet E, Chatterji S, de Girolamo G, Demyttenaere K, Fayyad J, Florescu S, Gal G, Gureje O, Haro JM, Hu CY, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Sagar R, Tsang A, Ustün TB, Vassilev S, Viana MC, Williams DR. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry*. 2010 Nov;197(5):378-85. doi: 10.1192/bjp.bp.110.080499. PMID: 21037215; PMCID: PMC2966503.
195. Weitzel EC, Löbner M, Glaesmer H, Hinz A, Zeynalova S, Henger S, Engel C, Reyes N, Wirkner K, Löffler M, Riedel-Heller SG. The Association of Resilience with Mental Health in a Large Population-Based Sample (LIFE-Adult-Study). *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 29;19(23):15944. doi: 10.3390/ijerph192315944. PMID: 36498017; PMCID: PMC9740913.
196. APA Resilience. [(accessed on 26 January 2022)]. Available online: <http://www.apa.org/topics/resilience>
197. Rakesh G, Morey RA, Zannas AS, Malik Z, Marx CE, Clausen AN, Kritzer MD, Szabo ST. Resilience as a translational endpoint in the treatment of PTSD. *Mol Psychiatry*. 2019 Sep;24(9):1268-1283. doi: 10.1038/s41380-019-0383-7. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30867558; PMCID: PMC6713904.
198. Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev*. 2000 May-Jun;71(3):543-62. doi: 10.1111/1467-8624.00164. PMID: 10953923; PMCID: PMC1885202.
199. Garmezy N, Masten AS, Tellegen A. The study of stress and competence in children= a building block for developmental psychopathology. *Child Dev*. 1984 Feb;55(1):97-111. PMID: 6705637.

200. Luthar SS. Vulnerability and resilience: a study of high-risk adolescents. *Child Dev.* 1991 Jun;62(3):600-16. doi: 10.1111/j.1467-8624.1991.tb01555.x. PMID: 1914628; PMCID: PMC4235608.
201. Masten, A. S., Best, K. M., & Garmezy, N. (1990). Resilience and development: Contributions from the study of children who overcome adversity. *Development and Psychopathology*, 2, 425–444.10.1017/S0954579400005812
202. Rutter, M. (1987). Psychosocial resilience and protective mechanisms. *American Journal of Orthopsychiatry*, 57(3), 316–331. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1987.tb03541.x>
203. Avshalom Caspi et al., Influence of Life Stress on Depression= Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene.Science301,386-389(2003).DOI:10.1126/science.1083968
204. Elbau, I., Cruceanu, C., & Binder, E. B. (2019, September 1). Genetics of Resilience: Gene-by-Environment Interaction Studies as a Tool to Dissect Mechanisms of Resilience. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.025>
205. Garmezy, N. 1974. The study of competence in children at risk for severe psychopathology. In= Anthony, EJ & Koupernik, C (Eds.) *The child in his family: Children at psychiatric risk*. International yearbook Volume 3. New York: Wiley. 77 – 97.
206. Sroufe, L. A., Egeland, B., Carlson, E. A., & Collins, W. A. (2009). *The development of the person= The Minnesota study of risk and adaptation from birth to adulthood*. Guilford Press.
207. Cicchetti, D. (Ed.). (2016). *Developmental psychopathology, developmental neuroscience* (Vol. 2). John Wiley & Sons.
208. Mukherjee, S., Mandal, M.K. (2022). Collective Resilience: Macro Influencing Micro. In= Tripathi, R., Kar, B.R., Pande, N. (eds) *Towards an Integrative Psychological Science*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-9565-0_6
209. Pfau ML, Russo SJ. Peripheral and Central Mechanisms of Stress Resilience. *Neurobiol Stress*. 2015 Jan 1;1:66-79. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.09.004. PMID: 25506605; PMCID: PMC4260357.

210. Niitsu K, Rice MJ, Houfek JF, Stoltenberg SF, Kupzyk KA, Barron CR. A Systematic Review of Genetic Influence on Psychological Resilience. *Biol Res Nurs*. 2019 Jan;21(1):61-71. doi: 10.1177/1099800418800396. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30223673.
211. Kautz M, Charney DS, Murrough JW. Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neurosci Lett*. 2017 May 10;649:164-169. doi: 10.1016/j.neulet.2016.11.061. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913193.
212. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Binder EB, Uhr M, Lieb R, Moffitt TE, Caspi A, Holsboer F, Ising M. Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: results from a 10-year prospective community study. *Am J Psychiatry*. 2011 Oct;168(10):1107-16. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111577. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865530; PMCID: PMC3856576.
213. Heinz A, Smolka MN. The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*. 2006;17(3):359-67. doi: 10.1515/revneuro.2006.17.3.359. PMID: 16878403.
214. Way BM, Taylor SE. The serotonin transporter promoter polymorphism is associated with cortisol response to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):487-92. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.10.021. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20006325; PMCID: PMC2824040.
215. Taliaz D, Loya A, Gersner R, Haramati S, Chen A, Zangen A. Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2011 Mar 23;31(12):4475-83. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5725-10.2011. PMID: 21430148; PMCID: PMC6622886.
216. Wu G, Feder A, Cohen H, Kim JJ, Calderon S, Charney DS, Mathé AA. Understanding resilience. *Front Behav Neurosci*. 2013 Feb 15;7:10. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00010. PMID: 23422934; PMCID: PMC3573269.
217. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):446-57. doi: 10.1038/nrn2649. PMID: 19455174; PMCID: PMC2833107.
218. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis*. 2011;29(2):130-5. doi: 10.1159/000323874. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21734376; PMCID: PMC3134032.

219. Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neuroscientist*. 2016 Oct;22(5):447-63. doi: 10.1177/1073858415608147. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26450593; PMCID: PMC4826318.
220. Schiele, M.A. and Domschke, K. (2018), Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes, Brain and Behavior*, 17: e12423. <https://doi.org/10.1111/gbb.12423>
221. Jean-Philippe Gouin, Warren Caldwell, Robbie Woods, William B. Malarkey, Resilience Resources Moderate the Association of Adverse Childhood Experiences with Adulthood Inflammation, *Annals of Behavioral Medicine*, Volume 51, Issue 5, October 2017, Pages 782–786, <https://doi.org/10.1007/s12160-017-9891-3>
222. Epigenetics of Posttraumatic Stress Disorder: Current Evidence, Challenges, and Future Directions Zannas, Anthony S. et al. *Biological Psychiatry*, Volume 78, Issue 5, 327 - 335
223. Ryan, M., & Ryznar, R. (2022). The Molecular Basis of Resilience: A Narrative Review. In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.856998>
224. Jung SJ, Lee GB, Nishimi K, Chibnik L, Koenen KC, Kim HC. Association between psychological resilience and cognitive function in older adults: effect modification by inflammatory status. *Geroscience*. 2021 Dec;43(6):2749-2760. doi: 10.1007/s11357-021-00406-1. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34184172; PMCID: PMC8238632.
225. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression= from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5. PMID: 26711676; PMCID: PMC5542678.
226. Pace, T. W. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., & Heim, C. M. (2006). Increased Stress-Induced Inflammatory Responses in Male Patients With Major Depression and Increased Early Life Stress. *American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1630–1633. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1630>
227. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression= when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan;9(1):46-56. doi: 10.1038/nnr2297. PMID: 18073775; PMCID: PMC2919277.

228. Vasic V, Schmidt MHH. Resilience and Vulnerability to Pain and Inflammation in the Hippocampus. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 31;18(4):739. doi: 10.3390/ijms18040739. PMID: 28362320; PMCID: PMC5412324.
229. Carnevali L, Koenig J, Sgoifo A, Ottaviani C. Autonomic and Brain Morphological Predictors of Stress Resilience. *Front Neurosci*. 2018 Apr 6;12:228. doi: 10.3389/fnins.2018.00228. PMID: 29681793; PMCID: PMC5897537.
230. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010 Jun 1;67(11):1067-74. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.12.012. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138254.
231. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, Kemp AH. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2014 Jul 11;5:80. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00080. PMID: 25071612; PMCID: PMC4092363.
232. Majnarić LT, Bosnić Z, Guljaš S, Vučić D, Kurevija T, Volarić M, Martinović I, Wittlinger T. Low Psychological Resilience in Older Individuals: An Association with Increased Inflammation, Oxidative Stress and the Presence of Chronic Medical Conditions. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):8970. doi: 10.3390/ijms22168970. PMID: 34445675; PMCID: PMC8396457.
233. Amsterdam A, Tajima K, Sasson R. Cell-specific regulation of apoptosis by glucocorticoids: implication to their anti-inflammatory action. *Biochem Pharmacol*. 2002 Sep;64(5-6):843-50. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01147-4. PMID: 12213578.
234. Mikolajczak M, Roy E, Luminet O, de Timary P. Resilience and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity under acute stress in young men. *Stress*. 2008 Nov;11(6):477-82. doi: 10.1080/10253890701850262. PMID: 18609304.
235. Charney, D. S. (2004). Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 195–216. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.195>
236. Gordon JA, Hen R. The serotonergic system and anxiety. *Neuromolecular Med*. 2004;5(1):27-40. doi: 10.1385/NMM:5:1:027. PMID: 15001810.

237. Charney DS. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;(417):38-50. doi: 10.1034/j.1600-0447.108.s417.3.x. PMID: 12950435.
238. Willmore L, Cameron C, Yang J, Witten IB, Falkner AL. Behavioural and dopaminergic signatures of resilience. *Nature.* 2022 Nov;611(7934):124-132. doi: 10.1038/s41586-022-05328-2. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261520; PMCID: PMC10026178.
239. Roeckner, A. R., Oliver, K. I., Lebois, L. A. M., van Rooij, S. J. H., & Stevens, J. S. (2021). Neural contributors to trauma resilience: a review of longitudinal neuroimaging studies. *Translational psychiatry*, 11(1), 508. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01633-y>
240. Lotan, A., Lifschytz, T., Slonimsky, A., Broner, E. C., Greenbaum, L., Abedat, S., Fellig, Y., Cohen, H., Lory, O., Goelman, G., & Lerer, B. (2014). Neural mechanisms underlying stress resilience in Ahi1 knockout mice: relevance to neuropsychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 19(2), 243–252. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.123>
241. Sun, Y., Wang, Z., Ding, W., Wan, J., Zhuang, Z., Zhang, Y., Liu, Y., Zhou, Y., & Xu, J. (2013). Alterations in white matter microstructure as vulnerability factors and acquired signs of traffic accident-induced PTSD. *PloS one*, 8(12), e83473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083473>
242. Nudelman, J. L., & Waltz, J. A. (2022). Acute and Lifetime Stress and Psychotic Illness: The Roles of Reward and Salience Networks. *Journal of psychiatry and brain science*, 7(6), e220012. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20220012>
243. McCormack K, Sanchez MM, Bardi M, Maestripieri D. Maternal care patterns and behavioral development of rhesus macaque abused infants in the first 6 months of life. *Dev Psychobiol.* 2006 Nov;48(7):537-50. doi: 10.1002/dev.20157. PMID: 17016838.
244. Pervanidou P, Makris G, Chrousos G, Agorastos A. Early Life Stress and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sci.* 2020 Mar 14;10(3):169. doi: 10.3390/brainsci10030169. PMID: 32183256; PMCID: PMC7139542.
245. Malhi GS, Das P, Outhred T, et al. The effects of childhood trauma on adolescent hippocampal subfields. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2019;53(5):447-457. doi:10.1177/0004867418824021

246. Seery MD, Holman EA, Silver RC. Whatever does not kill us: cumulative lifetime adversity, vulnerability, and resilience. *J Pers Soc Psychol.* 2010 Dec;99(6):1025-41. doi: 10.1037/a0021344. PMID: 20939649.
247. Rink LC, Silva SG, Adair KC, Oyesanya TO, Humphreys JC, Sexton JB. The Association between Well-being Behaviors and Resilience in Health Care Workers. *Western Journal of Nursing Research.* 2022;44(8):743-754. doi:10.1177/01939459211017515
248. Hirani, S., Lasiuk, G., & Hegadoren, K. (2016). The intersection of gender and resilience. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 23(6-7), 455–467. <https://doi.org/10.1111/jpm.12313>
249. Karissa L. Peyer , Elizabeth D. Hathaway & Kevin Doyle (2022) Gender differences in stress, resilience, and physical activity during the COVID-19 pandemic, *Journal of American College Health*, DOI: 10.1080/07448481.2022.2052075
250. Ozbay F, Johnson DC, Dimoulas E, Morgan CA, Charney D, Southwick S. Social support and resilience to stress: from neurobiology to clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007 May;4(5):35-40. PMID: 20806028; PMCID: PMC2921311.
251. Sampedro-Piquero P, Moreno-Fernández RD. Building Resilience with Aerobic Exercise: Role of FKBP5. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(8):1156-1160. doi: 10.2174/1570159X19666210408124937. PMID: 33829973; PMCID: PMC8719288.
252. Van Hoek G, Portzky M, Franck E. The influence of socio-demographic factors, resilience and stress reducing activities on academic outcomes of undergraduate nursing students: A cross-sectional research study. *Nurse Educ Today.* 2019 Jan;72:90-96. doi: 10.1016/j.nedt.2018.10.013. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30463034.
253. Bernuzzi C, Sommovigo V, Setti I. The role of resilience in the work-life interface: A systematic review. *Work.* 2022;73(4):1147-1165. doi: 10.3233/WOR-205023. PMID: 36093652.
254. Nejat BASIM, H., Çetin, F., Üniv Sağlık Bilimleri Fak, B., Harp Okulu Savunma Bilimleri Enstitüsü, K., & Nejat Basım, A. H. (2011). Yetişkinler için Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği'nin Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması •. In *Türk Psikiyatri Dergisi* (Vol. 22, Issue 2).

255. Karairmak, Ö. (2010). Establishing the psychometric qualities of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) using exploratory and confirmatory factor analysis in a trauma survivor sample. *Psychiatry Research*, 179(3), 350–356.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.09.012>
256. Smith, B., Dalen, J., Wiggins, K., Tooley, E., Christopher, P., & Bernard, J. (2008). The Brief Resilience Scale: Assessing the Ability to Bounce Back. *International Journal of Behavioral Medicine*, 15, 194–200. <https://doi.org/10.1080/10705500802222972>
257. Shastri PC. Resilience: Building immunity in psychiatry. *Indian J Psychiatry*. 2013 Jul;55(3):224-34. doi: 10.4103/0019-5545.117134. PMID: 24082242; PMCID: PMC3777343.
258. Charney DS. The psychobiology of resilience and vulnerability to anxiety disorders: implications for prevention and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003 Sep;5(3):207-21. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.3/dcharney. PMID: 22034473; PMCID: PMC3181630.
259. Fradelos, E.C. et al. (2023). The Effect of Psychological Resilience and Coping Strategies on Mental Health of Nurses. In= Vlamos, P. (eds) *GeNeDis 2022*. *GeNeDis 2022*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1425. Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-31986-0_3
260. Fonseca, R., Madeira, N., & Simoes, C. (2021). Resilience to fear: The role of individual factors in amygdala response to stressors. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 110, 103582. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103582>
261. Zerach G, Solomon Z, Cohen A, Ein-Dor T. PTSD, resilience and posttraumatic growth among ex-prisoners of war and combat veterans. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2013;50(2):91-9. PMID: 24225436.
262. Li Y, Cao F, Cao D, Liu J. Nursing students' post-traumatic growth, emotional intelligence and psychological resilience. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2015 Jun;22(5):326-32. doi: 10.1111/jpm.12192. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25524781.
263. Yu Y, Peng L, Chen L, Long L, He W, Li M, Wang T. Resilience and social support promote posttraumatic growth of women with infertility: the mediating role of positive coping. *Psychiatry Res*. 2014 Feb 28;215(2):401-5. doi: 10.1016/j.psychres.2013.10.032. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24368061.

264. Lange, R.T., French, L.M., Bailie, J.M. et al. Clinical utility of PTSD, resilience, sleep, and blast as risk factors to predict poor neurobehavioral functioning following traumatic brain injury: A longitudinal study in U.S. military service members. *Qual Life Res* 31, 2411–2422 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03092-4>
265. Fergus, S., & Zimmerman, M. A. (2005). ADOLESCENT RESILIENCE: A Framework for Understanding Healthy Development in the Face of Risk. *Annual Review of Public Health*, 26(Volume 26, 2005), 399–419. <https://doi.org/https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144357>
266. Xi Y, Yu H, Yao Y, Peng K, Wang Y, Chen R. Post-traumatic stress disorder and the role of resilience, social support, anxiety and depression after the Jiuzhaigou earthquake: A structural equation model. *Asian J Psychiatr*. 2020 Mar;49:101958. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101958. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32078953.
267. Thompson NJ, Fiorillo D, Rothbaum BO, Ressler KJ, Michopoulos V. Coping strategies as mediators in relation to resilience and posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2018 Jan 1;225:153-159. doi: 10.1016/j.jad.2017.08.049. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28837948; PMCID: PMC5626644.
268. Lee, J.-S., Ahn, Y.-S., Jeong, K.-S., Chae, J.-H., & Choi, K.-S. (2014). Resilience buffers the impact of traumatic events on the development of PTSD symptoms in firefighters. *Journal of Affective Disorders*, 162, 128–133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.031>
269. Carver, C. S., Scheier, M. F., & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56(2), 267–283. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.56.2.267>
270. Li, M.-H. and Nishikawa, T. (2012), The Relationship Between Active Coping and Trait Resilience Across U.S. and Taiwanese College Student Samples. *Journal of College Counseling*, 15: 157-171. <https://doi.org/10.1002/j.2161-1882.2012.00013.x>
271. Gil S. Coping style in predicting posttraumatic stress disorder among Israeli students. *Anxiety, Stress & Coping*. 2005;18(4):351–359. doi: 10.1080/10615800500392732.
272. Scali J, Gandubert C, Ritchie K, Soulier M, Ancelin ML, Chaudieu I. Measuring resilience in adult women using the 10-items Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC).

Role of trauma exposure and anxiety disorders. *PLoS One*. 2012;7(6):e39879. doi: 10.1371/journal.pone.0039879. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22768152; PMCID: PMC3387225.

273. Davidson JR, Payne VM, Connor KM, Foa EB, Rothbaum BO, Hertzberg MA, Weisler RH. Trauma, resilience and saliostasis: effects of treatment in post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 Jan;20(1):43-8. doi: 10.1097/00004850-200501000-00009. PMID: 15602116.

274. Davidson J, Baldwin DS, Stein DJ, Pedersen R, Ahmed S, Musgnung J, Benattia I, Rothbaum BO. Effects of venlafaxine extended release on resilience in posttraumatic stress disorder: an item analysis of the Connor-Davidson Resilience Scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Sep;23(5):299-303. doi: 10.1097/YIC.0b013e32830c202d. PMID: 18703940.

275. Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety*. 2003;18(2):76-82. doi: 10.1002/da.10113. PMID: 12964174.

276. Chen H, Gao J, Dai J, Mao Y, Wang Y, Chen S, Xiao Q, Jia Y, Zheng P, Fu H. Generalized anxiety disorder and resilience during the COVID-19 pandemic: evidence from China during the early rapid outbreak. *BMC Public Health*. 2021 Oct 9;21(1):1830. doi: 10.1186/s12889-021-11877-4. PMID: 34627208; PMCID: PMC8502085.

277. Marx M, Young SY, Harvey J, Rosenstein D, Seedat S. An Examination of Differences in Psychological Resilience between Social Anxiety Disorder and Posttraumatic Stress Disorder in the Context of Early Childhood Trauma. *Front Psychol*. 2017 Dec 11;8:2058. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02058. PMID: 29312023; PMCID: PMC5732354.

278. Ko CA, Chang Y. Investigating the Relationships Among Resilience, Social Anxiety, and Procrastination in a Sample of College Students. *Psychol Rep*. 2019 Feb;122(1):231-245. doi: 10.1177/0033294118755111. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29375028.

279. Wesner, A. C., Behenck, A., Finkler, D., Beria, P., Guimarães, L. S. P., Manfro, G. G., Blaya, C., & Heldt, E. (2019). Resilience and coping strategies in cognitive behavioral group therapy for patients with panic disorder. *Archives of Psychiatric Nursing*, 33(4), 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2019.06.003>

280. Wesner AC, Gomes JB, Detzel T, Guimarães LS, Heldt E. Booster Sessions after Cognitive-Behavioural Group Therapy for Panic Disorder: Impact on Resilience, Coping, and

Quality of Life. *Behav Cogn Psychother*. 2015 Sep;43(5):513-25. doi: 10.1017/S1352465814000289. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24914489.

281. Hjemdal, O., Vogel, P.A., Solem, S., Hagen, K. and Stiles, T.C. (2011), The relationship between resilience and levels of anxiety, depression, and obsessive-compulsive symptoms in adolescents. *Clin. Psychol. Psychother.*, 18: 314-321.
<https://doi.org/10.1002/cpp.719>

282. Hezel DM, Rapp AM, Wheaton MG, Kayser RR, Rose SV, Messner GR, Middleton R, Simpson HB. Resilience predicts positive mental health outcomes during the COVID-19 pandemic in New Yorkers with and without obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2022 Jun;150:165-172. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.03.040. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35385818; PMCID: PMC8957091.

283. Deveci N, Uğurlu M, Karakaş Uğurlu G, Kabadayi Şahin E, Erdoğan EÇ, Çayköylü A. The effects of psychological flexibility and resilience on psychopharmacological treatment response in patients with obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2024 May 1;39(3):181-186. doi: 10.1097/YIC.0000000000000499. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37551600.

284. Wambua, G. N., Kilian, S., Ntlantsana, V., & Chiliza, B. (2020). The association between resilience and psychosocial functioning in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 293, 113374.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113374>

285. Bozikas VP, Parlapani E, Holeva V, Skemperi E, Bargiota SI, Kirla D, Rera E, Garyfallos G. Resilience in Patients With Recent Diagnosis of a Schizophrenia Spectrum Disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2016 Aug;204(8):578-84. doi: 10.1097/NMD.0000000000000541. PMID: 27294319.

286. Liu, D., Zhou, Y., Li, G., & He, Y. (2020). The factors associated with depression in schizophrenia patients: the role of self-efficacy, self-esteem, hope and resilience. *Psychology, Health & Medicine*, 25(4), 457–469. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1695862>

287. Franco-Rubio, L., Puente-Martínez, A., & Ubillos-Landa, S. (2024). Factors associated with recovery during schizophrenia and related disorders: A review of meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 267, 201–212.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.03.021>

288. Parker, G. F. (2014). DSM-5 and Psychotic and Mood Disorders. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, 42(2), 182.
<http://jaapl.org/content/42/2/182.abstract>
289. Bonanno, G. A. (2004). Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events?. *American psychologist*, 59(1), 20.
290. Vieira, I. S., Pedrotti Moreira, F., Mondin, T. C., Cardoso, T. de A., Branco, J. C., Kapczinski, F., Jansen, K., Souza, L. D. de M., & da Silva, R. A. (2020). Resilience as a mediator factor in the relationship between childhood trauma and mood disorder: A community sample of young adults. *Journal of Affective Disorders*, 274, 48–53.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.011>
291. Imran, A., Tariq, S., Kapczinski, F., & de Azevedo Cardoso, T. (2024). Psychological resilience and mood disorders: a systematic review and meta-analysis. In *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. EDITORA SCIENTIFIC.
<https://doi.org/10.47626/2237-6089-2022-0524>
292. Craba, A., Marano, G., Kotzalidis, G. D., Avallone, C., Lisci, F. M., Crosta, M. L., Callea, A., Monti, L., De Berardis, D., Lai, C., Balocchi, M., Sessa, I., Harnic, D., Sani, G., & Mazza, M. (2023). Resilience and Attachment in Patients with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Journal of personalized medicine*, 13(6), 969.
<https://doi.org/10.3390/jpm13060969>
293. Meule, A., Lieb, K., Chmitorz, A., & Voderholzer, U. (2023). Resilience and depressive symptoms in inpatients with depression= A cross-lagged panel model. *Clinical psychology & psychotherapy*, 10.1002/cpp.2926. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1002/cpp.2926>
294. Kesebir, S., Gündoğar, D., Küçüksubaşı, Y., & Tatlıdil Yaylacı, E. (2013). The relation between affective temperament and resilience in depression= A controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 148(2), 352–356.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.12.023>
295. Fischer, A. S., Hagan, K. E., & Gotlib, I. H. (2021). Functional neuroimaging biomarkers of resilience in major depressive disorder. *Current opinion in psychiatry*, 34(1), 22–28. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000662>

296. Reus, G. Z., de Moura, A. B., Silva, R. H., Resende, W. R., & Quevedo, J. (2018). Resilience Dysregulation in Major Depressive Disorder: Focus on Glutamatergic Imbalance and Microglial Activation. *Current neuropharmacology*, 16(3), 297–307. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170630164715>
297. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. (1997). *American Journal of Psychiatry*, 154(6), 856–857. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.856>
298. Quarantini, L. C., Miranda-Scippa, Â., Nery-Fernandes, F., Andrade-Nascimento, M., Galvão-de-Almeida, A., Guimarães, J. L., Teles, C. A. S., Netto, L. R., Lira, S. B., de Oliveira, I. R., Post, R. M., Kapczinski, F., & Koenen, K. C. (2010). The impact of comorbid posttraumatic stress disorder on bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 123(1), 71–76. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.005>
299. Fernández-Rocha, M. L., García-Izquierdo, M., & Ríos-Rísquez, M. I. (2024). Psychological Resilience and Suicide Attempt in Patients With Bipolar Disorder: An Exploratory Study. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 30(1), 44–51. <https://doi.org/10.1177/10783903211050682>
300. Choi, J.-W., Cha, B., Jang, J., Park, C.-S., Kim, B.-J., Lee, C.-S., & Lee, S.-J. (2015). Resilience and impulsivity in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 170, 172–177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.056>
301. Lee, D., Cha, B., Park, C.-S., Kim, B.-J., Lee, C.-S., Lee, S.-J., Seo, J.-Y., Cho, Y. A., Ha, J. H., & Choi, J.-W. (2017). Effects of resilience on quality of life in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 207, 434–441. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.075>
302. Palagini, L., Miniati, M., Marazziti, D., Franceschini, C., Zerbinati, L., Grassi, L., Sharma, V., & Riemann, D. (2022). Insomnia symptoms are associated with impaired resilience in bipolar disorder: Potential links with early life stressors may affect mood features and suicidal risk. *Journal of affective disorders*, 299, 596–603. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.042>
303. Echezarraga A, Calvete E, González-Pinto AM, Las Hayas C. Resilience dimensions and mental health outcomes in bipolar disorder in a follow-up study. *Stress and Health*. 2018; 34: 115–126. <https://doi.org/10.1002/smi.2767>

304. Chiang, K., di Scalea, T. L., Smith, T., Spelber, D., Siegel-Ramsay, J., Nemeroff, C. B., Strakowski, S. M., & Almeida, J. (2024). The effect of resilience on bipolar mood during specialty clinic treatment. *Journal of affective disorders*, 347, 314–319.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.019>
305. Benjet, C., Bromet, E., Karam, E. G., Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Ruscio, A. M., Shahly, V., Stein, D. J., Petukhova, M., Hill, E., Alonso, J., Atwoli, L., Bunting, B., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Huang, Y., Lepine, J. P., ... Koenen, K. C. (2016). The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychological medicine*, 46(2), 327–343. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001981>
306. Johnson J, Wood AM, Gooding P, Taylor PJ, Tarrier N. Resilience to suicidality: the buffering hypothesis. *Clin Psychol Rev*. 2011 Jun;31(4):563-91. doi: 10.1016/j.cpr.2010.12.007. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21276646.
307. Ferreira M, Marques A, Gomes PV. Individual Resilience Interventions: A Systematic Review in Adult Population Samples over the Last Decade. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 16;18(14):7564. doi: 10.3390/ijerph18147564. PMID: 34300018; PMCID: PMC8307772.
308. PeConga, E. K., Gauthier, G. M., Holloway, A., Walker, R. S. W., Rosencrans, P. L., Zoellner, L. A., & Bedard-Gilligan, M. (2020). Resilience is spreading: Mental health within the COVID-19 pandemic. *Psychological trauma : theory, research, practice and policy*, 12(S1), S47–S48. <https://doi.org/10.1037/tra0000874>
309. Joyce, S., Shand, F., Tighe, J., Laurent, S. J., Bryant, R. A., & Harvey, S. B. (2018). Road to resilience: a systematic review and meta-analysis of resilience training programmes and interventions. *BMJ open*, 8(6), e017858. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017858>
310. Aikens, K. A., Astin, J., Pelletier, K. R., Levanovich, K., Baase, C. M., Park, Y. Y., & Bodnar, C. M. (2014). Mindfulness goes to work: impact of an online workplace intervention. *Journal of occupational and environmental medicine*, 56(7), 721–731.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000209>
311. McGonagle, A. K., Beatty, J. E., & Joffe, R. (2014). Coaching for workers with chronic illness: Evaluating an intervention. *Journal of Occupational Health Psychology*, 19(3), 385–398. <https://doi.org/10.1037/a0036601>

312. Loprinzi, C. E., Prasad, K., Schroeder, D. R., & Sood, A. (2011). Stress Management and Resilience Training (SMART) program to decrease stress and enhance resilience among breast cancer survivors: a pilot randomized clinical trial. *Clinical breast cancer*, 11(6), 364–368. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.06.008>
313. Petriwskyj, Andrea; Parker, Deborah; O'Dwyer, Siobhan; Moyle, Wendy; Nucifora, Nikki. Interventions to build resilience in family caregivers of people living with dementia: a comprehensive systematic review. *JBIS Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* 14(6):p 238-273, June 2016. | DOI: 10.11124/JBISRIR-2016-002555
314. Qureshi, A., Hargest, C., Swain, N., Aldabe, D., & Hale, L. (2023). Psychosocial interventions for building resilience of informal carers of people living with stroke: a systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 45(9), 1419–1432. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2063419>
315. Songprakun, W., & McCann, T. V. (2012). Effectiveness of a self-help manual on the promotion of resilience in individuals with depression in Thailand: a randomised controlled trial. *BMC psychiatry*, 12, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-12>
316. Macedo, T., Wilhelm, L., Gonçalves, R., Coutinho, E. S., Vilete, L., Figueira, I., & Ventura, P. (2014). Building resilience for future adversity: a systematic review of interventions in non-clinical samples of adults. *BMC psychiatry*, 14, 227. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0227-6>
317. Masten, A. S., Lucke, C. M., Nelson, K. M., & Stallworthy, I. C. (2021). Resilience in development and psychopathology: Multisystem perspectives. *Annual Review of Clinical Psychology*, 17, 521-549.
318. Jamie Layland, David Carrick, Matthew Lee, Keith Oldroyd, Colin Berry, Adenosine: Physiology, Pharmacology, and Clinical Applications, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 7, Issue 6, 2014, Pages 581-591, ISSN 1936-8798, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.009>
319. Shryock JC, Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am J Cardiol*. 1997 Jun 19;79(12A):2-10. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00256-7. PMID: 9223356.
320. Hao W, Li Y, Shan Q, Han T, Li W, He S, Zhu K, Li Y, Tan X, Gu J. Characterization of human S-adenosyl-homocysteine hydrolase in vitro and identification of

its potential inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017 Dec;32(1):1209-1215. doi: 10.1080/14756366.2017.1370584. PMID: 28933241; PMCID: PMC6445193.

321. Sperlágh B, Vizi ES. The role of extracellular adenosine in chemical neurotransmission in the hippocampus and Basal Ganglia: pharmacological and clinical aspects. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(8):1034-46. doi: 10.2174/156802611795347564. PMID: 21401497; PMCID: PMC3179034.

322. Catarina V. Gomes, Manuella P. Kaster, Angelo R. Tomé, Paula M. Agostinho, Rodrigo A. Cunha, Adenosine receptors and brain diseases: Neuroprotection and neurodegeneration, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 1808, Issue 5, 2011, Pages 1380-1399, ISSN 0005-2736, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.12.001>.

323. Stockwell J, Jakova E, Cayabyab FS. Adenosine A1 and A2A Receptors in the Brain= Current Research and Their Role in Neurodegeneration. *Molecules*. 2017 Apr 23;22(4):676. doi: 10.3390/molecules22040676. PMID: 28441750; PMCID: PMC6154612.

324. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:31-55. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.31. PMID: 11283304.

325. Schubert, C., Schulz, K., Träger, S., Plath, A.-L., Omriouate, A., Rosenkranz, S. C., Morellini, F., Friese, M. A., & Hirnet, D. (2022). Neuronal Adenosine A1 Receptor is Critical for Olfactory Function but Unable to Attenuate Olfactory Dysfunction in Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.912030>

326. Florian C, Vecsey CG, Halassa MM, Haydon PG, Abel T. Astrocyte-derived adenosine and A1 receptor activity contribute to sleep loss-induced deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory in mice. *J Neurosci*. 2011 May 11;31(19):6956-62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5761-10.2011. PMID: 21562257; PMCID: PMC3140051.

327. Huang ZL, Zhang Z, Qu WM. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol* 2014;119:349-71

328. Parkinson FE, Ferguson J, Zamzow CR, Xiong W. Gene expression for enzymes and transporters involved in regulating adenosine and inosine levels in rat forebrain neurons, astrocytes and C6 glioma cells. *J Neurosci Res*. 2006 Sep;84(4):801-8. doi: 10.1002/jnr.20988. PMID: 16862552.

329. Detlev Boison, Raquel B. Dias, Traci Plumb, Sofia Cristóvão-Ferreira, Ana M. Sebastião, Chapter 3 - Influence of Adenosine on Synaptic Excitability, Editor(s): David Blum, Luísa V. Lopes, Adenosine Receptors in Neurodegenerative Diseases, Academic Press, 2017, Pages 45-76, ISBN 9780128037249, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803724-9.00003-X>.
330. Andrade, G.M., Bezerra, J.R., de Souza Nascimento, T., Tavares, J., Alves, A.A. and Carmo, M.R.S.d. (2019), Effects of CF102, an Adenosine A3 Receptors Agonist, on Memory Deficits and Oxidative Stress in a Mouse Model of Streptozotocin-Induced Dementia of Alzheimer's Type. *The FASEB Journal*, 33: 806.11-806.11. https://doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.806.11
331. de Mendonça A, Costenla AR, Ribeiro JA. Persistence of the neuromodulatory effects of adenosine on synaptic transmission after long-term potentiation and long-term depression. *Brain Res.* 2002 Apr 5;932(1-2):56-60. doi: 10.1016/s0006-8993(02)02281-3. PMID: 11911861.
332. Mori A. How do adenosine A2A receptors regulate motor function? *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Nov;80 Suppl 1:S13-S20. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.025. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33349575.
333. van Calker D, Biber K, Domschke K, Serchov T. The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders. *J Neurochem.* 2019 Oct;151(1):11-27. doi: 10.1111/jnc.14841. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31361031.
334. Zhang Y, Cao H, Qiu X, Xu D, Chen Y, Barnes GN, Tu Y, Gyabaa AT, Gharbal AHAA, Peng C, Cai J, Cai X. Neuroprotective Effects of Adenosine A1 Receptor Signaling on Cognitive Impairment Induced by Chronic Intermittent Hypoxia in Mice. *Front Cell Neurosci.* 2020 Jul 9;14:202. doi: 10.3389/fncel.2020.00202. PMID: 32733207; PMCID: PMC7363980.
335. Tarja Porkka-Heiskanen, Anna V. Kalinchuk, Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis, *Sleep Medicine Reviews*, Volume 15, Issue 2, 2011, Pages 123-135, ISSN 1087-0792, <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.06.005>.
336. Gourine AV, Llaudet E, Thomas T, Dale N, Spyer KM. Adenosine release in nucleus tractus solitarius does not appear to mediate hypoxia-induced respiratory depression in rats. *J*

Physiol. 2002 Oct 1;544(Pt 1):161-70. doi: 10.1113/jphysiol.2002.024174. PMID: 12356889; PMCID: PMC2290570.

337. Garcia-Gil M, Camici M, Allegrini S, Pesi R, Tozzi MG. Metabolic Aspects of Adenosine Functions in the Brain. *Front Pharmacol*. 2021 May 14;12:672182. doi: 10.3389/fphar.2021.672182. PMID: 34054547; PMCID: PMC8160517.

338. Löffler, M., Morote-Garcia, J. C., Eltzschig, S. A., Coe, I. R., & Eltzschig, H. K. (2007). Physiological Roles of Vascular Nucleoside Transporters. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27, 1004–1013. DOI: 10.1161/ATVBAHA.106.126714

339. Holger K. Eltzschig, David S. Warner, Mark A. Warner; Adenosine: An Old Drug Newly Discovered. *Anesthesiology* 2009; 111:904–915 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b060f2>

340. Latini, S. and Pedata, F. (2001), Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *Journal of Neurochemistry*, 79: 463-484. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00607.x>

341. Geiger J. D., Parkinson F. E. and Kowaluk E. A. (1997) Regulators of endogenous adenosine levels as therapeutic agents, in *PurinerGic Approaches in Experimental Therapeutics* (Jacobson K. A. and Jarvis M. F., eds), pp. 55–84. Wiley-Liss, Inc., New York.

342. Alunni, S., Orrù, M., & Ottavi, L. (2008). A study on the inhibition of adenosine deaminase. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 23(2), 182–189. <https://doi.org/10.1080/14756360701475233>

343. Yury Kaminsky, Elena Kosenko, AMP deaminase and adenosine deaminase activities in liver and brain regions in acute ammonia intoxication and subacute toxic hepatitis, *Brain Research*, Volume 1311, 2010, Pages 175-181, ISSN 0006-8993, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.073>.

344. Moreno, E., Canet, J., Gracia, E., Lluís, C., Mallol, J., Canela, E. I., Cortés, A., & Casadó, V. (2018). Molecular Evidence of Adenosine Deaminase Linking Adenosine A2A Receptor and CD26 Proteins. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00106>

345. Ruiz MA, Escriche M, Lluís C, Franco R, Martín M, Andrés A, Ros M. Adenosine A(1) receptor in cultured neurons from rat cerebral cortex: colocalization with adenosine deaminase. *J Neurochem*. 2000 Aug;75(2):656-64. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0750656.x. PMID: 10899940.
346. Thompson LF, Seegmiller JE. Adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency disease. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1980;51:167-210. doi: 10.1002/9780470122969.ch4. PMID: 6255772.
347. Zhulai G, Oleinik E, Shibaev M, Ignatev K. Adenosine-Metabolizing Enzymes, Adenosine Kinase and Adenosine Deaminase, in *Cancer. Biomolecules*. 2022 Mar 8;12(3):418. doi: 10.3390/biom12030418. PMID: 35327609; PMCID: PMC8946555.
348. Bowers SM, Gibson KM, Cabral DA, Brown KL. Adenosine deaminase 2 activity negatively correlates with age during childhood. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Jul 10;18(1):54. doi: 10.1186/s12969-020-00446-5. PMID: 32650798; PMCID: PMC7350767.
349. Sauer, A. V., Brigida, I., Carriglio, N., & Aiuti, A. (2012). Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Frontiers in Immunology*, 3(AUG). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00265>
350. Ángel Chamorro, Anna M Planas, Dolors Soy Muner, Ramon Deulofeu, Uric acid administration for neuroprotection in patients with acute brain ischemia, *Medical Hypotheses*, Volume 62, Issue 2, 2004, Pages 173-176, ISSN 0306-9877, [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00324-4](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00324-4).
351. Estiverne, C., Mandal, A. K., & Mount, D. B. (2020). Molecular Pathophysiology of Uric Acid Homeostasis. In *Seminars in Nephrology* (Vol. 40, Issue 6, pp. 535–549). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.12.006>
352. De Giorgi A, Fabbian F, Pala M, Tiseo R, Parisi C, Misurati E, Manfredini R. Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple". *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Feb;19(4):640-6. PMID: 25753882.
353. George C, Leslie SW, Minter DA. Hyperuricemia. [Updated 2023 Oct 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>

354. Choi, H.K., Liu, S. and Curhan, G. (2005), Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism*, 52: 283-289.
<https://doi.org/10.1002/art.20761>
355. Otani N, Ouchi M, Misawa K, Hisatome I, Anzai N. Hypouricemia and Urate Transporters. *Biomedicines*. 2022 Mar 11;10(3):652. doi: 10.3390/biomedicines10030652. PMID: 35327453; PMCID: PMC8945357.
356. Uemura, Y., Miller, J. M., Matson, W. R., & Beal, M. F. (1991). Neurochemical analysis of focal ischemia in rats. *Stroke*, 22(12), 1548-1553.
357. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 Nov;78(11):6858-62. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858. PMID: 6947260; PMCID: PMC349151.
358. Bonifacio Álvarez-Lario, Jesús Macarrón-Vicente, Uric acid and evolution, *Rheumatology*, Volume 49, Issue 11, November 2010, Pages 2010–2015,
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq204>
359. Sánchez-Lozada LG, Lanaspa MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, Nakagawa T, Yu MA, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121(3-4):e71-8. doi: 10.1159/000345509. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23235493; PMCID: PMC3656428.
360. Johnson, R. J., Kang, D.-H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., Tuttle, K. R., Rodriguez-Iturbe, B., Herrera-Acosta, J., & Mazzali, M. (2003). Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*, 41(6), 1183–1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>
361. Goldstein HS, Manowitz P. Relation between serum uric acid and blood pressure in adolescents. *Ann Hum Biol*. 1993 Sep-Oct;20(5):423-31. doi: 10.1080/03014469300002832. PMID: 8215227.
362. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in

metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1991-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0. Epub 2003 Apr 21. PMID: 12707250.

363. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1951-6. doi: 10.1161/01.STR.0000081983.34771.D2. Epub 2003 Jul 3. PMID: 12843346.

364. King C, Lanaspá MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib Nephrol*. 2018;192:88-102. doi: 10.1159/000484283. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29393133.

365. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, Maruyama S, Wada T, Terada Y, Yamagata K, Narita I, Yanagita M, Sugiyama H, Shigematsu T, Ito T, Tamura K, Isaka Y, Okada H, Tsuruya K, Yokoyama H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Kashihara N. Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan= A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One*. 2020 Oct 15;15(10):e0240402. doi: 10.1371/journal.pone.0240402. PMID: 33057377; PMCID: PMC7561156.

366. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, Takir M, Kostek O, Ozkok A, Basci S, Sumnu A, Ozturk S, Sipahioglu M, Turkmen A, Voroneanu L, Covic A, Kanbay M. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):673-8. doi: 10.1007/s11255-015-0939-7. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25761742.

367. Mandal, A. K., & Mount, D. B. (2015). The Molecular Physiology of Uric Acid Homeostasis. *Annual Review of Physiology*, 77(1), 323–345. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170343>

368. Hall, B., George, J. G., & Allen, S. P. (2022). Adenosine deaminase, not immune to a mechanistic rethink in central nervous system disorders? In *Histology and Histopathology* (Vol. 37, Issue 3, pp. 189–212). *Histology and Histopathology*. <https://doi.org/10.14670/HH-18-404>

369. Cunha, R. A. (2001). Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors.

Neurochemistry International, 38(2), 107–125. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00034-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00034-6)

370. Deckert J, Gleiter CH. Adenosine--an endogenous neuroprotective metabolite and neuromodulator. *J Neural Transm Suppl.* 1994;43:23-31. PMID: 7884404.

371. Chang, CP., Wu, KC., Lin, CY. et al. Emerging roles of dysregulated adenosine homeostasis in brain disorders with a specific focus on neurodegenerative diseases. *J Biomed Sci* 28, 70 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00766-y>

372. Hashikawa, T., Hooker, S.W., Maj, J.G., Knott-Craig, C.J., Takedachi, M., Murakami, S. and Thompson, L.F. (2004), Regulation of adenosine receptor engagement by ecto-adenosine deaminase. *The FASEB Journal*, 18: 131-133. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0011fje>

373. Fields, R., Burnstock, G. Purinergic signalling in neuron–glia interactions. *Nat Rev Neurosci* 7, 423–436 (2006). <https://doi.org/10.1038/nrn1928>

374. Gomes, C. v, Kaster, M. P., Tomé, A. R., Agostinho, P. M., & Cunha, R. A. (2011). Adenosine receptors and brain diseases: Neuroprotection and neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1808(5), 1380–1399. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.12.001>

375. Winn, H. R., Rubio, R., & Berne, R. M. (1981). Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 241(2), H235-H242.

376. Van Belle, H. E. R. M. A. N., Goossens, F. R. A. N. S., & Wynants, J. (1987). Formation and release of purine catabolites during hypoperfusion, anoxia, and ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 252(5), H886-H893.

377. Morimoto, C., & Schlossman, S. F. (1998). The structure and function of CD26 in the T-cell immune response. *Immunological reviews*, 161(1), 55-70.

378. Nofech-Mozes, Y., Blaser, S. I., Kobayashi, J., Grunebaum, E., & Roifman, C. M. (2007). Neurologic abnormalities in patients with adenosine deaminase deficiency. *Pediatric neurology*, 37(3), 218–221. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.011>

379. Rogers, M. H., Lwin, R., Fairbanks, L., Gerritsen, B., & Gaspar, H. B. (2001). Cognitive and behavioral abnormalities in adenosine deaminase deficient severe combined

immunodeficiency. *The Journal of pediatrics*, 139(1), 44–50.

<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.115023>

380. Sasidharan, A., Kumar, S., John, J. P., Philip, M., Subramanian, S., Jain, S., & Kutty, B. M. (2017). Elevated serum adenosine deaminase levels in neuroleptic-naïve patients with recent-onset schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, 29, 13–15.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.034>

381.

382. Wiprich, M. T., & Bonan, C. D. (2021). Purinergic Signaling in the Pathophysiology and Treatment of Huntington's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 15, 657338.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.657338>

383. Hagberg, H., Andersson, P., Lacarewicz, J., Jacobson, I., Butcher, S., & Sandberg, M. (1987). Extracellular adenosine, inosine, hypoxanthine, and xanthine in relation to tissue nucleotides and purines in rat striatum during transient ischemia. *Journal of neurochemistry*, 49(1), 227–231. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb03419.x>

384. Phillis JW, O'Regan MH, Walter GA. Effects of Deoxycoformycin on Adenosine, Inosine, Hypoxanthine, Xanthine, and Uric Acid Release from the Hypoxemic Rat Cerebral Cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1988;8(5):733-741.

doi:10.1038/jcbfm.1988.121

385. Guo, M., & Li, T. (2022). Adenosine Dysfunction in Epilepsy and Associated Comorbidities. *Current drug targets*, 23(4), 344–357.

<https://doi.org/10.2174/1389450122666210928145258>

386. Dupere, JR, Dale, TJ, Starkey, SJ ve Xie, X. (1999). Antikonvülsan BW534U87, adenosine bağımlı bir mekanizma ve voltaj kapılı Na + kanallarının inhibisyonu yoluyla sıçan hipokampal dilimlerdeki epileptiform aktiviteyi baskılar. *İngiliz farmakoloji dergisi* , 128 (5), 1011-1020.

387. Siebel, A. M., Piato, A. L., Schaefer, I. C., Nery, L. R., Bogo, M. R., & Bonan, C. D. (2013). Antiepileptic drugs prevent changes in adenosine deamination during acute seizure episodes in adult zebrafish. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 104, 20–26.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.021>

388. Chiba, S., Kashiwagi, M., Kobayashi, N., Saito, M., & Matsumoto, H. (1993). Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology, 33(1), 86–88.
389. Zhao, Y., Liu, X. & Yang, G. Adenosinergic Pathway in Parkinson's Disease: Recent Advances and Therapeutic Perspective. Mol Neurobiol 60, 3054–3070 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03257-3>
390. Huang, W., Xu, Y., Zhang, Y., Zhang, P., Zhang, Q., Zhang, Z., & Xu, F. (2019). Metabolomics-driven identification of adenosine deaminase as therapeutic target in a mouse model of Parkinson's disease. Journal of Neurochemistry, 150(3), 282-295.
391. Lara, D. R., Dall'Igna, O. P., Ghisolfi, E. S., & Brunstein, M. G. (2006). Involvement of adenosine in the neurobiology of schizophrenia and its therapeutic implications. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 30(4), 617-629.
392. Brunstein, M. G., Silveira, E. M., Jr, Chaves, L. S., Machado, H., Schenkel, O., Belmonte-de-Abreu, P., Souza, D. O., & Lara, D. R. (2007). Increased serum adenosine deaminase activity in schizophrenic receiving antipsychotic treatment. Neuroscience letters, 414(1), 61–64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.071>
393. Ghaleiha, A., Honarbakhsh, N., Boroumand, M. A., Jafarinia, M., Tabrizi, M., Rezaei, F., ... & Akhondzadeh, S. (2011). Correlation of adenosinergic activity with superior efficacy of clozapine for treatment of chronic schizophrenia: a double blind randomised trial. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 26(2), 120-124.
394. O'Donovan, S. M., Sullivan, C., Koene, R., Devine, E., Hasselfeld, K., Moody, C. L., & McCullumsmith, R. E. (2018). Cell-subtype-specific changes in adenosine pathways in schizophrenia. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 43(8), 1667–1674. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0028-6>
395. Kiliçgün, H., Erşan, E. E., Bakir, S., Erşan, S., Koç, D., Demirpençe, Ö., & Doğan, K. (2016). Şizofreni hastalarında ksantin oksidaz, adenosin deaminaz ve E vitamini düzeyleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 17(6), 476–481. <https://doi.org/10.5455/apd.214492>
396. Chung, K. H., Huang, C. C., & Lin, H. C. (2010). Increased risk of gout among patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. Psychiatry research, 180(2-3), 147-150.

397. Machado-Vieira, R., Lara, D. R., Souza, D. O., & Kapczinski, F. (2002). Purinergic dysfunction in mania: an integrative model. *Medical Hypotheses*, 58(4), 297–304.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1543>
398. Machado-Vieira, Rodrigo MD, PhD. Purinergic System in the Treatment of Bipolar Disorder: Uric Acid Levels as a Screening Test in Mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32(5):p 735-736, October 2012. | DOI: 10.1097/JCP.0b013e318268391d
399. Chatterjee, S. S., Ghosal, S., Mitra, S., Mallik, N., & Ghosal, M. K. (2018). Serum uric acid levels in first episode mania, effect on clinical presentation and treatment response: Data from a case control study. *Asian Journal of Psychiatry*, 35, 15–17.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.04.030>
400. Salvatore, G., Viale, C. I., Luckenbaugh, D. A., Zanatto, V. C., Portela, L. V., Souza, D. O., Zarate, C. A., Jr, & Machado-Vieira, R. (2010). Increased uric acid levels in drug-naïve subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(6), 819–821.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.027>
401. De Berardis, D., Conti, C. M., Campanella, D., Carano, A., Di Giuseppe, B., Valchera, A., Tancredi, L., Serroni, N., Pizzorno, A. M., Fulcheri, M., Gambi, F., Sepede, G., Moschetta, F. S., Salerno, R. M., & Ferro, F. M. (2008). Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 22(3), 195–200.
402. Gubert, C., Jacintho Moritz, C. E., Vasconcelos-Moreno, M. P., Quadros Dos Santos, B. T. M., Sartori, J., Fijtman, A., Kauer-Sant'Anna, M., Kapczinski, F., Battastini, A. M. O., & Magalhães, P. V. D. S. (2016). Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry research*, 246, 421–426.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.007>
403. Gonçalves, M.C.B., Corrêa-Velloso, J., Naaldijk, Y. et al. Purinergic modulation of pathways associated to suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 25, 514–516 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0088-3>

404. Malewska-Kasprzak, M., Permoda, A., & Rybakowski, J. K. (2022). Dysfunction of the Purinergic System in Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology*, 81(4), 265–270. <https://doi.org/10.1159/000520146>
405. Fedorova, I. M., Jacobson, M. A., Basile, A., & Jacobson, K. A. (2003). Behavioral characterization of mice lacking the A3 adenosine receptor: sensitivity to hypoxic neurodegeneration. *Cellular and molecular neurobiology*, 23(3), 431–447. <https://doi.org/10.1023/a:1023601007518>
406. Kaster, M. P., Rosa, A. O., Rosso, M. M., Goulart, E. C., Santos, A. R., & Rodrigues, A. L. S. (2004). Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. *Neuroscience letters*, 355(1-2), 21-24.
407. Crema, L. M., Pettenuzzo, L. F., Schlabitz, M., Diehl, L., Hoppe, J., Mestriner, R., ... & Vendite, D. (2013). The effect of unpredictable chronic mild stress on depressive-like behavior and on hippocampal A1 and striatal A2A adenosine receptors. *Physiology & behavior*, 109, 1-7.
408. Elmenhorst, D., Basheer, R., McCarley, R. W., & Bauer, A. (2009). Sleep deprivation increases A(1) adenosine receptor density in the rat brain. *Brain research*, 1258, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.056>
409. Elmenhorst, D., Meyer, P. T., Winz, O. H., Matusch, A., Ermert, J., Coenen, H. H., Basheer, R., Haas, H. L., Zilles, K., & Bauer, A. (2007). Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor binding in the human brain= a positron emission tomography study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2410–2415. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5066-06.2007>
410. Gonçalves, M. C. B., Glaser, T., Oliveira, S. L. B. de, & Ulrich, H. (2020). Adenosinergic-Dopaminergic Signaling in Mood Disorders: A Mini-Review. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*, 10(3), 94–103. <https://doi.org/10.1089/caff.2020.0009>
411. Evans, M. C., Swan, J. H., & Meldrum, B. S. (1987). An adenosine analogue, 2-chloroadenosine, protects against long term development of ischaemic cell loss in the rat

hippocampus. *Neuroscience Letters*, 83(3), 287–292.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90101-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90101-7)

412. Plamondon H, Blondeau N, Heurteaux C, Lazdunski M. Mutually Protective Actions of Kainic Acid Epileptic Preconditioning and Sublethal Global Ischemia on Hippocampal Neuronal Death: Involvement of Adenosine A1 Receptors and KATP Channels. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1999;19(12):1296-1308. doi:10.1097/00004647-199912000-00002

413. Serchov, T., Schwarz, I., Theiss, A., Sun, L., Holz, A., Döbrösy, M. D., Schwarz, M. K., Normann, C., Biber, K., & van Calker, D. (2020). Enhanced adenosine A1 receptor and Homer1a expression in hippocampus modulates the resilience to stress-induced depression-like behavior. *Neuropharmacology*, 162, 107834.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107834>

414. Clasadonte, J., McIver, S. R., Schmitt, L. I., Halassa, M. M., & Haydon, P. G. (2014). Chronic sleep restriction disrupts sleep homeostasis and behavioral sensitivity to alcohol by reducing the extracellular accumulation of adenosine. *Journal of neuroscience*, 34(5), 1879-1891.

415. HAMILTON M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>

416. Romera, I., Pérez, V., Menchón, J. M., Polavieja, P., & Gilaberte, I. (2011). Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. *Psychiatry research*, 186(1), 133–137.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.023>

417. Akdemir, A., Türkçapar, M. H., Örsel, S. D., Demirergi, N., Dag, I., & Özbay, M. H. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive Psychiatry*, 42(2), 161–165.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1053/comp.2001.19756>

418. Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>

419. Kara Özer, S., Demir, B., Tuğal, Ö., Kabakçı, E., Kâzm YAZICI, M., Doç, Y., görev, A., Psikolog, K., Ü Tp Fak, H., & B D, P. A. (n.d.). Montgomery-Åsberg Depresyon

Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 12(3):185-194.

420. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(5), 429–435. doi:10.1192/bjp.133.5.429

421. Oral, E. T., YALÇIN, F., & Erten, E. (2001). Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği.

422. Aydemir, Ö., Eren, İ., Savaş, H., Kalkan-Oğuzhanoglu, N., Koçal, N., Devrimci-Özgüven, H., ... Vahip, S. (2007). Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeğinin geliştirilmesi, güvenilirlik ve geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18(4), 344-352.

423. Beck, A. T., Brown, G. K., & Steer, R. A. (1997). Psychometric characteristics of the Scale for Suicide Ideation with psychiatric outpatients. *Behaviour Research and Therapy*, 35(11), 1039–1046. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)00073-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)00073-9)

424. Özcelik H., Özdel K., Doğan Bulut S., Örsel S.(2015). The reliability and validity of the Turkish Version of the Beck Scale for Suicide Ideation (Turkish BSSI). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 25(2), 141 – 150. <https://doi.org/10.5455/bcp.20141214105009>

425. Esfahani, M., Hashemi, Y., & Alavi, K. (2015). Psychometric assessment of Beck scale for suicidal ideation (BSSI) in general population in Tehran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 29, 268.

426. Reineck MA, Franklin-Scott RL. Assessment of Suicide: Beck’s scales for assessing mood and suicidality. In= Yutif RI, Lester D (eds.) *Assessment, Treatment, and Prevention of Suicidal Behavior*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Hersey; 2005.

427. Spinella M. (2007). Normative data and a short form of the Barratt Impulsiveness Scale. *The International journal of neuroscience*, 117(3), 359–368. <https://doi.org/10.1080/00207450600588881>

428. Patton, J., Stanford, M., & Barratt, E. (1995). Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 51: 768-774. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768–774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:63.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:63.0.CO;2-1)

429. Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Psychometric properties of the Turkish version of the Barratt impulsiveness scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008; 18:251-258
430. Tamam, L., Güleç, H., & Karataş, G. (2013). [Short Form of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11-SF) Turkish Adaptation Study]. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 50, 130–134.
<https://doi.org/10.4274/npa.y6296>
431. Friborg, O., Hjemdal, O., Rosenvinge, J. H., & Martinussen, M. (1996). A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? In *International Journal of Methods in Psychiatric Research* (Vol. 12, Issue 2).
432. O'Donnell, L., Helmuth, M., Williams, S., McInnis, M. G., & Ryan, K. A. (2023). Predictors of employment status and stability in bipolar disorder: Findings from an 8-year longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 321, 1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.095>
433. Lu, S. J., Liou, T. H., Lee, M. B., Yen, C. F., Chen, Y. L., Escorpizo, R., & Pan, A. W. (2022). Predictors of Employment Status for Persons with Bipolar Disorder. *International journal of environmental research and public health*, 19(6), 3512.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19063512>
434. Kroon JS , Wohlfarth TD , Dieleman J , Sutterland AL , Storosum JG , Denys D , de Haan L , Sturkenboom MCJM. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 2013; 15: 306–313.
435. Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and Familial Risk Factors for Bipolar Affective Disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1209–1215. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1209
436. Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2006). Urbanicity during upbringing and bipolar affective disorders in Denmark. *Bipolar disorders*, 8(3), 242–247.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00307.x>
437. Robinson N, Ploner A, Leone M, Lichtenstein P, Kendler KS, Bergen SE. Environmental risk factors for schizophrenia and bipolar disorder from childhood to diagnosis: a Swedish nested case–control study. *Psychological Medicine*. Published online 2024;1-10. doi:10.1017/S0033291724000266

438. Kaymaz, N., Krabbendam, L., de Graaf, R. et al. Evidence that the urban environment specifically impacts on the psychotic but not the affective dimension of bipolar disorder. *Soc Psychiat Epidemiol* 41, 679–685 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0086-7>
439. STENSTEDT A. (1952). A study in manic-depressive psychosis; clinical, social and genetic investigations. *Acta psychiatrica et neurologica Scandinavica*, 28(79), 1–111.
440. Kessler, R. C., Walters, E. E., & Forthofer, M. S. (1998). The social consequences of psychiatric disorders, III: probability of marital stability. *American Journal of Psychiatry*, 155(8), 1092-1096.
441. Muke, Shital S.; Ghanawat, Girish M.; Chaudhury, Suprakash1.; Mishra, Sujit K.; Verma, A. N.; Singh, Amool R.. Marital adjustment of patients with substance dependence, schizophrenia and bipolar affective disorder. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University* 7(2):p 133-138, Mar–Apr 2014. | DOI: 10.4103/0975-2870.126316
442. Lieberman, D. Z., Massey, S. H., & Goodwin, F. K. (2010). The role of gender in single vs married individuals with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 51(4), 380–385. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.10.004>
443. Erin K Moran, Madelyn Shapiro, Adam J Culbreth, Subigya Nepal, Dror Ben-Zeev, Andrew Campbell, Deanna M Barch, Loneliness in the Daily Lives of People With Mood and Psychotic Disorders, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 50, Issue 3, May 2024, Pages 557–566, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae022>
444. Johnson, S. L., Winett, C. A., Meyer, B., Greenhouse, W. J., & Miller, I. (1999). Social support and the course of bipolar disorder. *Journal of Abnormal psychology*, 108(4), 558.
445. Cohen, A. N., Hammen, C., Henry, R. M., & Daley, S. E. (2004). Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 82(1), 143-147.
446. Pike, C. K., Burdick, K. E., Millett, C., & Lipschitz, J. M. (2024). Perceived loneliness and social support in bipolar disorder: relation to suicidal ideation and attempts. *International journal of bipolar disorders*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40345-024-00329-8>

447. Gonzalez-Pinto, A., Gutierrez, M., Ezcurra, J., Aizpuru, F., Mosquera, F., Lopez, P., & de Leon, J. (1998). Tobacco smoking and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 59(5), 225–228. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0503>
448. Diaz, F.J., James, D., Botts, S., Maw, L., Susce, M.T. and De Leon, J. (2009), Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disorders*, 11: 154-165. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00664.x>
449. Thomson, D., Berk, M., Dodd, S., Rapado-Castro, M., Quirk, S. E., Ellegaard, P. K., Berk, L., & Dean, O. M. (2015). Tobacco use in bipolar disorder. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.1>
450. Brady, K. T., & Sonne, S. C. (1995). The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 56 Suppl 3, 19–24.
451. Cerullo, M. A., & Strakowski, S. M. (2007). The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*, 2, 29. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-2-29>
452. Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1654–1662. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
453. O'Connell, K. S., & Coombes, B. J. (2021). Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychological medicine*, 51(13), 2156–2167. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001252>
454. Choo, C. C., Harris, K. M., Chew, P. K. H., & Ho, R. C. (2019). Clinical assessment of suicide risk and suicide attempters' self-reported suicide intent: A cross sectional study. *PloS one*, 14(7), e0217613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217613>
455. Friedberg, A., & Malefakis, D. (2022). Resilience, trauma, and coping. *Psychodynamic psychiatry*, 50(2), 382-409.
456. Nitzburg, G. C., Russo, M., Cuesta-Diaz, A., Ospina, L., Shanahan, M., Perez-Rodriguez, M., McGrath, M., & Burdick, K. E. (2016). Coping strategies and real-world functioning in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 198, 185–188. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.028>

457. Santana, R. P., Kerr-Gaffney, J., Ancane, A., & Young, A. H. (2022). Impulsivity in Bipolar Disorder: State or Trait?. *Brain sciences*, 12(10), 1351.
<https://doi.org/10.3390/brainsci12101351>
458. Alan C. Swann, Jennifer C. Anderson, Donald M. Dougherty, F. Gerard Moeller, Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder, *Psychiatry Research*, Volume 101, Issue 2, 2001, Pages 195-197, ISSN 0165-1781, [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00249-3](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00249-3).
459. Lewis, M., Scott, J., & Frangou, S. (2009). Impulsivity, personality and bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(7), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.03.004>
460. Xenia Gonda, Maurizio Pompili, Gianluca Serafini, Franco Montebovi, Sandra Campi, Peter Dome, Timea Duleba, Paolo Girardi, Zoltan Rihmer, Suicidal behavior in bipolar disorder: Epidemiology, characteristics and major risk factors, *Journal of Affective Disorders*, Volume 143, Issues 1–3, 2012, Pages 16-26, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.041>.
461. Favale, D., Nacci, M., Bellomo, A., Torales, J., Castaldelli-Maia, J. M., & Ventriglio, A. (2023). Hope and resilience among patients affected by unipolar and bipolar depression. *The International journal of social psychiatry*, 69(4), 967–975.
<https://doi.org/10.1177/00207640221147166>
462. Slama, F., Bellivier, F., Henry, C., Rousseva, A., Etain, B., Rouillon, F., & Leboyer, M. (2004). Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(8), 1035-1039.
463. 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;260:385–91.
464. Swann, A. C., Dougherty, D. M., Pazzaglia, P. J., Pham, M., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2005). Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1680-1687.

465. Rosa, A. R., Franco, C., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Salamero, M., Valenti, M., Tabarés-Seisdedos, R., González-Pinto, A., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2008). Functional impairment and previous suicide attempts in bipolar disorder. *Acta neuropsychiatrica*, 20(6), 300–306. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2008.00339.x>
466. Friborg, O., Hjemdal, O., Rosenvinge, J. H., & Martinussen, M. (1996). A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? In *International Journal of Methods in Psychiatric Research* (Vol. 12, Issue 2).
467. Hyde, J. S. (2005). The gender similarities hypothesis. *American Psychologist*, 60(6), 581–592. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.60.6.581>
468. Schmit, A., Schurr, T., Frajo-Apor, B., Pardeller, S., Plattner, B., Tutzer, F., Conca, A., Fronthaler, M., Haring, C., Holzner, B., Huber, M., Marksteiner, J., Miller, C., Perwanger, V., Pycha, R., Schmidt, M., Sperner-Unterweger, B., & Hofer, A. (2024). Long-term impact of resilience and extraversion on psychological distress during the COVID-19 pandemic: a longitudinal investigation among individuals with and without mental health disorders. In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1304491>
469. Şahin, S., & Hepsöğütlü, Z. B. (2018). Psychological Resilience and Coping Strategies of High School Students Based on Certain Variables. *Eğitim Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 8(2), 49-64.
470. Yalcin-Siedentopf, N., Pichler, T., Welte, A. S., Hoertnagl, C. M., Klasen, C. C., Kemmler, G., Siedentopf, C. M., & Hofer, A. (2021). Sex matters: stress perception and the relevance of resilience and perceived social support in emerging adults. *Archives of women's mental health*, 24(3), 403–411. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01076-2>
471. Lowe SR, Hennein R, Feingold JH, et al. Are women less psychologically resilient than men? background stressors underlying gender differences in reports of stress-related psychological sequelae. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(1):21br14098.
- 472.
473. Jishan Wei, Yusha Gong, Ximin Wang, JunXin Shi, Huisi Ding, Minli Zhang, Chun Kang, Yizhen Yu, Sichao Wang, Ning Shao, Lecheng Chen, Juan Han, Gender differences in the relationships between different types of childhood trauma and resilience on depressive

symptoms among Chinese adolescents, *Preventive Medicine*, Volume 148, 2021, 106523, ISSN 0091-7435, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106523>.

474. Luthar SS, Cicchetti D. The construct of resilience: implications for interventions and social policies. *Dev Psychopathol.* 2000 Autumn;12(4):857-85. doi: 10.1017/s0954579400004156. PMID: 11202047; PMCID: PMC1903337.

475. Bhuiyan, N., Puzia, M., Stecher, C., & Huberty, J. (2021). Associations Between Rural or Urban Status, Health Outcomes and Behaviors, and COVID-19 Perceptions Among Meditation App Users: Longitudinal Survey Study. *JMIR mHealth and uHealth*, 9(5), e26037. <https://doi.org/10.2196/26037>

476. Donghui Dai, Wen Dong, Yaowu Wang, Shennan Liu, Jingyuan Zhang, Exploring the relationship between urban residents' emotional changes and built environment before and during the COVID-19 pandemic from the perspective of resilience, *Cities*, Volume 141, 2023, 104510, ISSN 0264-2751, <https://doi.org/10.1016/j.cities.2023.104510>.

477. Liang Ma, Runing Ye, Dick Ettema, Dea van Lierop, Role of the neighborhood environment in psychological resilience, *Landscape and Urban Planning*, Volume 235, 2023, 104761, ISSN 0169-2046, <https://doi.org/10.1016/j.landurbplan.2023.104761>.

478. Braun-Lewensohn, O., Sagy, S. Community Resilience and Sense of Coherence as Protective Factors in Explaining Stress Reactions: Comparing Cities and Rural Communities During Missiles Attacks. *Community Ment Health J* 50, 229–234 (2014). <https://doi.org/10.1007/s10597-013-9623-5>

479. Stanton, M. E., Patterson, J. M., & Levine, S. (1985). Social influences on conditioned cortisol secretion in the squirrel monkey. *Psychoneuroendocrinology*, 10(2), 125-134.

480. Shively, C. A., Clarkson, T. B., & Kaplan, J. R. (1989). Social deprivation and coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis*, 77(1), 69-76.

481. Hawkey, L. C., & Cacioppo, J. T. (2010). Loneliness matters: A theoretical and empirical review of consequences and mechanisms. *Annals of behavioral medicine*, 40(2), 218-227.

482. Jakobsen, I. S., Madsen, L. M. R., Mau, M., Hjemdal, O., & Friborg, O. (2020). The relationship between resilience and loneliness elucidated by a Danish version of the resilience scale for adults. *BMC psychology*, 8(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00493-3>
483. Ang, S. Y., Uthaman, T., Ayre, T. C., Mordiffi, S. Z., Ang, E., & Lopez, V. (2018). Association between demographics and resilience—a cross-sectional study among nurses in Singapore. *International Nursing Review*, 65(3), 459-466.
484. Marwaha, S., Durrani, A., & Singh, S. (2013). Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 179–193. <https://doi.org/10.1111/acps.12087>
485. Chang, H. C., Huang, K. C., Chiu, W. C., Huang, K. C., Tang, C. H., & Su, K. P. (2016). Change in employment status in bipolar disorder: a longitudinal study using national claims data. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(4), e429–e435. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09576>
486. Berthung, E., Gutacker, N., Friborg, O., Abelsen, B., & Olsen, J. A. (2021). Who keeps on working? The importance of resilience for labour market participation. *PloS one*, 16(10), e0258444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258444>
487. Shatté, A., Perlman, A., Smith, B., & Lynch, W. D. (2017). The Positive Effect of Resilience on Stress and Business Outcomes in Difficult Work Environments. *Journal of occupational and environmental medicine*, 59(2), 135–140. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000914>
488. Schetter, C. D., & Dolbier, C. (2011). Resilience in the Context of Chronic Stress and Health in Adults. *Social and personality psychology compass*, 5(9), 634–652. <https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2011.00379.x>
489. Mariotti A. (2015). The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future science OA*, 1(3), FSO23. <https://doi.org/10.4155/fso.15.21>
490. Mendes-Sousa, M. M., Perrone, M. B., de Melo, R. B., Ribeiro, M. V. V., Chao, Q., Torres, C., Sanchez, Z. M., Surkan, P. J., Martins, S. S., Fidalgo, T. M., & Caetano, S. C. (2023). The Impact of Family Stress and Resilience on Child Development: a scope review. In *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. EDITORA SCIENTIFIC. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2022-0556>

491. Perich, T., & Andriessen, K. (2024). The impact of family history of mental illness on mental health help seeking in university students. *Journal of mental health* (Abingdon, England), 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09638237.2024.2361235>
492. Kolsi, S., Charfi, N., Gassara, I., Feki, R., Omri, S., Smaoui, N., Zouari, L., Benthabet, J., Maalej, M., & Maalej, M. (2023). Perceived stress and resilience in family caregivers of patients with mental illness : relationship and correlates. *European Psychiatry*, 66(Suppl 1), S1086. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2307>
493. Alim, T. N., Lawson, W. B., Feder, A., Iacoviello, B. M., Saxena, S., Bailey, C. R., Greene, A. M., & Neumeister, A. (2012). Resilience to meet the challenge of addiction: psychobiology and clinical considerations. *Alcohol research : current reviews*, 34(4), 506–515.
494. Keyes, K. M., Hatzenbuehler, M. L., & Hasin, D. S. (2011). Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: the epidemiologic evidence for four main types of stressors. *Psychopharmacology*, 218, 1-17.
495. Heffner, J. L., Strawn, J. R., DelBello, M. P., Strakowski, S. M., & Anthenelli, R. M. (2011). The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar disorders*, 13(5-6), 439–453. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00943.x>
496. Tsourtos, G., Ward, P. R., Muller, R., Lawn, S., Winefield, A. H., Hersh, D., & Coveney, J. (2011). The importance of resilience and stress to maintaining smoking abstinence and cessation: a qualitative study in Australia with people diagnosed with depression. *Health & social care in the community*, 19(3), 299–306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2524.2010.00973.x>
497. Wang, Y., Chen, X., Gong, J., & Yan, Y. (2016). Relationships Between Stress, Negative Emotions, Resilience, and Smoking: Testing a Moderated Mediation Model. *Substance use & misuse*, 51(4), 427–438. <https://doi.org/10.3109/10826084.2015.1110176>
498. Bromet, E. J., Finch, S. J., Carlson, G. A., Fochtmann, L., Mojtabai, R., Craig, T. J., Kang, S., & Ye, Q. (2005). Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 40(2), 106–113. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0864-7>

499. Perugi, G., Medda, P., Toni, C., Mariani, M. G., Socci, C., & Mauri, M. (2017). The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Current neuropsychopharmacology*, 15(3), 359–371. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>
500. Chan, M. K., Chew, Q. H., & Sim, K. (2023). Resilience in Bipolar Disorder and Interrelationships With Psychopathology, Clinical Features, Psychosocial Functioning, and Mediational Roles: A Systematic Review. *The Journal of clinical psychiatry*, 84(2), 22r14431. <https://doi.org/10.4088/JCP.22r14431>
501. Ulibarri-Ochoa, A., Macía, P., Ruiz-de-Alegría, B., García-Vivar, C., & Iraurgi, I. (2024). The role of resilience and coping strategies as predictors of well-being in breast cancer patients. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*, 71, 102620. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2024.102620>
502. Fletcher, K., Parker, G. B., & Manicavasagar, V. (2013). Coping profiles in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 54(8), 1177–1184. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.05.011>
503. Chan, M. K., Chew, Q. H., & Sim, K. (2023). Resilience in Bipolar Disorder and Interrelationships With Psychopathology, Clinical Features, Psychosocial Functioning, and Mediational Roles: A Systematic Review. *The Journal of clinical psychiatry*, 84(2), 22r14431. <https://doi.org/10.4088/JCP.22r14431>
504. Datta, A., & Chetia, D. (2023). Resilience and its relationship with disability in persons with bipolar disorder and schizophrenia: A comparative study. *Indian journal of psychiatry*, 65(3), 361–367. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_238_22
505. Shrivastava, A., De Sousa, A., Sonavane, S., & Shah, N. (2016). Resilience improves neurocognition and treatment outcomes in schizophrenia: a hypothesis. *Open Journal of Psychiatry*, 6(2), 173-187.
506. Fletcher, K., Parker, G., & Manicavasagar, V. (2014). The role of psychological factors in bipolar disorder: prospective relationships between cognitive style, coping style and symptom expression. *Acta neuropsychiatrica*, 26(2), 81-95.
507. Paans, N. P. G., Dols, A., Comijs, H. C., Stek, M. L., & Schouws, S. N. T. M. (2018). Associations between cognitive functioning, mood symptoms and coping styles in older age

bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 235, 357–361.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.052>

508. Hett, D., Etain, B., & Marwaha, S. (2022). Childhood trauma in bipolar disorder: new targets for future interventions. *BJPsych open*, 8(4), e130.

<https://doi.org/10.1192/bjo.2022.529>

509. Post, F., Buchta, M., Kemmler, G., Pardeller, S., Frajo-Apor, B., & Hofer, A. (2021). Resilience Predicts Self-Stigma and Stigma Resistance in Stabilized Patients With Bipolar I Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 12, 678807. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.678807>

510. Santi, N. S., Biswal, S. B., Naik, B. N., Sahoo, J. P., & Rath, B. (2023). Comparison of Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Baked Straight From a Randomized Study. *Cureus*, 15(9), e45098.

<https://doi.org/10.7759/cureus.45098>

511. Pakalniškienė, V., Viliūnienė, R., & Hilbig, J. (2016). Patients' resilience and distress over time: Is resilience a prognostic indicator of treatment?. *Comprehensive psychiatry*, 69, 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.05.010>

512. He, H., Zhou, S., Peng, C., Ran, W., Tong, S., Hong, L., Cai, F., Jin, W., Jiang, Y., Li, M., Wang, X., Luo, M., Wang, W., & Zhao, K. (2022). Effects of resilience on impulsivity, cognition and depression during protracted withdrawal among Chinese male methamphetamine users. *BMC Psychiatry*, 22, Article 414. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04041-8>

513. Ran, H., Fang, D., Che, Y., Donald, A. R., Peng, J., Chen, L., Wang, S., & Xiao, Y. (2022). Resilience mediates the association between impulsivity and self-harm in Chinese adolescents. *Journal of affective disorders*, 300, 34–40.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.077>

514. Sun, J., Zhang, J., Chen, Q., Yang, W., Wei, D., & Qiu, J. (2024). Psychological resilience-related functional connectomes predict creative personality. *Psychophysiology*, 61(4), e14463. <https://doi.org/10.1111/psyp.14463>

515. Maria Caredda, Loris Vescera, Angelo Picardi, Emanuele Tarolla, Corinna Pancheri, Massimo Biondi, Leonardo Tondo, Positive psychological functioning, resilience and styles of coping as buffers against suicidal behaviours. A case-control study, *Journal of Affective*

Disorders, Volume 367, 2024, Pages 408-415, ISSN 0165-0327,
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.223>.

516. Özlem, Ş. A., Mustafa, D., & Zeynep, Ö. (2024). Analyzing the Relationship between Coping Strategies and Functioning Levels of Patients with Bipolar Disorder. Zenodo.
<https://doi.org/10.5281/ZENODO.10926626>

517. Ming-Hu Han, Eric J. Nestler, Neural Substrates of Depression and Resilience, Neurotherapeutics, Volume 14, Issue 3, 2017, Pages 677-686, ISSN 1878-7479,
<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0527-x>.

518. Ran, L., Wang, W., Ai, M., Kong, Y., Chen, J., & Kuang, L. (2020). Psychological resilience, depression, anxiety, and somatization symptoms in response to COVID-19: A study of the general population in China at the peak of its epidemic. Social science & medicine (1982), 262, 113261. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113261>

519. Albert, U., De Cori, D., Aguglia, A., Barbaro, F., Bogetto, F., & Maina, G. (2015). Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness. Journal of affective disorders, 173, 170-175.

520. Kim, S., Rhee, S. J., Song, Y., & Ahn, Y. M. (2020). Comparison of Serum Uric Acid in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: a Retrospective Chart Review Study. Journal of Korean medical science, 35(28), e222.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e222>

521. Kesebir, S., Yaylacı, E. T., Süner, Ö., & Gültekin, B. K. (2014). Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: the role of affective temperament. Journal of affective disorders, 165, 131-134.

522. Salvatore, G., Viale, C. I., Luckenbaugh, D. A., Zanatto, V. C., Portela, L. V., Souza, D. O., Zarate, C. A., Jr, & Machado-Vieira, R. (2010). Increased uric acid levels in drug-naïve subjects with bipolar disorder during a first manic episode. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 34(6), 819–821.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.027>

523. Chatterjee, S. S., Ghosal, S., Mitra, S., Mallik, N., & Ghosal, M. K. (2018). Serum uric acid levels in first episode mania, effect on clinical presentation and treatment response: Data from a case control study. Asian journal of psychiatry, 35, 15–17.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.04.030>

524. Yang, G., Zhou, S., Feng, Y., Lang, J., Chen, Y., & Ren, H. (2024). The Prevalence of Hyperuricemia and the Association Between Hyperuricemia and Age in Patients with Psychiatric Disorders to a General Hospital: A Cross-Section Study. *International journal of general medicine*, 17, 1467–1477. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S454670>
525. Nagahama, K., Inoue, T., Iseki, K., Touma, T., Kinjo, K., Ohya, Y., & Takishita, S. (2004). Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 27(11), 835–841. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.835>
526. Hüzmeli, C., Öztürk, K., Güllü, M., Canim, Y., Uçar, E., & Candan, F. (2019). The probable cause of hypouricemia; xanthinuria. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 10(36), 25–26. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.494816>
527. Li, S., Lu, X., Chen, X., Huang, Z., Zhou, H., Li, Z., & Ning, Y. (2022). The prevalence and associated clinical correlates of hyperuricemia in patients with bipolar disorder. *Frontiers in neuroscience*, 16, 998747. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.998747>
528. Chen, J., Chen, H., Feng, J. et al. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome in patients suffering from bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 18, 390 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1952-z>
529. Catherine N. Black, Mariska Bot, Peter G. Scheffer, Harold Snieder, Brenda W.J.H. Penninx, Uric acid in major depressive and anxiety disorders, *Journal of Affective Disorders*, Volume 225, 2018, Pages 684-690, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.003>.
530. Chaudhari, K., Khanzode, S., Khanzode, S., Dakhale, G., Saoji, A., & Sarode, S. (2010). Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depressive disorder. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 25(1), 77–81. <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0016-z>
531. Winzer, E., Ludvik, B., Grabovac, I. et al. Course of depressive symptomatology and its association with serum uric acid in one-anastomosis gastric bypass patients. *Sci Rep* 10, 18405 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75407-9>
532. Zitt, E., Fischer, A., Lhotta, K., Concin, H., & Nagel, G. (2020). Sex- and age-specific variations, temporal trends and metabolic determinants of serum uric acid

concentrations in a large population-based Austrian cohort. *Scientific reports*, 10(1), 7578.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-64587-z>

533. Zhang, Y., Chen, S., Yuan, M., Xu, Y., & Xu, H. (2022). Gout and Diet: A Comprehensive Review of Mechanisms and Management. *Nutrients*, 14(17), 3525.
<https://doi.org/10.3390/nu14173525>

534. Wen, S., Cheng, M., Wang, H., Yue, J., Wang, H., Li, G., ... & Peng, F. (2012). Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clinical biochemistry*, 45(1-2), 49-53.

535. Bartoli, F., Trotta, G., Crocamo, C., Malerba, M. R., Clerici, M., & Carrà, G. (2018). Antioxidant uric acid in treated and untreated subjects with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(2), 119–127. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0817-7>

536. Dos Santos Oliveira, P. M., Santos, V., Coroa, M., Ribeiro, J., & Madeira, N. (2019). Serum uric acid as a predictor of bipolarity in individuals with a major depressive episode. *Bipolar disorders*, 21(3), 235–243. <https://doi.org/10.1111/bdi.12708>

537. Bartoli, F., Crocamo, C., Mazza, M. G., Clerici, M., & Carrà, G. (2016). Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: A comparative meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 81, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.007>

538. Immanuel, S., Kaki, A., Jetty, R. R., Vupputuri, S. M., K V, R., & R, A. S. (2024). Uric Acid as a Biomarker for Mood Disorders: A Comparative Study of Blood Uric Acid Levels Correlating With the Symptom Severity and Treatment Response. *Cureus*, 16(8), e66784. <https://doi.org/10.7759/cureus.66784>

539. Fernandes, B. S., Steiner, J., Molendijk, M. L., Dodd, S., Nardin, P., Gonçalves, C. A., Jacka, F., Köhler, C. A., Karmakar, C., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2016). C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 3(12), 1147–1156. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30370-4)

540. Wiener, C., Rassier, G. T., Kaster, M. P., Jansen, K., Pinheiro, R. T., Klamt, F., ... & Da Silva, R. A. (2014). Gender-based differences in oxidative stress parameters do not underlie the differences in mood disorders susceptibility between sexes. *European Psychiatry*, 29(1), 58-63.

541. Kesebir, S., Süner, O., Yaylaci, E. T., Bayrak, A., & Turan, C. (2013). Increased uric acid levels in bipolar disorder: is it trait or state?. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 27(4), 981–988.
542. Immanuel, S., Kaki, A., Jetty, R. R., Vupputuri, S. M., K V, R., & R, A. S. (2024). Uric Acid as a Biomarker for Mood Disorders: A Comparative Study of Blood Uric Acid Levels Correlating With the Symptom Severity and Treatment Response. *Cureus*, 16(8), e66784. <https://doi.org/10.7759/cureus.66784>
543. Hamdani, N., Doukhan, R., Kurtlucan, O., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2013). Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. *Current psychiatry reports*, 15(9), 387. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0387-y>
544. Watkins CC, Sawa A, Pomper MG. Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application. *Transl Psychiatry*. 2014 Jan 21;4(1):e350. doi: 10.1038/tp.2013.119. PMID: 24448212; PMCID: PMC3905229.
545. Rhee, S.J., Lee, H. & Ahn, Y.M. Association between serum uric acid and depressive symptoms stratified by low-grade inflammation status. *Sci Rep* 11, 20405 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99312-x>
546. Zavialov, A. V., Gracia, E., Glaichenhaus, N., Franco, R., Zavialov, A. V., & Lauvau, G. (2010). Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *Journal of leukocyte biology*, 88(2), 279-290.
547. Miller, A., Haroon, E. & Felger, J. Therapeutic Implications of Brain–Immune Interactions: Treatment in Translation. *Neuropsychopharmacol* 42, 334–359 (2017). <https://doi.org/10.1038/npp.2016.167>
548. Najjar, S., Pearlman, D. M., Alper, K., Najjar, A., & Devinsky, O. (2013). Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of neuroinflammation*, 10, 1-24.
549. Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2016). Bipolar Disorder and Inflammation. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(1), 125–137. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.006>

550. Castaño-Ramírez, O. M., Sepúlveda-Arias, J. C., Duica, K., Díaz Zuluaga, A. M., Vargas, C., & López-Jaramillo, C. (2018). Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Revista Colombiana de psiquiatria (English ed.)*, 47(2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.004>
551. Jones, G. H., Vecera, C. M., Pinjari, O. F., & Machado-Vieira, R. (2021). Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *Journal of biomedical science*, 28(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00742-6>
552. Sauer, A. V., Hernandez, R. J., Fumagalli, F., Bianchi, V., Poliani, P. L., Dallatomasina, C., Riboni, E., Politi, L. S., Tabucchi, A., Carlucci, F., Casiraghi, M., Carriglio, N., Cominelli, M., Forcellini, C. A., Barzaghi, F., Ferrua, F., Minicucci, F., Medaglini, S., Leocani, L., la Marca, G., ... Aiuti, A. (2017). Alterations in the brain adenosine metabolism cause behavioral and neurological impairment in ADA-deficient mice and patients. *Scientific reports*, 7, 40136. <https://doi.org/10.1038/srep40136>
553. Mazzotti, D. R., Guindalini, C., de Souza, A. A., Sato, J. R., Santos-Silva, R., Bittencourt, L. R., & Tufik, S. (2012). Adenosine deaminase polymorphism affects sleep EEG spectral power in a large epidemiological sample. *PloS one*, 7(8), e44154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044154>
554. Hans-Peter Landolt, Sleep homeostasis: A role for adenosine in humans?, *Biochemical Pharmacology*, Volume 75, Issue 11, 2008, Pages 2070-2079, ISSN 0006-2952, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.02.024>.
555. Robinson PK. Enzymes: principles and biotechnological applications. *Essays Biochem.* 2015;59:1-41. doi: 10.1042/bse0590001. Erratum in: *Essays Biochem.* 2015;59:75. PMID: 26504249; PMCID: PMC4692135.
556. Pasquini, S., Contri, C., Borea, P. A., Vincenzi, F., & Varani, K. (2021). Adenosine and Inflammation: Here, There and Everywhere. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7685. <https://doi.org/10.3390/ijms22147685>
557. Haskó, G., Pacher, P., Vizi, E. S., & Illes, P. (2005). Adenosine receptor signaling in the brain immune system. *Trends in pharmacological sciences*, 26(10), 511–516. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.08.004>
558. Tsutsui, S., Schnermann, J., Noorbakhsh, F., Henry, S., Yong, V. W., Winston, B. W., ... & Power, C. (2004). A1 adenosine receptor upregulation and activation attenuates

neuroinflammation and demyelination in a model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience*, 24(6), 1521-1529.

559. Boison D. (2008). Adenosine as a neuromodulator in neurological diseases. *Current opinion in pharmacology*, 8(1), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.09.002>

560. Hasan Herken, Ahmet Gurel, Salih Selek, Ferah Armutcu, Murat Eren Ozen, Mahmut Bulut, Ozlem Kap, Mehmet Yumru, Haluk Asuman Savas, Omer Akyol, Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment, *Archives of Medical Research*, Volume 38, Issue 2, 2007, Pages 247-252, ISSN 0188-4409, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.10.005>.



