T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK-DEPRESİF-ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM RESOLVİN D1 (RvD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK-DEPRESİF-ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM RESOLVİN D1 (RvD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

I. ÖNSÖZ

Sağladığı bilimsel çalışma ortamı nedeniyle Hastane Yöneticiliğine ve Başhekimligine,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisini, destek ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitimimde büyük rol sahibi olan, insani değerleri ve mütevazılığı ile örnek olan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Cem İLNEM'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sadece eğitim alanında değil, her alanda aktarıp elimden tutan, özverili ve yardımsever tutumuyla her zaman yanımda olan ve tez çalışmamın her aşamasında aktif desteklerini sunan, hoşgörüsünü ve şefkatini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Tez çalışmamın; planlanmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren Uz. Dr. Tevfik KALELİOĞLU'na;

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a, Doç. Dr.Umut Mert AKSOY'a, Doç. Dr. Cüneyt EVREN'e, Doç. Dr. Fatih ÖNCÜ'ye, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN'a, Doç. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM'a, Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Eğitimim boyunca bilgi ve klinik tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Uz. Dr. Ömer Faruk ASLANER'e, Uz. Dr. Ferhan YENER'e, Uz. Dr. Derya İPEKÇİOĞLU'na,

Tez çalışmam sürecinde çok değerli emekleri olan sevgili dostlarım Dr. Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN'e, Dr. Şule SÖZEN'e, Dr. Özge YÜKSEL'e, Dr. Refik CİHNİOĞLU'na,

Eğitimimde emeği olan hastanemiz uzmanlarına, beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimle ilgili olarak fedakârca yardımlarını esirgemeyen; tüm 7. ve 16. psikiyatri birimi hemşire-sağlık memuru ve yardımcı personeline, poliklinik tıbbi sekreterlerine,

Asistanlığım süresince kendilerinden mesleğim ve yaşam adına çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim hastalarıma,

Büyük bir özveri göstererek hayatlarını, benim bugünlerime gelebilmem için adayan; bana her zaman doğru, dürüst, çalışkan, ahlaklı ve sorumluluk sahibi olmayı öğütleyen canım anneme ve canım babama,

Fedakârlığı, hoşgörüsü ve sevgisi ile her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik ablama,

Bir ömür boyu arzusuyla çıktığımız yolda sevgisini her an yanımda hissettiğim, beraber olduğumuz tüm zamanlarda olduğu gibi uzmanlık sürecimde de yanımda olup desteğini sunan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

İstanbul, 2017

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ ..... **I**
II. İÇİNDEKİLER ..... **II**
III. ÖZET ..... **IV**
IV. ABSTRACT ..... **V**
V. KISALTMALAR ..... **VI**
VI. TABLO LİSTESİ ..... **VIII**
VII. ŞEKİL LİSTESİ ..... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Bipolar Bozukluk **3**
2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi 4
2.1.2. Bipolar Bozukluk İçin DSM 5 Atak Ölçütleri 5
2.1.3. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi 8
2.1.3.1. Kalıtım 8
2.1.3.2. Nörotransmitter Değişiklikleri 9
2.1.3.3. Nöroendokrin Düzenleme 10
2.1.3.4. İkincil Haberciler Hipotezi 11
2.1.3.5. İyon Sistemleri 11
2.1.3.6. Yapısal ve İşlevsel Beyin Görüntüleme 12
2.2. İnflamasyon **12**
2.2.1. Akut İnflamasyon 12
2.2.2. Kronik İnflamasyon 17
2.2.3. Nöroinflamasyon 17
2.3. Resolvin D1 ve inflamasyon **18**
2.4. Bipolar Bozuklukta İnflamasyon **21**
2.5. Metabolik Sendrom **25**
2.5.1. Tanımı 26
2.5.2. Epidemiyolojisi 26
2.5.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri 27
2.5.4. Metabolik Sendromun Patofizyolojisi 31
2.6. Metabolik Sendrom Ve Resolvin D1 İlişkisi **32**
2.7. Metabolik Sendrom Ve Bipolar Bozukluk İlişkisi **33**
2.8. Bipolar Bozukluk, Metabolik Sendrom ve İnflamasyon İlişkisi **34**

3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. Örneklem 37
3.2. Yöntem 37
3.3. Gereçler 39
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu 39
3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) 39
3.3.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (Ham D) 39
3.3.4. RvD1'in Çalışılması ve Hesaplanması 39
3.4. İstatistiksel Analiz 41
4. BULGULAR 42
4.1. Sosyodemografik Bilgiler 42
4.2. RvD1 Değerlerinin Karşılaştırılması 56
4.3. Gruplarin Klinik Özelliklerinin VevLaboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması 62
5. TARTIŞMA 64
5.1. Sosyodemografik Verilerin Tartışılması 65
5.2. Resolvin D1 ve Bipolar Bozukluk İlişkisinin Tartışılması 66
5.3. Resolvin D1 ve Metabolik Parametrelerin Tartışılması 72
5.4. Kısıtlılıklar ve Avantajlar 74
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 76
7. KAYNAKLAR 78
8. EKLER 89
EK 1 - Etik Kurul Onayı 89
EK 2 – Sosyodemografik Veri ve Klinik Takip Formu 93
EK 3 – Young Mani Derecelendirme Ölçeği 97
EK 4 – Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği 100

III. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK-DEPRESİF-ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM RESOLVİN D1 (RvD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

AMAÇ: Son yıllarda Bipolar Bozukluk (BPB) etiyolojisinde inflamatuar süreçlerin rolüne ait veriler giderek artmakta olup; akut duygudurum dönemlerinin inflamasyonu gösteren parametrelerdeki değişim ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. BPB ile birlikte Metabolik Sendrom'un (MetS) etiyopatogenezinde de kronik-düşük dereceli inflamasyonun varlığından ve RvD1'in de bu inflamasyonda görev aldığından bahsedilmektedir. Santral sinir sistemindeki nöronu apoptozisten ve nöroinflamasyondan koruması, anti-inflamatuar etkiler göstermesi nedeni ile RvD1'in BPB'nin etiyolojisinde katkı sunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, BPB tanısı almış manik-depresif-ötimik dönemlerdeki hastaların serum RvD1 düzeylerinin, sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ve RvD1 düzeylerinin inflamasyon (C-Reaktif Protein, Sedimentasyon, Lökosit, Nötrofil) ve MetS parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Ağustos 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında hastanemiz psikiyatri kliniklerinde yatırılarak ve ayaktan tedavi gören, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk-I manik dönem tanılı 44, depresif dönem tanılı 35, ötimik dönem tanılı 42 erkek hasta rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı bireylerden yaşı ve sigara içimi eşleştirilmiş 41 gönüllü kişi çalışmaya kontrol grubu olarak dâhil edilmiştir. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun serum RvD1 düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Çalışmamızın ana bulgusu serum RvD1 düzeylerinin manik, depresif ve ötimik dönem tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerde saptanmasıdır. Serum RvD1 konsantrasyonları açısından en yüksek grup manik, sonra depresif, daha sonra da ötimik dönemdeki hastalar olup; en düşük konsantrasyon sağlıklı grupta tespit edilmiştir. Hasta grupları arasında da; manik dönem ile ötimik dönem arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Çalışmamızın bir diğer bulgusu; RvD1'in MetS parametreleri ile herhangi bir ilişkisinin saptanmamış olmasıdır. Ayrıca inflamasyonun ana hücresi olan nötrofil ile RvD1 değerinin pozitif korele olması da dikkat çekmektedir.

SONUÇ: Nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri olan RvD1'in manik, depresif ve ötimik dönem tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerde saptanması; BPB'deki muhtemel bir inflamatuar duruma, reaktif RvD1 artışı ile verilmekte olan anti-inflamatuar cevabın bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Bipolar Bozukluk, Resolvin D1, İnflamasyon, Metabolik Sendrom

İletişim adresi: kokburcu@gmail.com

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF RESOLVIN D1 (RvD1) LEVELS IN MANIC-DEPRESSED-EUTHYMIC PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER AND HEALTY CONTROLS

Dr. Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

OBJECTIVE: In recent years, the role of inflammatory processes in the etiology of Bipolar Disorder (BPD) has been increasing and acute mood episodes have been reported to be associated with changes in inflammatory parameters. It is also mentioned that the etiopathogenesis of Metabolic Syndrome (MetS) together with BPD is due to the presence of chronic low-grade inflammation and that RvD1 also takes part in this inflammation. It is thought that RvD1 may contribute to the etiology of BPD because of its anti-inflammatory and protective effects on neurons in central nervous system (CNS). In this study, it was aimed to compare the serum RvD1 levels of patients with BPD diagnosed manic-depressive-euthymic periods with those of healthy subjects and to investigate the relationship between RvD1 levels and inflammation (C-Reactive Protein, Sedimentation, Leukocyte, Neutrophil) and MetS parameters.

METHOD: Forty-four patients with Bipolar Disorder-I manic episode, 35 patients with depressive episode, and 42 patients with euthymic episode, who were admitted to the psychiatry clinic as an outpatient or in-patient between August 2015 and August 2016, were included in this study. Forty-one volunteers who were matched for age and smoking from healthy subjects were included in the study as a control group. Serum RvD1 levels of patients and healthy control group were measured.

RESULTS: The main point of our study was that serum RvD1 levels were statistically significantly higher in patients with manic, depressive and euthymic periods than healthy controls. The highest group is manic in terms of serum RvD1 concentrations, then depressive, then in the euthymic period; the lowest concentration was found in the healthy group. Among the patient groups; there was a significant difference between the manic and euthymic period. Another finding of our study is that; RvD1 has no relationship with the MetS parameters. There is also a positive correlation between RvD1 and neutrophils which are the main cell of inflammation.

CONCLUSION: Significantly higher values of RvD1, which has a neuroprotective and anti-inflammatory effect in CNS, in patients with manic, depressive and euthymic period compared to the healthy control group; is suggesting that a possible inflammatory condition in BPD may be an indication of anti-inflammatory response given by an increase in reactive RvD1.

Keywords: Bipolar Disorder, Resolvin D1, Inflammation, Metabolic Syndrome

Contact address: kokburcu@gmail.com

V. KISALTMALAR

BPB : Bipolar Bozukluk

RvD1 : Resolvin D1

MetS : Metabolik Sendrom

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

SSS : Santral Sinir Sistemi

KBB : Kan Beyin Bariyeri

PMN : Polimorfonükleer Lökositler

KAH : Koroner Arter Hastalığı

DEHB : Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

BMI : Beden-Kitle İndeksi (Body Mass Index)

VA : Valproik Asit

Li : Lityum

KBZ : Karbamazepin

TG : Trigliserid

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği

CRP : C Reaktif Protein

Th1 : T helper 1 (Yardımcı T Hücresi)

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

IL : İnterlökin

DHA : Doksohekzonik Asit

EPA : Eikosapentonik Asit

PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör gamma

NF-κB : Nükleer Faktör kappa B

MAPK : Mitojen Aktive Protein Kinaz

5-HT : Serotonin

NE : Norepinefrin

HPA : Hipotalamik-Pituiter-Adrenal Aks

AA : Araşidonik Asid

LTB4 : Lökotirien B4

HPETE : Hidroperoksieikozatetraenoik asid

HETE : Hidroksieikozatetraenoik asid

PGI2 : Prostasiklin

TXA2 : Tromboksan A2

LT : Lökotrien

TAF : Trombosit Aktive eden Faktör

IFN-γ : İnterferon-gama

ALA : α -linoleik asid

15-LOX : 15- lipooksijenaz

5-LOX : 5-lipooksijenaz

LXA4 : Lipoksin A4

ALX/FPR2: Lipoksin A4 reseptör/formil peptid reseptör 2

GPR32 : G protein bağımlı reseptör 32

sTNFR1 : TNF-α tip 1 Reseptörü

IL-1β : İnterlökin 1 beta

IDO : Indolamin-3-monooksijenaz enzimi

KMO : Kinürenin-3-monooksijenaz enzimi

KAT II : Kinürenin aminotransferaz II enzimi

MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein 1

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 26
Tablo 2: Diabetes mellitus tanı kriterleri: 28
Tablo 3: RvD1'in standart dilüenti ile hazırlanış formülleri 40
Tablo 4: Çalışmaya katılan manik dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler...43
Tablo 5: Çalışmaya katılan depresif dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler 43
Tablo 6: Çalışmaya katılan ötimik dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler ..44
Tablo 7: Çalışmaya katılan sağlıklı kontrollere ait sosyodemografik veriler.....44
Tablo 8: Manik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri.....48
Tablo 9: Depresif dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri 50
Tablo 10: Ötimik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri.....52
Tablo 11: Ötimik dönemdeki hastaların aldıkları farmakolojik tedaviler 54
Tablo 12: Depresif dönemdeki hastaların aldıkları farmakolojik tedaviler.....55
Tablo 13: Tüm grupların RvD1 değerlerinin karşılaştırılması.....56
Tablo 14: RvD1 düzeylerinin p değerleri açısından ikili karşılaştırılmaları 57
Tablo 15: RvD1'in hastalık özellikleri ile ilişkisi 58
Tablo 16: RvD1'in MetS kriterleri ile ilişkisi.....59
Tablo 17: MetS kriterlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....60
Tablo 18: MetS tanı kriterlerini karşılayan katılımcı sayısı 61
Tablo 19: Grupların klinik özellikleri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 62

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Omega-3 doymamış yağ asidinden resolvin ve diğer mediyatörlerin sentezlenmesi.....19
Şekil 2: Serotonin ve sitokin ilişkisi 25
Şekil 3: Katılımcıların medeni durumlarının dağılımı.....45
Şekil 4: Katılımcıların eğitim durumlarının dağılımı 45
Şekil 5: Katılımcıların çalışabilirlik durumlarının dağılımı.....46
Şekil 6: Hastaların birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık dağılımı.....46
Şekil 7: Hastaların ilk ataklarının dağılımı 47
Şekil 8: Ötimik ve depresif dönemdeki hastaların aldıkları tedavilerin karşılaştırılması .55
Şekil 9: Tüm grupların ortalama RvD1 değerleri.....57
Şekil 10: Katılımcılarda saptanan MetS'nin gruplar arasındaki dağılımı.....61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BPB), belirgin psikososyal bozulma ve yeti yitimine neden olan, süregen ve sık görülen bir psikiyatrik morbidite nedeni olarak sayılmaktadır. Yakın zamanlara kadar bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı %1 olarak kabul edilmekte iken; son yıllarda BPB I ve II'yi kapsayan çalışmalarda %5'e varan oranlar verilmektedir (1).

Son zamanlarda inflamasyon ve BPB ilişkisi ile ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. Akut duygudurum dönemlerinin; immünglobulin, kompleman proteinleri, faktor B (2), C reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri (3) ve sitokin profillerindeki (4) değişimler ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (5). Bazı araştırmalarda; normal kontroller ile karşılaştırıldığı zaman, bipolar hastalarda manik (6, 7, 8) ve depresif dönemler boyunca belirgin yüksek TNF-α (tümör nekrozis faktör alfa) düzeyleri ile artmış Th1 (yardımcı T hücresi 1) aktivitesi sebebiyle proinflamatuar sitokin artışı gösterilmektedir (7, 8). Başka bir çalışmada da; sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı zaman, manik dönemde proinflamatuar sitokinler olan interlökin 6 (IL-6) ve TNF-α üretiminde artış tespit edildiği bildirilmektedir (6).

BPB tanılı hastalarda diyabet ve obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin yüksek prevalansta görüldüğü ve genel popülasyona göre 1,5- 2 kat fazla olduğu tespit edilmektedir. Metabolik sendromun (MetS) veya bileşenlerinin neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlar, tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralara doğru ilerlemektedir (9). Bipolar bozuklukta metabolik anormalliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olup; mekanizması ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bu hastalarda antipsikotik ilaç kullanımı, kötü beslenme alışkanlığı, yüksek oranda sigara kullanımı, obezite sıklığı, hareket azlığı, genetik ve çevresel nedenlerin MetS için risk faktörü olabileceği öngörülmektedir. Sigara içme, madde kötüye kullanımı gibi sağlığı tehlikeye atan davranışlar bipolar hastalarda daha sık saptanmaktadır (10).

Metabolik sendromun aynı zamanda inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Obezite ve obezite ile ilişkili bozukluklar; yağ dokusundaki düşük dereceli inflamasyonun kronik bir hal alması ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin

inflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-6 gibi) hem yağ dokusunda hem de kasta insülin direncini artırdığı tespit edilmiştir (11).

Resolvin D1 (RvD1) gibi doymamış yağ asitleri sinir sisteminde bolca bulunmaktadır. RvD1'in sinir sisteminde önemli görevlerinden bazıları; sinaptogenezisi ve nörogenezisi desteklemek, gen ekspresyonunu ve nöronal aktiviteyi uyarmak, nöronu apoptozisten ve nöroinflamasyondan korumaktır (12). RvD1, çözünülebilir bir mediyatör olup; omega-3 yağ asidi olan doksohekzonik asidin (DHA) metabolitidir (13). Doymamış yağ asitleri ve onların lipoksin, resolvin, protektin, maresin ve nitrolipit gibi metabolitleri; güçlü bir nöroprotektif olarak görev yapmalarının yanı sıra, pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini de inhibe etmektedirler (14). Özellikle de lipoksin A4 (LXA4), RvD1 ve protektin D1 adlı mediyatörlerin; makrofaj ve endotel hücre üzerinden lokal inflamasyon cevabını kontrol ettiği bildirilmektedir (15).

RvD1'in anti-inflamatuar etkileri; pro-inflamatuar sitokinlerin sentezinin inhibe edilmesi ve nötrofillerin dokular içine endotel aracılığı ile göçünün inhibisyonu ile ilişkilidir (14). RvD1, anti-inflamatuar aktiviteleri tetiklemekte ve mikroglial hücrelerdeki IL-4 indüklü M2 belirteçlerinin (yani anti-inflamatuar süreçlerin) ve anti-inflamatuar etki gösteren peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma (PPAR-γ) sinyal yolağının ekspresyonunu güçlendirmektedir (16).

RvD1, güçlü bir anti-inflamatuar mediyatördür ve monositlerin adipositlerle ilişkisini düzenleme yeteneğine sahiptir (17). Yağsız doku ile kıyaslandığında obez yağ dokusunda, RvD1 ve RvD2 gibi endojen anti-inflamatuar sinyallerde eksiklik olduğu bildirilmektedir. RvD1 ve RvD2; leptin, IL-1β, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokin üretimini uyaran adinopektinin salgılanmasını azaltmaktadır. Sonuç olarak; D serisi resolvinler, obezite indüklü yağ dokusu inflamasyonunda; hem lokal adipokin üretimini, hem de monosit kümelenmesini önlemektedirler (17). Tüm bu bilgiler ışığında yapılan bazı çalışmalarda, omega-3 kullanımının metabolik inflamasyonu azaltacağı öne sürülmüştür (18).

Bu çalışmanın birincil amacı; bipolar bozukluk tanısı almış, manik-depresif-ötimik dönemlerdeki hastaların serum RvD1 düzeylerinin, sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasıdır. İkincil amacı ise; RvD1 düzeylerinin, inflamasyon belirteçleri (CRP, Sedimentasyon, lökosit, albümin) ve metabolik parametreler (MetS parametreleri ve HbA1c v.b.) ile ilişkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar Bozukluk (BPB); öforik yükselme ve depresif çökkünlük dönemleri ile seyreden, ara dönemlerde tam düzelmenin beklendiği kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur. Manik ve depresif dönemlerin yanı sıra hastalarda; bu iki dönemin belirtilerinin beraber gözlenebildiği karma dönemler ile kısa süreli, psikotik bulguların eşlik etmediği hipomanik dönemler de tespit edilmektedir.

DSM- 5'e göre Bipolar ve İlişkili Bozuklukların Sınıflandırılması:

1. Bipolar I Bozukluğu
   - Mani Dönemi
   - Hipomani Dönemi
   - Major Depresyon Dönemi
2. Bipolar II Bozukluğu
   - Hipomani Dönemi
   - Major Depresyon Dönemi
3. Siklotimi Bozukluğu
4. Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk
5. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar Bozukluk
6. Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk
7. Tanımlanmamış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk

BPB, belirgin psikososyal bozulma ve yeti yitimine neden olan, süregen ve sık görülen bir psikiyatrik morbidite nedenidir. Yakın zamanlara kadar bipolar bozukluğun yaşamboyu prevalansı %1 olarak kabul edilmekte iken, son yıllarda BPB I ve II'yi kapsayan çalışmalarda %5'e varan oranlar verilmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); dünya genelinde 60 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiğini bildirmektedir. Başlangıç yaşı ortalama 25 yaş civarı olmakla birlikte; 18 yaşın altında erken başlangıçlı ve 40'lı ile 50'li yaşlardan sonra başlayan geç başlangıçlı dönemler de olabilmektedir (19). Kadın-erkek görülme oranının eşit olduğu ve her etnik, ekonomik ve kültürel sınıfta ortaya çıktığı bilinmektedir (19). Hastaların en az 2/3'ünün soygeçmişlerinde, en az bir akrabalarında BPB veya unipolar depresyon olduğu saptanmaktadır. DSÖ tarafından BPB'nin, dünyadaki morbiditenin 6. nedeni olduğu açıklanmaktadır. BPB hastalarının yaşam süreleri 9,2 yıl azalmakta ve bu hastaların yaklaşık 1/5'inin ölüm nedeni yetiyitimi nedeni ile olmaktadır (20).

2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi

Mani ve depresyon çok eski çağlardan bu yana bilinmektedir. Eski ahitte yer alan Kral Şaul'un öyküsünde ve yine buna benzer olarak Homeros'un İlyada'sındaki Aias'ın İntiharı öyküsünde depresif bozukluk anlatılmıştır (21). Melankoli teriminin ilk olarak M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından kullanıldığı görülmektedir. Bugün major depresyon olarak bildiğimiz bozukluğa Hipokrat "melankoli" adını verip; bunu "kara safra"ya bağlamıştır (22). M.S. 2. yüzyılda Kapadokyalı Areataeus, mani ve melankoliyi tarif etmiş ve bu iki hastalığın birbiri ile bağımlı olduğunu belirtmiştir (23). Orta çağda ruhsal çökkünlüğü en iyi olarak İbni Sina tanımlamış ve ilginç olgu örnekleri vermiştir. Jean Pierre Falret bir kısım depresyonların, başlangıçta neşeli bir devre sonunda ortaya çıktığına işaret etmiş ve bu duruma " folie circulaire " (döngüsel ruh hastalığı) adını vermiştir (21).

Griesinger, bütün akıl hastalarında, hastalanan yerin beyin olduğunu ileri sürmüş ve depresyonun da bir beyin hastalığı olduğunu vurgulamıştır. Kraepelin'den önce Karl Kahlbaum siklotimi deyimini kullanmış ve hafif heyecansal bozukluklarla seyrettiğini bildirmiştir (23). 19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini, klinik belirtilerini yazmışlarsa da; hepsini psikoz manyak depresif (PMD) adı altında toparlamayı, hastalığın belirtilerinin gidiş ve sonlanışının tanımlamasını Kraepelin (1896) başarmıştır (24).

2.1.2. Bipolar Bozukluk İçin DSM 5 Atak Ölçütleri

i.Yeğin (Majör) Depresyon Dönemi

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

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.

3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

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

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırma ya da yavaşlama.

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması.

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısal olabilir).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.

9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz. (25)

ii. Mani Dönemi

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

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikodevinimsel kışkırma.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz. Not: Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojisiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla iki uçlu (bipolar) I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır. (25)

iii. Hipomani Dönemi

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

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artmaya da psikodevinimsel kışkırma.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

F. Bu dönem, bir maddenin fizyolojisiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de iki uçlu (bipolar) bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir. Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM 5'te ayrıca belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katatoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak betimlenmiştir (25).

2.1.3. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etiyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir. Hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürülen olası nedenler şöyledir:

2.1.3.1. Kalıtım

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucunda ortaya çıkan veriler, BPB'nin patolojisinde genetik özelliklerin önemini ortaya koymaktadır. BPB, birden fazla geni etkileyen ve birçok faktörün rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş göstermektedir (26). BPB olan kişilerin birinci derece akrabalarında BPB görülme riski %8,7 iken; unipolar bozukluk görülme riski %14,1 olarak bildirilmiştir (27). BPB olan hastaların ailelerinde BPB görülme riski genel toplumdan 8-18 kat daha yüksek saptanmaktadır. Yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikiz eşlerindeki eşhastalanma oranı, çift yumurta ikizlerinden daha yüksek tespit edilmiştir. Tek yumurta eşlerinde bu oran %45-75 olarak hesaplanmıştır. Hasta olan ve olmayan ikiz eşleri ile çocuklarının izlendiği uzunlamasına bir çalışmada, hastalık, BPB tanılı ikiz eşlerinin çocuklarıyla eşit oranda görülmektedir (27).

Yapılan son çalışmalarda özellikle voltaj bağımlı kalsiyum kanal etkinliği ile ilişkili genlerde (özellikle CACNA1C) meydana gelen değişimlerin, BPB dahil başka ruhsal hastalıklarda (ör; şizofreni, otizm, DEHB ve majör depresyon) önemli olabileceğini ortaya koymaktadır (28).Postmortem yapılan gen ekspresyonu analizlerinde de; özellikle dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat girus

bölgelerinde nöroplastisite, nörotransmitter ve hormon reseptörü kodlama ile ilişkili genlerde down regülasyon gözlendiği bildirilmiştir (29).

Epigenetik; kromozomlardaki nükleotid baz dizisini değiştirmeyen, fakat yine de gen ifadesini değiştiren ve muhtemelen BPB'ye katkıda bulunan değişiklikleri ifade etmektedir. Epigenetik fenomen; DNA'nın metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi değişimleri tetikleyen toksinler, erken yaşam deneyimleri veya kronik stres gibi çevresel faktörleri içermektedir (27). Epigenetik faktörlerin BPB patolojisinde etkili olduğunu gösteren postmortem bir çalışmada; sekizer BPB ve bunlarla eşleşen sağlıklı kontrollerin hipokampüslerinin incelenmesinde; BPB'nin glutamik asit dekarboksilazın spesifik metilasyon değişimleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30).

2.1.3.2. Nörotransmitter Değişiklikleri

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde son yıllarda yapılan çalışmalar, biyolojik aminlerden serotonin (5HT) ve noradrenalin (NE) üzerinde yoğunlaşmaktadır (21).

i. Serotonerjik Sistem

Metabolizma, iştah, vücut ısısı, sirkadiyen ritm ve libido düzenlenmesinde rolü olan serotonerjik sistem; yoğun olarak dorsal rafe çekirdeğinde yer almaktadır. Akut ve kronik stres durumlarında serotonerjik sistem farklı şekillerde tepki vermektedir. Akut stres durumu, 5-HT salınımını arttırırken; kronik stres durumu, 5-HT depolarının boşalmasına ve aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (21). BPB'de kullanılan lityum ve valproik asidin tedavi edici etkilerinden birinin de; serotonerjik sistem üzerinden olduğu bilinmektedir. Serotonin öncülü olan yüksek L-triptofan miktarının mani benzeri belirtilere sebep olduğunun gösterilmesi, BPB etiyolojisinde serotonerjik sistemin rolünün önemini vurgulamaktadır (26).

ii. Noradrenerjik Sistem:

Noradrenerjik hücreler beyinde yaygın olarak lokus seruleusta yer almaktadır. Yeni nesil noradrenerjik etkisi de bulunan antidepresanların kullanımı sonucunda; duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde noradrenalinin önemi daha çok önem kazanmıştır. Mani dönemi sırasında noradrenalinin metaboliti olan 3-metoksi-4-

hidroksifenilglikol'ün (MHPG) plazmada yüksek seviyelerde saptanıyor olması da; bu sonuçları desteklemektedir (31). Ayrıca sinapslarda asetilkolin salınmasında yetersizlik tespit edilmesinin; mani etiyolojisinde önemli bir etken olabileceği ve bu durumun özellikle noradrenalin/asetilkolin oranındaki dengesizlik sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (32). Noradrenerjik sistem substansiya nigra üzerinden dopaminerjik aktiviteyi baskılamaktadır. Antidepresan kullanımı sonrası manik kayma bu baskılayıcı sistem ile açıklanabilmektedir. Manide var olan öforiden noradrenalinin, aşırı hareketlilikten de; dopaminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (21-22).

iii. Dopaminerjik Sistem

Beyinde dört dopaminerjik yolak bilinmektedir. Bunlar:

1-Tubero-infundibuler yolak

2-Nigro-striyatal yolak

3-Mezo-limbik yolak

4-Mezo-kortikal yolak

Mezolimbik yolak duygu dışa vurumunda, öğrenme ve zevk almada, mezo-kortikal yolak ise; isteklendirme, yoğunlaşma ve amaca yönelik, karmaşık yüksek bilişsel işlemlerin başlatılmasının düzenlenmesine yardım etmektedir (33). Duygudurum bozukluklarındaki dopaminerjik aktivasyondaki artış, manik ve psikotik belirtilerle ilişkili bulunurken; depresyonda mezolimbik dopamin yolağında fonksiyon bozukluğu olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün aktivasyonunda azalma olabileceği söylenmektedir. Dopamin miktarını azaltan ilaçlar (örneğin rezerpin) ve parkinson gibi dopamin miktarını azaltan hastalıklarda, dopaminin depresyonla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bunun tersi olarak dopamin miktarını arttıran ilaçlar (örneğin amfetamin, bupropiyon) depresyon semptomlarını azaltmaktadır.

2.1.3.3. Nöroendokrin Düzenleme

Duygudurum bozukluklarıyla ilişkili ana nöroendokrin yolaklar adrenal, tiroid ve büyüme hormonu üzerindendir ve bunlar stresle ilişlikli cevaplarda görevlidirler. Hayvan çalışmalarında, annenin geçici uzaklaştığı dönemlerin, çocuğun daha sonraki stres yanıtlarını değiştirdiği vurgulanmıştır (21). Uzamış stres, özellikle beyin kökenli

nörotrofik büyüme etkeni üzerinden, nöronların işlevselliğinde değişikliklere ve sonuçta hücre ölümüne neden olabilmektedir. Depresif bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, erken dönemde travma öyküsünün HPA aktivitesinde artışa ve beraberinde serebral kortekste atrofi veya hacim azalması gibi yapısal değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir (21). BPB'de bazal kortizol düzeyinin ötimik hastalarda yüksek saptanması, diurnal ritimde bozulma, deksametazon supresyon testine yetersiz yanıt, HPA aksı bozukluğunun bir sonucudur (34, 35). Tiroid hormon değerlerindeki değişikliklerin BPB patofizyolojisinde rolü olduğuna dair çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle hızlı döngülü BPB hastalarında yüksek doz tiroid hormonunun (T_4) standart tedaviye cevap alınamayan hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (36). BPB hastalarında ayrıca TRH'ya TSH yanıtı artmakta, hipertroidi durumunda daha çok duygudurumda yükselme ve hipotiroidi durumun da ise; duygudurumda çökme tablosu görülmektedir (37).

2.1.3.4. İkincil Haberciler Hipotezi

Bir nörotransmitter ve bir post-sinaptik reseptörün bağlanması, ikincil mesajcı sistemler tarafından oluşan membran bağımlı ve hücre içi süreçleri içeren bir uyarıyı tetiklemektedir. Hücre zarları üzerindeki reseptörler, G proteinler aracılığı ile hücre içi ile etkileşime girmektedir. G proteinler böylelikle ikincil habercilerin devreye girmesine neden olmaktadır. Siklik AMP ve fosfatidil inositol, ikincil haberci sistemler içinde en çok üzerinde çalışma yapılanlarıdır. BPB tedavisinde kullanılan lityumun klinik etkilerinde mediyatör olduğu düşünülen fosfatidil inositol sistemi aynı zamanda adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve kolinerjik nörotransmitterlerin alt tipleri ile de bağlantılar içermektedir (36).

2.1.3.5. İyon Sistemleri

BPB manik dönemde, hücre içi sodyumun azalmış, potasyum ve su tutulumunun artmış olduğu saptanmaktadır. Depresif dönemde ise; tersi bir durum söz konusu olmaktadır. BPB tedavisinde duygudurum düzenleyici olarak kullanılan antiepileptik ilaçların, sodyum kanallarını inhibe ederek etki göstermesi ve kalsiyum kanal blokerlerinin duygudurum düzenleyici etkilerinin gösterilmesi, bu iyon sistemlerinin BPB etiyolojisindeki rollerini ortaya koymaktadır (38).

2.1.3.6. Yapısal ve İşlevsel Beyin Görüntüleme

Beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler; duygudurum bozukluklarında beyinde anormal aktiviteler gözlendiğine işaret etmektedir. Depresif bozukluklarda en sık gözlenen periventriküler bölgeler, bazal gangliyonlar ve talamus gibi subkortikal bölgelerdeki anormal hiperintensitelerin sıklığındaki artıştır. BPB I ve yaşlılarda daha sık olmak üzere bu hiperintensitelerin, yineleyici duygudurum dönemlerinin zararlı nörodejeneratif etkilerini gösteriyor olabileceği varsayılmaktadır. Depresyondan hipomaniye kayma durumunda frontal bölgedeki fonksiyon azalması tersine dönmektedir. Depresyonda daha fazla sol hemisfer azalmasıyla karşılaşılırken; manide, buna kıyasla daha fazla sağ hemisfer azalması görülmektedir. Anterior serebral metabolizmadaki yaygın azalmaya ek olarak, özellikle görece şiddetli yineleyici depresyon ve ailede duygudurum bozukluğu olan hastalarda çeşitli limbik bölgelerde glukoz metabolizmasında artış gözlendiği bildirilmektedir (39).

2.2. İNFLAMASYON

İnflamasyon, vücudun kendini savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon akut ve kronik inflamasyon olarak iki ana grupta incelenmektedir. Akut inflamasyon kısa süreli oluşmakta ve birkaç dakika ile birkaç günde sonlanmaktadır. Plazma sıvı ve protein eksüdasyonu, belirgin nötrofil, lökosit birikimi ile karakterizedir. Kronik inflamasyon daha uzun süreli meydana gelmekte ve süresi günler hatta yıllar arasında değişmektedir. Kronik inflamasyonun karakteristik histolojik bulgusu lenfosit ve makrofaj toplanması ile birlikte doku yıkımı ve onarımıdır. Bu kronik durum vasküler proliferasyon ve fibrozis ile birlikte görülmektedir.

2.2.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon, lökositlerin hasarlı bölgeye ulaşması ile oluşan hasara karşı ani ve erken oluşan bir yanıttır. Lökositler, hasarlı bölgeye ulaştıklarında invaze olan mikrobu ve nekrotik dokuları temizlemeye başlamaktadırlar. Bu işlemler; vasküler değişiklikler ve hücresel olaylar olmak üzere iki büyük mekanizmadan oluşmaktadır (40).

i.Vasküler Değişikler

Kan akımında meydana gelen artışla oluşan -*vasküler çap değişiklikleri – vazodilatasyon*- ve plazma proteinlerinin dolaşımdan uzaklaştırılması için oluşan yapısal değişiklikler – *vasküler geçirgenlik artışı*- vasküler değişikler içerisinde izlenmektedir (40).

1-Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler: Arteriollerin birkaç saniyelik kısa süreli vazodilatasyonu ile oluşmakta ve erken dönemde ısı ve kızarıklığın artışına neden olmaktadır. Dolaşımdan ekstravasküler sıvıya protein kaçışı nedeniyle eritrosit stazı meydana gelmekte ve nötrofiller endotel boyunca marjine olmaktadırlar. Sonra emigrasyon ile intersitisyel dokuya göç etmektedirler. (40)

2-Vasküler geçirkenlik artışı: Vazodilatasyon ve artmış kan akımı ile oluşan intravasküler hidrostatik basıncı, kapillerden sıvı filtrasyonunu artırmaktadır. Bu sıvı başlangıçta transuda niteliğinde olmakla birlikte, kısa sürede damar duvar geçirgenliğinin artması ile değişmekte ve proteinden zengin sıvı yani eksudanın kaçmasına neden olmaktadır. Sonuçta intravasküler ozmotik basınç azalmakta ve intersitisyel ozmotik basınç artarak intersitisyel ödeme sebebiyet vermektedir. Bu durum, inflamasyonun tümör belirtisidir. Akut inflamasyon birçok yolla endotel tabakasının geçirgenliğini arttırmaktadır. TNF ve IL-1 gibi sitokin mediatörler, endotelyal hücre iskeletinin yapısının yeniden düzenlenmesini uyarmaktadır (40).

ii. Hücresel Olaylar

Lökositlerin vasküler boşluktan ekstravasküler boşluğa çıkışındaki olayların gelişimi dört bölümde incelenmektedir.

1- Marginasyon ve yuvarlanma: Lökositlerin damarın periferinde toplanması işlemi marginasyon olarak adlandırılmaktadır. Lökositler endotelyal yüzeyde yol boyunca geçici olarak yapışarak yuvarlanmakta olup; bu sürece de yuvarlanma denilmektedir. Yuvarlanmadaki geçici ve gevşek adezyonlar selektin ailesine bağlı moleküllerce sağlanmaktadır. Selektinler, endotel ve lökositlerde bulunan reseptörler olup; seçilmiş bazı şekerleri bağlayan ekstrasellüler moleküllerle karakterizedirler. (41)

2. Adezyon ve transmigrasyon: Lökositler hücreler arasından geçerek, bazal membranı aşıp ekstravasküler alana geçmeden önce, endotelyal yüzeye sıkıca bağlanmaktadırlar. Bu adezyon olayı büyük oranda lökositlerin hücre yüzeylerinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan endotelyal adezyon moleküllerince düzenlenmektedir. Bu moleküllerin salgılanmasında yine TNF ve IL-1 gibi sitokinler görev yapmaktadır. Endotelyal bağlantılar boyunca ilerleyen lökositler daha sonra salgıladıkları kollajenazlar aracılığıyla bazal membranı fokal olarak delmek sureti ile geçmektedirler. (41)

3.Kemotaksi ve aktivasyon: Ekstravazasyondan sonra lökositlerin kimyasal bir uyaranı izleyerek hasarlı bölgeye doğru göç etmesi kemotaksi olarak adlandırılmaktadır. Hem ekzojen hem de endojen maddeler, lökositler için kemotaktik ajan olarak görev yapmaktadırlar. Bunlar;

a)Çözülebilen bakteriyel ürünler,

b) Kompleman sistemin üyeleri,

c) Araşidonik asit (AA) metabolizmasının lipooksijenaz yolu ürünleri; özellikle lökotrien B4 (LTB4) ve sitokinler; özellikle kemokin ailesi (IL8) gibi.

Kemotaktik ajanlar lökosit hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmakta ve fosfolipaz C aktivasyonuna bağlı G proteini oluşumu ile hücrenin uyarımını sağlamaktadırlar. (41)

4. Fagositoz ve degranülasyon: Mikropların öldürülmesi ve parçalanması aşamasıdır. (41)

iii. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

Hücresel kaynaklı *lokal* ve karaciğer kaynaklı *majör* olmak üzere çeşitli sistemik mediyatörler bulunmaktadır. Bunlar:

1- Vazoaktif aminler: Histamin, serotonin

2- Plazma proteazları:

a) Kininler: Bradikinin, kallikrein

b) Kompleman sistemi: C3a, C5a, C5b-9

c) Koagülasyon-fibrinolitik sistem: fibrinopeptidler ve fibrin yıkım ürünleri

3- Araşidonik asid metabolitleri:

a) Siklooksigenaz yolu (prostaglandinler, tromboksanlar, endoperoksitler),
b) Lipoksigenaz yolu [lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asid (HPETE), hidroksieikozatetraenoik asid (HETE)]

4- Lökosit ürünleri: Lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri

5- Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF)

6- Sitokinler

7- Büyüme faktörleri (41)

Bu mediyatörlerden; özellikle resolvin ailesinin de ortaya çıkmasını sağlayan araşidonik asit metabolitlerinin inflamasyonda önemli görevleri bulunmaktadır.

- **Araşidonik Asit (AA) Metabolitleri**

İnflamatuar uyarı veya C5a gibi mediyatörlerle fosfolipaz aktivasyonuyla membran fosfolipidlerinden oluşan çoklu doymamış yağ asitleridir. Açığa çıkan AA aşağıdaki 2 yoldan birini izlemektedir.

a) Siklooksigenaz Yolu (Prostaglandinler, Tromboksanlar, Endoperoksitler)

Siklooksigenaz enzimiyle AA'dan önce prostaglandin G2 (PGG2) meydana gelmekte ve daha sonra bu molekül peroksidaz enzimi ile PGH2'ye dönüşmektedir. PGH2, daha sonra spesifik enzimlerle daha stabil olan PGI2 (prostasiklin), tromboksan A2 (TXA2), PGE2, PGD2, PGF2α'yı ortaya çıkarmaktadır. Her dokuda bu spesifik dönüştürücü enzim çeşidi farklı olmaktadır. Örneğin; trombositlerde tromboksan sentaz boldur ve ürün daha çok TXA2'dir. TXA2, kuvvetli vazokonstrüktör ve trombosit agreganı olarak görev yapmaktadır. Vasküler endotel ise; prostasiklin sentazı fazla miktarda içermektedir. Etkileri TXA2'nin tam tersidir. PGE2, PGD2, PGF2α ise; vazodilatördürler ve ödemin artmasına sebep olmaktadırlar. Aspirin ve indometazin gibi nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar siklooksigenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin ve tromboksan sentezini azaltmakta; fakat lipoksigenaz yolunu etkilememektedirler. (41)

b) Lipoksigenaz Yolu [Lökotrienler (LT), 5-HPETE, 5-HETE]

Nötrofillerde fazla miktarda olan 5-lipoksigenaz enzimiyle AA'dan, HPETE ve ondan da kemotaktik olan HETE ve vazoaktif LT'ler oluşmaktadır. İlk oluşan LTA4,

hidrolizle LTB4 (kuvvetli kemotaktik) ve LTC4, LTD4, LTE4'e dönüşmektedir. LTB4'ler konsantrasyon seviyesinde lökositlerin, endotele yapışma ve agregasyonunu başlatma yeteneğine sahip, klasik kemoatraktanlardan birisidir. LTB4, akut ve kronik inflamatuar hastalıklarda (örneğin; nefrit, artrit, dermatit ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarında) önemli görevleri yerine getirmektedir. (41)

- **Sitokinler:**

CD4+ T lenfosit (yardımcı T hücreleri) ve aktive makrofajlar gibi birçok hücre tipinden sentezlenebilen medyatörlerdir. İmmatür CD4+ T hücreler (TH0), farklı sitokin salgılama yeteneği olan Th1 ve Th2 hücrelerine farklılaşma özelliğine sahiptirler. Sitokin salgılanması, bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel yaralanmalar ve çeşitli inflamatuar olaylarla uyarılabilmektedir. Sitokinler polipeptid yapıya sahip olup; inflamasyonda en önemlileri IL ve TNF-α molekülleridir. Her ikisi de; aktive makrofajlar, lenfosit ve diğer hücre tipleri tarafından salgılanmakta ve pro-inflamatuar sitokinler olarak isimlendirilmektedirler. Başlıca 3 etkiye sahiptirler:

a) Sistemik akut faz reaksiyonlarını tetikleyici etkiler*:* Aktive makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF-α gibi sitokinler; akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybından sorumludurlar.
b) Endotelyal etkiler*:* Lökosit adezyonu, prokoagülan aktivite ve TAF aktivasyonunda görevlidirler.
c) Fibroblastik etkiler*:* Kollagen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu arttırmaktadırlar. TNF-α ve IL-8, kuvvetli kemoatraktif mediyatörler olup; nötrofillerin kemotaksisine ve aktivasyonuna sebep olmaktadırlar. TNF-α, aynı zamanda birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenlemekle görevlidir. Özellikle interferon-gama (IFN-γ) ile kombinasyonu sitotoksik etki göstermektedir. Çalışmalar, TNF-α'nın akut inflamasyonda ve antitümöral immünitede en önemli sitokin olduğuna işaret etmektedir. Nötrofil ve endotel hücrelerini uyararak adezyona ve kemotaksise yön vermektedir. Fibroblastların ve endotel hücrelerinin TNF-α aracılıklı proliferasyonu, yara iyileşmesinde önemli bir aşama olarak yerini almaktadır. (41)

2.2.2. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon; akut inflamasyon ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü, uzun süreli bir inflamasyon olarak adlandırılmaktadır. Kronik inflamasyonda tipik olarak; mononükleer hücre infiltrasyonu, doku yıkımı ve anjiyogenezis ile fibrozisi içeren onarım görülmektedir. Hasar verici etmenler ısrarla devam ediyor ya da iyileşme süreçlerinde bir aksama var ise; kronik inflamatuar yanıt o dokuda ortaya çıkmaktadır. Kronik inflamasyon; viral enfeksiyonlar, inatçı mikrobiyal enfeksiyonlar (tüberküloz, çeşitli mantarlar v.b.), potansiyel toksik ajanlara uzun süre maruz kalma (silikozis ya da ateroskleroz) ve otoimmun hastalıklar gibi durumlarda gözlenmektedir. Kronik inflamasyonda başlıca rolü olan makrofajların birikimi kalıcıdır ve çoğalabilmektedir. Makrofaj ve lenfositler dışında plazma hücreleri, eosinofiller ve mast hücreleri de bu inflamasyon da görev almaktadırlar (40).

2.2.3. Nöroinflamasyon

Santral sinir sistemi (SSS), geçmişte immun sisteme sahip olmayan bir yapı olarak düşünülse de artık; periferik dokularda olan inflamasyonun, immun sistemin habercileri olan sitokinler aracılığı ile SSS'ye iletildiği ve orada bulunan mikroglialar ile astrositleri aktive edip; onların da sitokin, kemokin, NO ve kompleman proteinleri gibi inflamasyonla ilişkili molekülleri salgılamalarına neden olduğu bilinmektedir. Normal fizyolojik koşullarda bu durum, beyine ya da KBB'ye herhangi bir zarar vermeden temizlenebilmektedir. Ancak bu pro-inflamatuar moleküllerin fazla miktarda ya da kronik biçimde sentez edilmesi, nöronlar üzerinde toksik etkiye sebep olup; nöronların fonksiyon kaybetmesine hatta ölümüne yol açabilmektedir.

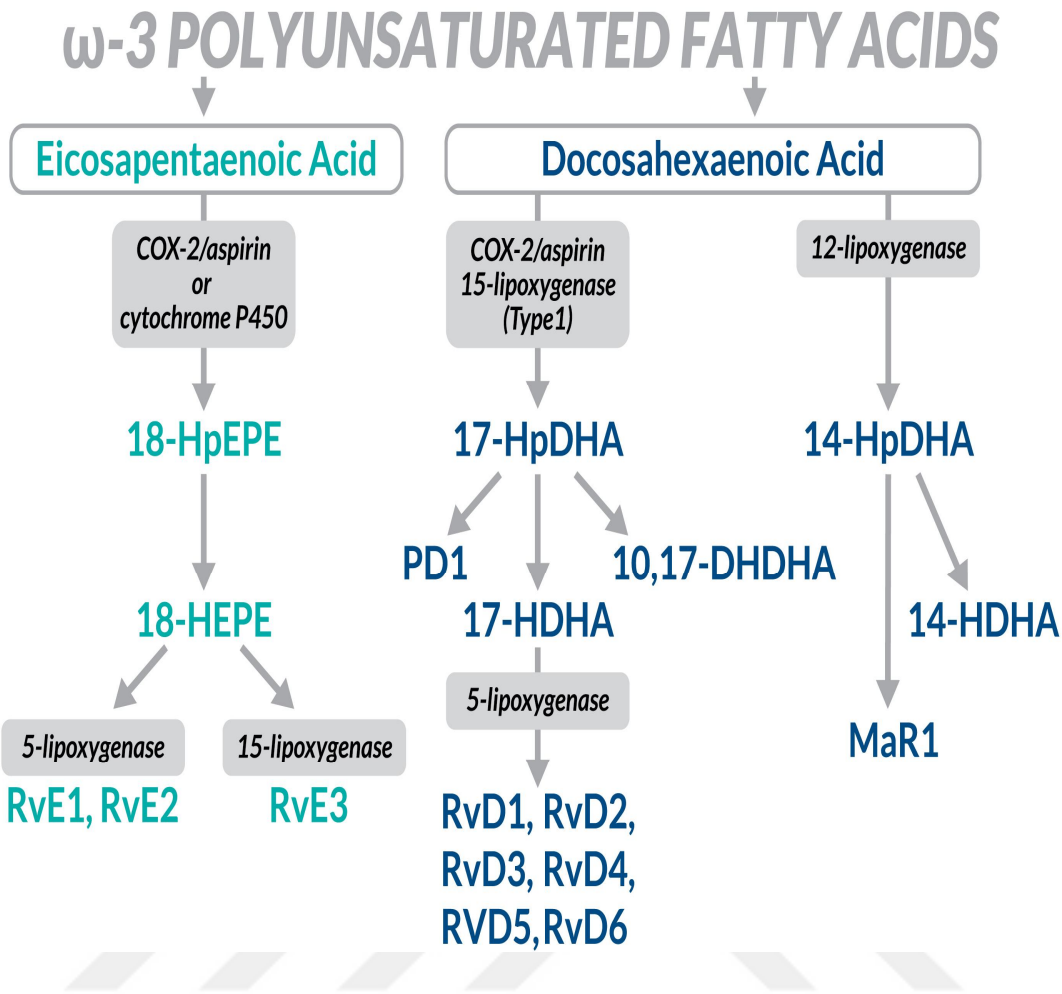
Yaşlanma boyunca kronik mikroglial reaktivite ve inflamatuar sitokinlerin düşük miktarlarda üretimi gerçekleşmekte; bunun sonucu olarak da; nöronlarda fonksiyon değişikliği görülebilmektedir. Yaşlanma ile birlikte oluşan beyin sitokinlerindeki artış, beynin immun uyarana duyarlılığını da artırmakta ve Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların gelişme riskini arttırmaktadır (42).

Nöroinflamasyon kapsamında, nöronlarla mikroglialar arasında iki yönlü ilişki gelişmiş olduğu bildirilmektedir. Nöronlar, mikrogliaların aktivasyonunu düzenlemek için, ON ve OFF sinyaller açığa çıkarmaktadırlar. OFF sinyaller, sağlıklı nöronlar

tarafından salınmakta ve mikroglianın *izleme modunda* kalmasını sağlamaktadırlar. ON sinyalleri (kemokin, purin, glutamat) ise; mikrogliayı aktive etmekte ve fagositozu başlatmaktadırlar (42). Yaşlanmış veya bir şekilde uzun süre pro-inflamatuar sitokinlere maruz kalmış beyinde bu nöron-glia etkileşimi bozulmaktadır. Bu durumun en iyi örneği; Alzheimer Hastalığında bozulmuş olan mikroglial aktivite sonrasında amyloid beta proteinlerinin yeteri kadar fagozite edilememisidir. Biriken bu proteinler mikrogliaları, kronik pro-inflamatuar durumdaki aktivite düzeylerine getirmekte ve hastalığın progresyonuna neden olmaktadırlar.

2.3. RESOLVİN D1 VE İNFLAMASYON

Resolvin D1 (RvD1); çözünülebilir bir mediyatör olup; omega-3 yağ asidi olan doksohekzonik asidin (DHA) metabolitidir (13). Diyetle alınan balık yağı, bitki tohumları gibi besinler vücudumuzun ana omega-3 kaynaklarıdır. Bunlar alındığında öncelikle alfa linoleik aside (ALA) dönüştürülmektedir. ALA da; desaturasyon işlemlerinin ardından EPA' yı oluşturmaktadır. EPA da; sırası ile elongaz ve desaturaz enzimleri ile DHA'yı sentezlemektedir. DHA sentezlendikten sonra; önce 15-lipooksijenaz (15-LOX) enzimi ile 17 S-hidroperoksi-DHA'ya ve daha sonra da 5-lipooksijenaz (5-LOX) ile RvD1 başta olmak üzere diğer D serilerinin de üretimi gerçekleşmiş olmaktadır (43).



Şekil 1: Omega-3 doymamış yağ asidinden resolvin ve diğer mediyatörlerin sentezlenmesi (44)

RvD1'in de sentezlendiği doymamış yağ asitleri sinir sisteminde bolca bulunmaktadır ve bunların sinir sisteminde önemli görevlerinden bazıları; sinaptogenezisi ve nörogenezisi desteklemek, gen ekspresyonunu ve nöronal aktiviteyi uyarmak, nöronu apoptozisten ve nöroinflamasyondan korumaktır (12). Lipoksin, resolvin, protektin, maresin ve nitrolipit gibi doymamış yağ asidi metabolitleri; pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe etmektedirler ve nöroprotektif olarak görev almaktadırlar (14). Doymamış yağ asitleri beynin büyümesi ve gelişimi için esansiyal teşkil etmektedirler. Resolvin, maresin ve protektin adlı mediyatörlerin özellikle D serilerinin, önemli birer hücre koruyucusu olduğu bildirilmektedir (16).

Beyin, omega-3 doymamış yağ asitlerinden zengindir ve bu moleküllerin beyinde ilk kümelendiği zaman perinatal dönem olup; bu durum maternal beslenme ile ilişkilendirilmektedir. Yaşlanma ile beyinde bulunan bu doymamış yağ asitlerinin

azaldığı ve uygun beslenme disiplinleri uygulandığında bu azalmanın durdurulduğuna dikkat çekilmektedir. Burada özellikle diyetle alınan omega-6 doymamış yağ asitleri ile omega-3 doymamış yağ asitlerinin belli bir oranda alınması gerektiği; eğer bu ikisi arasındaki denge omega-6 doymamış yağ asitlerine kayarsa; immunmodülasyonun bozulacağı ve beyinde zararlı inflamatuar sitokinlerin üretimi ile birlikte nörodejeneratif veya nörodavranışsal hastalıkların oluşmasına zemin hazırlanacağı bildirilmektedir (42).

Merched ve ark.'nın 2008 yılında yayınladığı, ateroskleroz ve lipid mediyatörler arasındaki ilişkiyi gösteren deneysel bir araştırmada apolipoprotein E defisiti nedeni ile ateroskleroz gelişen farede lokal inflamasyonun çözülmesinde şu 3 durum model olarak test edilmiştir: 1)tüm lökositlerinde 12/15 lipooksijenaz defisiti 2)normal enzim ekspresyonu 3)makrofaj spesifik 12/15 lipooksijenaz overekspresyonu. Bu çalışmada 12/15 lipooksijenaz ekspresyonun fareleri ateroskleroza karşı koruduğu gösterilmiştir. Özellikle de lipoksin A4, resolvin D1 ve protektin D1 mediyatörlerinin; makrofaj ve endotel hücre üzerinden lokal inflamasyon cevabını kontrol ettiği bildirilmektedir (15).

Diyetle alınan EPA ve DHA'nın arttırımı, RvD1 sentezini kanda ve periferik dokularda arttırmaktadır. RvD1'in anti-inflamatuar etkilerinin; pro-inflamatuar sitokinlerin sentezinin inhibe edilmesi ve nötrofillerin dokular içine transendotelyal göçünün inhibisyonu ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (14). RvD1, anti-inflamatuar aktiviteleri tetiklemekte ve mikroglial hücrelerdeki IL-4 indüklü M2 belirteçlerinin (yani anti-inflamatuar süreçlerin) ve anti-inflamatuar etki gösteren PPAR-γ sinyal yolağının ekspresyonunu güçlendirmektedir (16). RvD1, mikroglialardaki NF-κB ve MAPK gibi pro-inflamatuar sinyal yolaklarını inhibe ederek, santral sinir sistemindeki inflamasyonu azaltmaya katkı sağlamaktadır (45). Yapılan çalışmalarda RvD1'in nötrofil ile onun stimüle ettiği apoptozisin takviyesini ve TNF-α, IL-1β miktarını azalttığı; buna karşılık IL-10 miktarını arttırdığı gözlenmiştir (46).

RvD1'in PMN yüzeylerinde yer alan lipoksin A4 reseptör/formil peptid reseptör 2 (ALX/FPR2) ve G protein bağımlı reseptör 32 (GPR32) adlı iki reseptörü bulunmaktadır. RvD1 bu reseptörleri üzerinden insan dokularında anti-inflamatuar etkilerini göstermekte ve inflamasyonun çözülmesine aracılık etmektedir. İnsan makrofajlarında bu iki reseptörün fazla üretimi RvD1'e artmış cevapla sonuçlanırken; bu reseptörlerde meydana gelen bir yetersizlik cevapta azalmaya neden olmaktadır (95-47). İnsan PMN'lerinde, RvD1'in düşük konsantrasyonları esas olarak GPR32

ekspresyonuna duyarlı iken; yüksek konsantrasyonlarda ALX/FPR2 ile ilişkili cevapları açığa çıkarmaktadır. RvD1'in esas anti-inflamatuar etkilerinin ALX/FPR2 reseptörü üzerinden olduğu bildirilmektedir (48). RvD1'in, IL-4 indüklü mikrogliaların M2 fenotipinin oluşmasını PPAR-γ sinyal yolağı üzerinden yaptığı ve nöroinflamasyonun çözülmesine de; migroglia polarizasyonu (M1/M2) üzerinden aracılık ettiği yapılan çalışmalarda öne sürülmektedir (49).

2.4. BİPOLAR BOZUKLUKTA İNFLAMASYON

İnflamasyon ile davranış arasında bir ilişkinin olabileceğine dair ilk kanıtlar ; "sickness behavior" denilen hastalık davranışlarının gözlenmesi ile ortaya atılmıştır. Bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında; memeli hayvanlar ve insanlarda irritabilite, uyuşukluk-uyku halinde olma, bitkinlik, iştahsızlık, cinsel istek azalması, psikomotor aktivitede azalma, ağrı duyumunda artış ve konsantrasyonda azalma gibi davranışsal değişimleri içeren bir *hastalık hali* gözlenmektedir. Bu tablonun oluşmasında IL-1β, IL-6, TNF-α ve IFN-γ gibi pro-inflamatuar moleküller sorumlu tutulmaktadır (50). Bu gözlemlenen hastalık hali ile depresif durum arasında ciddi benzerliklerin olması; depresyonun gelişmesinde sitokinlerin, dolayısı ile inflamasyonun rolü olabileceği ile ilgili hipotezi ortaya çıkarmıştır.

Mizaç bozukluğunda inflamasyonun varsayılan rolü ilk olarak 1990'ların ilk yıllarında hipotez edilmiştir. Smith; makrofaj aktivitesini arttıran koroner arter hastalığı, inme ve romatoid artrit gibi hastalıklarda buna paralel olarak depresif bozukluk insidansında da artış tespit ettiğini klinik olarak gözlemlediğini belirterek, "depresyonun makrofaj teorisi" ni yayınlamıştır (51). Smith depresyonun makrofajlar tarafından salgılanan sitokin artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Günümüzde otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarına komorbid depresyon prevalansında ciddi derecede yüksek oranlar saptanmaktadır (52). Bu durum sadece sistemik hastalığın getirdiği psikolojik stresle açıklanamayacak kadar olağan bir durum olarak değerlendirilmemektedir. IFN-γ tedavisi alan hepatit C hastalarında, klinik olarak anlamlı saptanan depresif semptomlar ortaya çıkmakta ve bu durum fenotipik olarak major depresyona benzemektedir; hatta bu durumda antidepresan tedaviye yanıt alınabilmektedir (53). İnflamatuar yanıtın aktivasyonu; fiziksel ve psikolojik stresörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan değişikliklere benzer şekilde çeşitli

nöroendokrin ve nörotransmitter değişimlerini uyarmaktadır. Örneğin; periferal bir enfeksiyon olan viral bir enfeksiyon beyin tarafından stresör olarak algılanmakta ve nöroinflamasyon tetiklenmektedir (53). Sitokinler, kan beyin bariyerini (KBB) geçemeyecek kadar büyük moleküllerdir. Sitokinlerin santral sinir sistemine giriş yolları için çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bunlar:

1. Sirkümventriküler organlar gibi KBB'nin olmadığı alanlar
2. Endotelden salgılanan sitokin spesifik taşıyıcı moleküllerine bağlanarak
3. Sitokin sinyallerini beynin çeşitli çekirdeklerine ileten vagal afferent yolların aktivasyonu ile (55)

Sitokinler bu üç yoldan bir ya da birkaçını kullanarak SSS'ye ulaşmakta ve nöroinflamasyonun başlamasına neden olmaktadırlar.

BPB hastalarında inflamasyon sürecinin genetik ilişkisine dair yapılan bir çalışmada, TNF-α geninin 308 adenin pozisyonunda alışılmadık bir varyant tespit edildiği ve bu varyantın TNF-α üretiminde artışla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (56). BPB hastalarının kan dolaşımında monositer fagositer sistemin sistemik aktivasyonuna işaret eden monosit oranında (CD14+) artış saptanmaktadır (57). Monosit aktivasyonundaki artış hastaların çocuklarında da gösterilmektedir (58). T hücreleri ile ilişkili yapılan çeşitli araştırmalarda, aktive T hücre (CD4+, CD25+) ve B hücrelerinde artış saptanmış olup; sistem Th1 yönüne doğru ilerlemektedir (57, 59).

Değerlendirmeye alınan 3 meta-analiz çalışmasına göre; sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bipolar hastalarda TNF-α ve çözünebilir TNF-α tip 1 reseptöründe (sTNFR1) -TNF-α aktivasyonunu gösteren belirteç- artış tespit edildiği bildirilmektedir (60). Başka bir çalışmada da; sTNFR1'in BPB I hastaları ile BPB II hastalarının ayrımında kullanılabileceği iddia edilmiştir (61).

BPB'nin ötimik, depresyon ve mani dönemlerinde bu inflamasyon parametrelerinin değişikliğe uğradığı çeşitli araştırmalarda ortaya çıkarılmıştır. Mani döneminde; IL-6, TNF-α, sTNFR1, IL-Ra (reseptör aganisti) ve IL-4 miktarında artış olduğu gösterilmiştir (52). Sınırlı sayıda yapılan çalışmada da; kontrollere kıyasla bipolar hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-1β ve IL-8 seviyelerinde artış; IL-6 seviyesinde azalma tespit edildiği bildirilmiştir (62, 63).

BPB ile şizofreni ve major depresyon gibi diğer psikiyatrik hastalıkların inflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda anlamlı bir fark tespit edilememiştir (52). Sadece bir çalışmada; bipolar hastaların depresif ya da manik atak döneminde, major depresyonlu hastalara kıyasla IL-1β seviyelerinde azalma saptandığı vurgulanmıştır (64). Tüm bu tartışmaya açık bulgular, BPB'de sitokinlerin ya da inflamatuar belirteçlerin tanı koydurucu belirteç olarak kullanımını sınırlandırmaktadır.

Kontrollere kıyasla BPB'de inflamasyonla ilişkili sitokin dışı moleküllerde de artış saptanmaktadır. Bunlar;

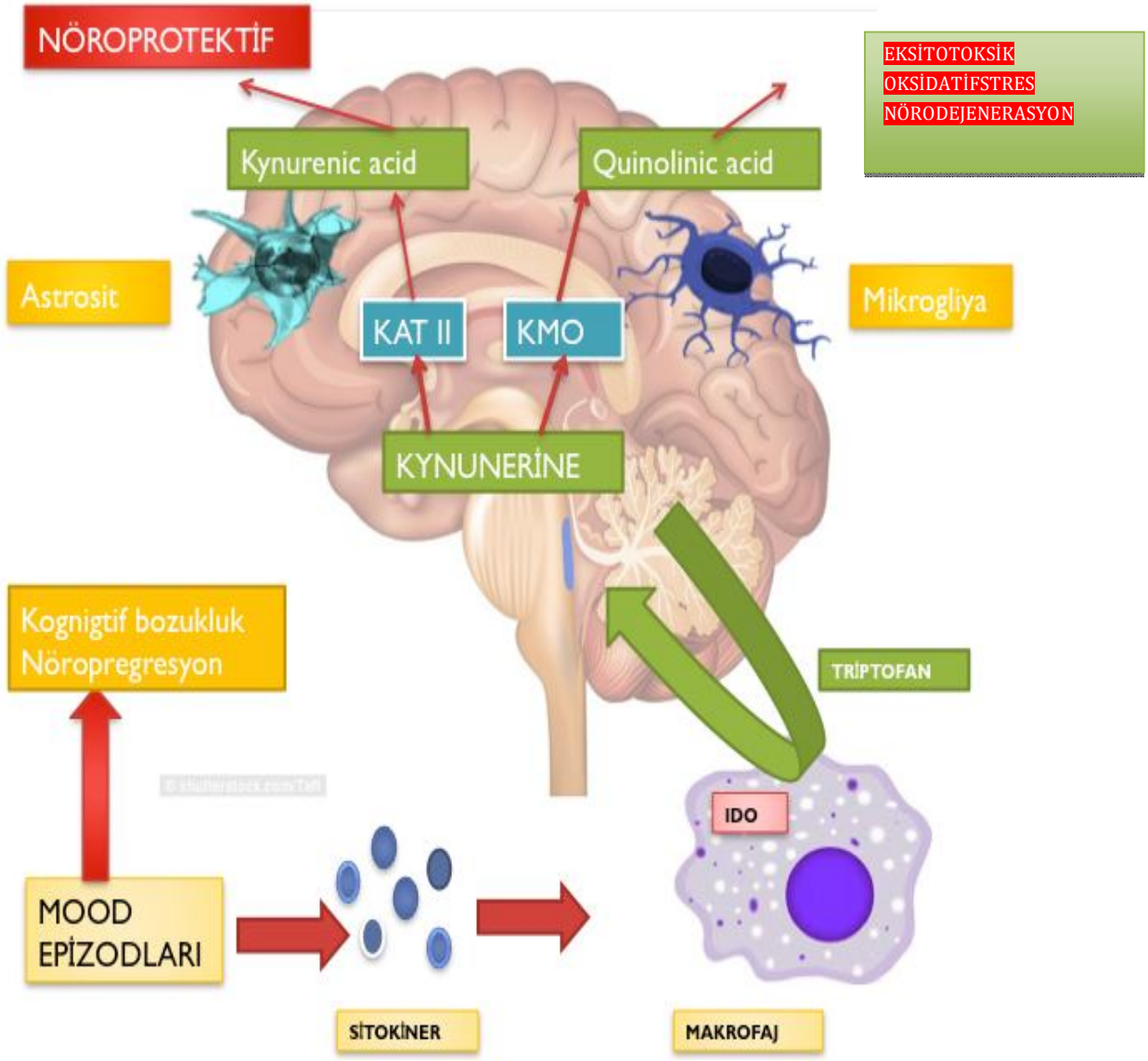
1. Çözünebilir IL-2 reseptörü (sIL-2R) (61, 65)
2. Interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1 Ra) (65)
3. Endotel hücre aktivasyonunu gösteren belirteçler; osteoprotegrin, von Willebrand faktör, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) (66)
4. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler (67)
5. Oksidatif stres molekülleri (68)
6. Akut faz proteinleri, özellikle CRP. CRP, bipolar hastaların orbitofrontal korteks hacmi ve bilişsel fonksiyonları ile negatif korele olan klinik pratikte kullanılabilen bir biyobelirteçtir. (69)

SSS'de pro-inflamatuar sitokinler ya da diğer moleküller yardımı ile başlatılan nöroinflamasyon sürecinin; ya nörotransmitter mekanizmasını ya nöroendokrin sistemi değiştirerek ya da sinaptik plastisite oluşturarak nörodejenarasyona ve sonuç olarak psikiyatrik hastalıkların gelişmesine zemin hazırladığı düşünülmektedir.

SSS'de bulunan mikroglialar; beyinde pro-inflamatuar sitokin üretimi ile serotonin seviyelerini düzenlemekte ve bir sensor gibi çalışmaktadırlar (52). Burada özellikle kinürenin yolağı önem kazanmaktadır. Triptofan molekülü inflamasyonun olmadığı ortamda serotonine çevrilme eğilimindedir. Ancak pro-inflamatuar sitokinlerin var olduğu ortamda mikroglialar vasıtası ile triptofan, indolamin-3-monooksijenaz enzimi (IDO) ile kinürenine; kinürenin de, kinürenin-3-monooksijenaz enzimi (KMO) ile quinolinik aside çevrilmektedir. Quinolinik asit oksidatif stres ve sonuçta nörodejenerasyonun oluşmasına neden olan eksitotoksik bir moleküldür (70). Sitokinlerin olmadığı ortamda ise; kinürenin astrositler içinde kinürenin

aminotransferaz II enzimi (KAT II) ile nöroprotektif bir molekül olan kinürenik aside çevrilmektedir. Savitz'in 2015 yılında yaptığı bir çalışmada; BPB'de kontrollere kıyasla kinürenik asit/quinolinik asit oranında azalma tespit edilmiş olup; kinürenin metabolizmasındaki anormalliklerin, hastaların hipokampüslerini ve amigdalalarını negatif etkilediği ileri sürülmüştür (71).

Mikroglialaların önemli özelliklerinden bir tanesi de; iki adet fenotipe sahip olmalarıdır. Dinlenim durumunda mikrogliaya IFN-γ ya da lipopolisakkarit gibi inflamasyonu tetikleyici bir uyarı gelirse M1 fenotipine dönüşmekte ve pro-inflamatuar sitokinleri salgılamaktadır. Eğer ki; IL-4 ya da IL-13 gibi anti-inflamatuar sitokinlerle uyarılırsa M2 fenotipine dönüşmekte ve IL-10, RvD1 ve LXA4 gibi anti-inflamatuar veya inflamasyonun çözülmesine aracılık eden moleküllerin salgılanmasına neden olmaktadır (72). Nakagawa ve ark.'nın 2014 yılında yayınladığı bir derlemede; mikroglialaların M1/M2 fenotiplerinin, psikiyatrik hastalıkların relaps ve remisyonları ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmektedir. M1 polarizasyonu, SSS'deki nöral ağda fonksiyon bozukluğunu tetikliyor gibi görünmektedir. Özellikle de; duygudurum ve ağrının nöral devreleri için prefrontal korteksin M1 mikrogliya indüklü disregulasyonu, majör depresif bozukluk, vasküler depresyon, kronik ağrı ve migren belirtilerinin oluşması ile sonuçlanmaktadır. Tüm bunların yanında mikroglianın M2 fenotipinin anti-inflamatuar sitokin üretimi sayesinde, M1 fenotipin uyardığı nöroinflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Hatta psikiyatrik hastalıkların relapsını azaltmak için mikroglialaların M2 fenotipinin oluşmasını sağlayan moleküllerin, tedavide kullanılabileceği öne sürülmektedir (72).



Şekil 2: Serotonin ve sitokin ilişkisi (73)

**IDO: indolamin-3-monooksijenaz enzimi, KAT II: kinürenin aminotransferaz II enzimi
KMO: kinürenin-3-monooksijenaz enzimi

2.5. METABOLİK SENDROM

Metabolik Sendrom (MetS), modern çağın en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. MetS, klinik ve biyokimyasal faktörlerin beraber değerlendirildiği ve kişilerin kardiyovasküler, tip 2 diyabet ve erken mortalitesine sebep olan bir tablodur (74). MetS için en önemli risk faktörleri; beslenme biçimi, sedanter yaşam, yaş, abdominal obezite ve insülin direncidir (75).

2.5.1. Tanımı

Günümüzde Metabolik Sendrom adı ile bilinen tablo, ilk olarak 1983 yılında arterosklerotik risk faktörleri kümesi olarak isimlendirilmiştir. Bu risk faktörleri kümesinden, MetS olarak adlandırılmadan önce Sendrom X olarak bahsedilmiştir. Reaven ilk kez 1988'de bu adlandırmayı yapmış ve insülin direncinin bu sendromda önemine dikkat çekmiştir. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu risk faktörleri kümesinin "Metabolik Sendrom" olarak adlandırılmasını uygun görmüş ve sendromun tanı kriterlerini de yayınlamıştır (76).

MetS; insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların içiçe girdiği ölümcül bir endokrinopatidir. (77)

MetS için farklı tanı kriterleri tanımlanmaktadır. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; MetS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-DSÖ MetS tanı kriterleri ile insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir.

Tablo 1: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (77)

Aşağıdakilerden en az üçü:
• **Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm) ***
• **Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)**
• **Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)**
• **Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)**
• **Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)**

** Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.*(70)

2.5.2. Epidemiyolojisi

Dünya genelinde obezite oranı 1980 yılından itibaren neredeyse ikiye katlanmış bulunmaktadır ve 200 milyon erkek ile 300 milyon kadının obez (BMI>30) ve 1,4 milyar yetişkinin de fazla kilolu (BMI>25) olduğu tahmin edilmektedir (DSÖ 2013).

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde MetS önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Etnik, kültürel, coğrafi özelliklere göre ve yapılan çalışmanın temel aldığı kriterlere ve popülasyona göre sıklığı erişkin nüfusta %20 ile %30 arasında değişen bir pandemi olarak öngörülmektedir (78, 79).

2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş ve bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır. Bu kriterlere göre kadınlarda MetS sıklığı %43,5, erkeklerde ise %41,4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça MetS sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde sıklığı %57,7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada bir başka özellik; kadınların %63,6'sının, erkeklerin %34,5'inin obez olduğunun saptanmasıdır (76, 80, 81).

2.5.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri

- **İnsülin Direnci**

Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlık olarak tanımlanmaktadır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel aktivite azalması, obezite ve ileri yaş insülin direncine sebep olmaktadır. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci saptanmaktadır. Bu direnç, öglisemiyi sağlayabilmek için insülinde artışla açıklanmaya çalışılmaktadır. Insülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birliktedir, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte saptanmamaktadır. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir. (77)

- **Diyabetes Mellitus**

Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da; aşikâr DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı MetS'nin tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılamaktadır, ayrıca insülin direncinin olması beklenmemektedir. (77)

Tablo 2: Diabetes mellitus tanı kriterleri:

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;
Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal
Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG) Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl = diabetes mellitus
B. OGTT değerlerine göre;
2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal
2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus

BAG ve BGT olan kişilerde aşikâr DM gelişme riski artmıştır ve bu hastalar "pre-diyabet" olarak adlandırılmaktadır. Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul görmektedir. Ülkemizdeki diyabet sıklığı ile ilgili önemli veriler Türk Diyabet Çalışması (TURDEP) ile elde edilmiştir. TURDEP çalışmasında 1997-98 yılları arasında ülke genelinde 24788 kişi taranmış ve diyabet sıklığı %7,2, BGT %6,7 bulunmuştur. Diyabet kadınlarda saha sık saptanmıştır. Bu veriler ülkemizdeki diyabet sıklığının birçok ülkeden daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (76, 82).

TURDEP II çalışması, TURDEP I çalışmasının tekrarı şeklinde, 26499 kişi üzerinde Haziran 2010 tarihinde gerçekleştirilmiştir. TURDEP I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı ve diyabet sıklığında %90 artış olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, diyabet 1998 yılına göre daha erken (yaklaşık 5 yaş) başlamaktadır. Diyabet sıklığındaki artış sadece ülkemizde gözlenen bir durum değildir. Tüm dünyada diyabet sıklığı hızla artmaktadır; ancak, ülkemizdeki artış hızı dünyadakine göre çok yüksektir (83).

- **Hipertansiyon**

Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci yatmaktadır. İnsülinin santral sempatik etkiyi arttırıp; böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmektedir. İnsülin direnci varlığında,

periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vasküler duvardaki kontraksiyon etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PatenT - Prevalence, Awareness and Treatment of Hypertension in Turkey) çalışması, ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, farkındalığı, tedavi alma ve kontrol oranları konusunda yapılan önemli araştırmalardan birisidir. 2003 yılı için ülkemizde hipertansiyon sıklığı %31,8, farkındalık %40, tedavi alma %31, kontrol oranı %8 ve antihipertansif tedavi almakta olanlarda kontrol oranı %20 olarak tespit edilmiştir (84).

- **Dislipidemi**

MetS'de trigliserid ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır. Insülin direnci arttıkça, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini yükseltmektedir. Ülkemizde MetS sıklığını ortaya koymak için 4259 kişi üzerinde gerçekleştirilen METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırma Grubu) çalışmasında lipit değerleri de ölçülmüştür. Bu çalışmada bildirilen total kolesterol düzeyleri erkeklerde 173,6 mgr/dl, kadınlarda 179,6 mgr/dl olarak saptanmıştır. Trigliserid düzeyi erkeklerde 148,3 mgr/dl, kadınlarda 129,7 mgr/dl saptanmıştır. LDL-kolesterol erkekte 98,5 mgr/dl, kadında 100,5 mgr/dl, HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 46,3 mgr/dl, kadınlarda 52 mgr/dl, genel ortalama ise 49,2 mgr/dl bulunmuştur. (76, 85)

- **Obezite**

TURDEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite bulunmaktadır. Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergelerinden biridir. Ancak insülin dirençli MetS olgularının bir kısmında obezite görülmeyebilir. Adipoz doku; leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF-α, IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organ gibi işlev görmektedir. Her obez hasta MetS açısından taranmalı ve viseral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir (77).

- **Koroner Arter Hastalığı**

MetS erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. MetS tanılı hastalarda KAH riski 3 kat artmış saptanmaktadır. Kardiyovasküler mortalite

MetS tanılı hastalarda %12 iken, MetS'u olmayanlarda bu oran %2,2 olarak tespit edilmiştir. MetS tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve revize NCEP tanımlamalarının kullanıldığı 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde; MetS'un kardiyovasküler hastalık riskini 2,35, kardiyovasküler mortaliteyi 2,40, tüm sebepli mortaliteyi 1,58, miyokard infarktüsü riskini 1,99 ve inme riskini 2,27 kat artırdığı ortaya koyulmuştur (76). Diğer önemli bir sonuç ise, MetS tanılı kadınlarda kardiyovasküler riskin erkeklere göre yüksek gözlenmesidir. Kadınlarda yüksek riskin olmasında; postmenopozal kadınlarda erkeklere göre abdominal obeziteye yatkınlığın daha fazla olmasının, kadınların erkeklere göre daha farklı bir kolesterol proline sahip olmasının, yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmasının ve polikistik over sendromu, hormon replasman tedavisi ve gestasyonel diyabet gibi kadınlara özel risk faktörlerinin rolü olabileceği düşünülmektedir (86).

- **Nonalkolik Yağlı Karaciğer**

İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izlemektedir.

Obezlerin %75'inde hepatosteatoz, %20'sinde steatohepatit, %2'sinde siroz gözlenmektedir (77).

- **Polikistik Over Sendromu**

İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karekterize bir tablodur. %40 olguda BGT veya aşikar DM saptanmaktadır.

Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riskinin arttığı belirtilmektedir (77).

- **Subklinik İnflamasyon**

C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi MetS bileşenleriyle bağlantı gösterir. MetS tanılı vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar (87). Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik infamasyonu gösterdiği ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu öngörülmektedir (77).

- **Endotel Disfonksiyonu**

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak isimlendirilmektedir. MetS'nin klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği saptanmıştır (77).

- **Hiperkoagülabilite**

İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini arttırarak makrovaküler hastalık riskinde artış meydana getirmektedir (77).

2.5.4. Metabolik Sendromun Patofizyolojisi

MetS'nin tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör günümüzde tanımlanmamaktadır. Ancak MetS'nin etyolojisi üç maddede incelenebilir: Obezite/yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) (76). Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da; modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir (80).

Son dönemde yapılan çalışmalarda belirtilen; yağ dokusunun, metabolik yolda yer alan endokrin bir organ olarak işlev gördüğü şeklindedir (87). Yağ dokusu aktif bir hormonal organ işlevi görerek TNF-α, IL-6, leptin, adiponektin ve resistin gibi metabolik sendromdaki metabolik değişikliklere olumlu ya da olumsuz yönde etki eden hormonal faktörleri ve sitokinleri salgıladığı saptanmış bulunmaktadır (88).

MetS'nin fizyopatalojisinde, işte bu kronik subklinik inflamasyon olduğuna dair görüş gün geçtikçe geçerlilik kazanmaya başlamıştır. İnflamasyon, aterosklerozun başlangıç aşamasından gelişimine ve en son tıkayıcı komplikasyonlarının olduğu aşamaya kadar etkisini göstermektedir. Endotelyal hücre, ICAM ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerini salgılar ve bu moleküller aracılığı ile lökosit adezyonuna ve lökositin damar duvarına göçüne yardımcı olmaktadır. Sonuç olarak, aterosklerozun bir başka bakış açısı ile MetS'nin, ilk patolojisi "yağlı çizgilenme" meydana gelmektedir (52, 89).

2.6. METABOLİK SENDROM VE RESOLVİN D1 İLİŞKİSİ

MetS ve özellikle de onun ilişkili olduğu bozukluklardan obezite, yağ dokusundaki düşük dereceli kronik bir inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. RvD1, güçlü bir anti-inflamatuar mediyatördür ve monositlerin adipositlerle ilişkisini düzenleme yeteneğine sahiptir (17). Yağsız doku ile kıyaslandığında obez yağ dokusunda, RvD1 ve RvD2 gibi endojen anti-inflamatuar sinyallerde eksiklik olduğu bildirilmektedir. RvD1 ve RvD2; leptin, IL-1β, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokin üretimini uyaran adinopektinin salgılanmasını azaltmaktadır. Bu mediyatörler, MCP-1 ve LTB4 ile uyarılan monositlerin adipositlere adezyonunu ve yağ dokusu içine migrasyonunu artırmaktadır. Sonuç olarak; D serisi resolvinler, obezite indüklü yağ dokusu inflamasyonunda hem lokal adipokin üretimini, hem de monosit kümelenmesini önlemektedirler (17).

Katakura ve ark.'nın 2014 yılında yayınladığı bir çalışmada; beslenmenin böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. Sıçanlar; kontrol grubu, EPA (eikosapentonik asit) ve DHA (doksohekzonik asit) ile beslenen grup, sadece EPA ile beslenen grup olarak 3 gruba ayırmışlar ve 20 hafta sonra bu beslenme şekillerinin böbrekler üzerine yaptığı değişimleri ölçmüşlerdir. EPA ve DHA ile beslenen ikinci grupta; glomeruler skleroz değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Yine bu ikinci grupta; anlamlı olarak protektin D1, RvD1 ve RvD2 seviyeleri yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak; beslenmede EPA ve DHA'nın beraber kullanımının MetS ile ilişkili böbrek bozukluklarında TG seviyelerini azaltarak ve omega-3 doymamış yağ asidi türevlerini artırarak koruyucu olduğu bildirilmektedir (90).

Gonzalez ve ark.'nın 2009 yılında yayınladığı deneysel bir çalışmada; genetik defekt sonucu obezite oluşturulan farelerde (*ob/ob* fare) genetik defekt oluşturulmayan fareye göre; vücut, karaciğer ve epididim ağırlığının arttığı, serum kolesterol ve ALT sevilerinde de yükselme saptandığı ancak TG seviyesinde azalma meydana geldiği saptanmıştır. 5 hafta boyunca bu *ob/ob* farelere omega-3'ten zengin diyet uygulandığında karaciğer yağlanmasının hafiflediği ve serum kolesterol seviyelerinde anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Adipoz dokunun, insülin direncini ve yağlı karaciğeri düzenlemede önemli görevleri vardır. Omega-6 üzerinden sentez edilen

moleküllerin (pro-inflamatuar moleküller) inhibe edilmesi, omega-3 üzerinden sentez edilen moleküllerin miktarını attırmaktadır. Böylece RvD1, protektin D1 gibi çözücü gruptaki moleküllerin adipoz dokuda artışı meydana gelmektedir. Omega-3 türevi bu maddelerin terapötik amaçla verilmesi de; insülin direncinde ve yağlı karaciğer oluşumunda azalma ile sonuçlanmaktadır (91).

Çalışmalar RvD1'in adipoz dokuda makrofajların M2 fenotif polarizasyonunu tetiklediğini göstermektedir. RvD1'in in vitro olarak adipoz doku substratlarına eklenmesi, o dokuda M1 fenotip ekspresyonuna ve bunun sonucu olarak da; TNF-α, IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin azalmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda M2 fenotipin ekspresyonun artışı ile IL-10 sentezi artmakta ve buna, monositlerin adipoz dokuya migrasyonun azalması eşlik etmektedir. Omega-3'ün tedavi amaçlı kullanımının metabolik inflamasyonu azaltılacağı öngörülmektedir (18).

2.7. METABOLİK SENDROM VE BİPOLAR BOZUKLUK İLİŞKİSİ

MetS ve BPB arasındaki ilişki, fiziksel ve mental sağlık arasındaki iki yönlü ilişkinin bir sonucudur. Genel popülasyona kıyasla BPB hastalarında MetS 2 kat daha fazla saptanmaktadır (92, 93). Giderek artan kanıtlar, BPB'ye komorbid MetS'si olan hastalarda, BPB'nin kliniğe yansımasının değiştiğini göstermektedir. Komorbid MetS'si olan hastalarda; tedavi zorluğunda, hastaneye başvurularda veya intihar girişimlerinde artış ve kısa ötimik dönemlere sahip oldukları bildirilmektedir (94).

BPB'de MetS oluşmasında iyatrojenik ve iyatrojenik olmayan faktörlerden bahsedebilmektedir. İyatrojenik faktörler olarak kullandığımız metabolik yan etkileri olan ikinci nesil antipsikotikleri sayabilmekteyiz. İyatrojenik olmayan faktörler ise; BPB hastalarının davranışsal örüntülerini, metabolik ve nöronal fonksiyon bozukluğu meydana getiren çeşitli moleküler yolakları içermektedir. Bunlar da; organik (fizyolojik ve genetik faktörler gibi) ve davranışsal faktörler olarak alt gruba ayrılmaktadır (93, 95). Davranışsal nedenler; fazla beslenme, sedanter yaşam, sigara içimi olarak sayılabilmektedir. Organik faktörler de ise; inflamatuar süreçler, HPA aksındaki fonksiyon bozukluğu ve nörometabolik etkiler sıralanabilmektedir.

MetS'nin ortaya çıkışında pro-inflamatuar sitokinlerin ve diğer inflamasyona yardımcı olan moleküllerin (örneğin; kemokinler, adezyon molekülleri gibi) rolü önem arz etmektedir. Aterosklerozun yağlı çizgilenme aşamasında görevli moleküllerden ICAM ve VCAM-1, BPB hastalarında da anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (52, 66). Diğer muhtemel ilişki kortizol üzerinden kurulmaktadır. Fizyolojik şartlarda kortizolün sitokin üretimi üzerinde inhibitör bir etkisi vardır. Kronik stres süresince bu inhibitör etki kaybolur ve özellikle IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi artmaktadır. Bu sitokinler hücre içi yolakları etkilemekte ve glukokortikoid reseptörlerinin kortizole cevabını inhibe etmektedirler. Bu anormal HPA aksı aktivasyonu, BPB'de de bildirilmektedir. Ötimik hastalarda strese cevapta; kalp hızında ve tükürük salgısında azalma gibi beklenmeyen bir inhibisyon ortaya çıkmaktadır (96). Bu değişmiş nöroendokrin cevaba paralel, bu hastalar glukokortikoidlere azalmış lenfosit duyarlılığı göstermektedirler (52, 96). BPB'de kronik düşük dereceli inflamasyonun oluşmasında, immun sistemi kontrol eden bu HPA aksındaki fonksiyon bozukluğunun da rolü önemlidir. Metabolik açıdan bakacak olursak; uzun süreli kortizol seviyesindeki yükseklik, santral obezite, hiperglisemi, insülin direnci, androjen üretiminde artış ve hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır. Kortizol seviyesindeki kronik yükseklik, hafıza ve dikkat azalmasını da içeren bilişsel fonksiyonlarda bozukluğa, anksiyeteye, psikoza ve depresif/öforik duygudurum durumuna yol açmaktadır (93, 97, 98).

İnsülinin, beyinde özellikle duygudurum ve bilişsel süreçlerle ilgili olan amigdala, hipokampüs ve prefrontal korteks gibi alanlarda büyüme faktörü gibi davrandığı bildirilmektedir (99). Bundan dolayı insülin direnci, nöroplastisitede bozulmaya ve atrofiye neden olabilmektedir. Metabolik disfonksiyon özellikle de insülin direnci üzerinden, MetS ve BPB arasında ilişki kurulmaktadır (93).

2.8. BİPOLAR BOZUKLUK, METABOLİK SENDROM VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Kesitsel epidomiyolojik çalışmalarda; genel popülasyonla karşılaştırıldığında, major depresyon veya manik atak öyküsü olan kişilerin büyük çoğunluğunun obez olmaları dikkat çekmektedir (100). Uzunlamasına çalışmalarda, ergenlik döneminde geçirilen depresyonun, erişkin dönemde beden-kitle-endeksinin artışı için anlamlı bir prediktör olarak değerlendirilmiştir (101). Benzer şekilde obezite kriterini karşılayan

bireylerin, sağlıklı kilodaki bireylere kıyasla son 12 ayda major depresif dönem geçirmiş olma oranları daha yüksektir (102). Nörogörüntüleme ve nörofizyolojik kanıtlar, duygudurum bozukluğu ile obezitenin ortak sinirsel devreleri kullandığını göstermektedir (103). Dopamin sistemindeki değişimler ödül sistemi üzerinden bir maddenin ya da besinin istenmesini veya arzu edilmesini düzenlemektedir. Hem BPB'de hem de obezite de dopaminerjik sistemde aksama olduğu saptanmıştır (104). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda; BPB tanılı fazla kilolu ya da obez hastalarda daha düşük oranda madde kullanım bozukluğu saptandığı buna karşın; madde kullanım bozukluğu olan BPB tanılı hastalar da ise; daha düşük oranda obezite görüldüğü bildirilmektedir (105).

BPB ve obezite, fronto-striatal-limbik devrede değişiklikler ve inflamatuar, metabolik ve endokrin sistemlerde düzensizlik ile belirgin olan multisistem sendromlardır (106). Özellikle ortak inflamatuar süreçlerden etkilenmeleri nedeni ile bu sendromlar inflamasyonun farklı iki yüzü gibi düşünülmektedir. MetS'de adinopektin, leptin ve resistin gibi adipokinlerin (adipositlerden salgılanan sitokinler) yanı sıra TNF-α, IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerde de değişim olduğu saptanmıştır (107).

Tokluk hormonu olan leptin, yapısal olarak pro-inflamatuar sitokinlere benzerdir. Leptin Th1'in sitokin salgılamasını arttırırken; Th2'nin sitokin üretimini ise engellemektedir (108). Epidemiyolojik kanıtlar, hayat boyu bir depresyon öyküsü olan bireylerin serum leptin düzeylerinde yükselme olduğunu ve yüksek serum leptin düzeyinin, beş yıllık bir periyotta majör depresif bir dönem başlamasını öngördüğünü bildirmektedir (109). Postmortem yapılan bir çalışmada, intihar sonucu hayatını kaybeden major depresyon tanılı hastaların frontal korteks dokularında leptin reseptörünün down regüle olduğu tespit edilmiştir (109).

Pro-inflamatuar adipokin ve resistin moleküllerinin, fare modellerinde obezite ile ilişkili insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus patogenezinde ve ayrıca artritte rol oynadığı ve insanlarda benzer etkilere sahip olduğu ileri sürülmektedir (110). Resistin, periferal kanda mononükleer hücrelerde TNF-α ve IL-6 ekspresyonunu upregüle etmektedir (111). Yapılan bazı son çalışmalarda, major depresyon tanılı hastaların resistin konsantrasyonlarının BMI ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, antidepresanların, remisyona ulaşan bireylerde resistin konsantrasyonlarını düşürdüğü bildirilmiştir (112). Anti-inflamatuar bir adipokin olan adinopektin ise; endotel

hücrelerinde TNF ile indüklü adezyon molekül ekspresyonunu, NF-κB aktivasyonunu ve makrofajların fagositoz aktivitesini inhibe etmektedir (113). Adiponektin ayrıca; insan monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerinden IL-10, IL-1Ra gibi anti-inflamatuar moleküllerin salgılanmasını uyarmaktadır (114). BPB tanılı hastalarda düşük adiponektin düzeyleri tespit edilmiştir. Adiponektin seviyelerinin, antidepresan tedaviyi takiben remisyona giren hastalarda azaldığı ve adiponektin seviyelerinin BMI ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (115, 116).

Adiponektin, leptin ve resistin birlikte ele alındığında; inflamatuar değişikliklere, insülin direncine ve sinirsel aktiviteye katkıda bulunmaktadırlar ve bunların hepsi de; MetS ve duygudurum bozukluklarının ortaya çıkması için ortak mekanizmalar olarak dikkat çekmektedir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamıza Ağustos 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi psikiyatri kliniklerine yatırılan veya ayaktan tedavi ünitesine başvuran, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre BPB I manik-depresif-ötimik tanısı almış erkek hastalar, rastgele seçim yöntemiyle alınmıştır. Polikliniklerimize başvurmuş (evlat edinme, göreve başlama v.b. nedenleri ile), kendisinde ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalığı olmayan, yaş ve sigara içim durumu eşleştirilmiş, sağlıklı gönüllüler çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Bütün katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılımcıların bilgilendirilmiş onam formlarını okuyarak doldurmaları istenmiştir.

Çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 24.01.2017 tarih ve 745 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

Ağustos 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi psikiyatri kliniklerinde yatırılan veya ayaktan tedavi ünitesine başvuran, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre BPB I tanısı almış 44 manik, 35 depresif, 42 ötimik erkek hasta rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniklerimize başvurmuş (evlat edinme, göreve başlama v.b. nedenleri ile), kendisinde ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalığı olmayan, yaş ve sigara içim durumu eşleştirilmiş, sağlıklı 41 gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak alınmıştır. Bütün katılımcılara önceden, deneyimli bir klinisyen tarafından klinik görüşme uygulanmıştır. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak doldurmaları istenmiştir. Sosyodemografik bilgileri içeren soruların olduğu form klinisyen tarafından doldurulmuştur. Hastalar ilk

görüşmelerinde Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) veya Hamilton Depresyon Ölçeği (HMDÖ) ile değerlendirilmiştir.

Ötimik dönem için en az 8 hafta boyunca YMDÖ≤8, HMDÖ<7 olacak şekilde belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden 10 cc. biyokimya tüplerine en az 8 saat açlık durumundan sonra kan alınmış ve alınan bu kanların serumları Bilim Laboratuvarı'nda ayrılıp; -80ºC'de derin dondurucuda saklanmıştır. Alınan bu serumlarda RvD1, biyokimya ve hemogram tetkikleri yapılmıştır. Ayrıca hastaların MetS ile ilişkili parametreleri (boy-kilo-tansiyon arterial değeri-bel çevresi) ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler uygulanmıştır.

- **İçerme ölçütleri**

1. 18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı kriterlerine göre BPB manik, depresif, ötimik epizod tanısı konmuş olması.
2. Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onay veren vakalar çalışmaya alınmıştır.

- **Dışlanma ölçütleri**

1. Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı
2. Alkol-madde kullanım bozukluğu olması
3. Sağlıklı kontrol grubunda birinci derece yakınlarında psikiyatrik bir bozukluk olması
4. Nörolojik veya santral sinir sistemini etkileyen tıbbi durumlar; atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser varlığı, serebrovasküler hastalık, epilepsi, nöbetler
5. Devam eden enfeksiyon ve allerjinin varlığı

3.3. GEREÇLER

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Klinisyen tarafından doldurulan formda hastaya ait sosyodemografik veriler, öz ve soygeçmiş bilgileri, hastalığın başlangıcı, seyri, aldığı tedaviler sorgulanmıştır**.**

3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (117). Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (118).

3.3.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (Ham D)

Hastada depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. M. Hamilton ve onun gözetiminde yapılandırılmış hale dönüştüren B. W. Williams tarafından geliştirilmiş olup; Akdemir ve ark. tarafından 1996 yılında Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (119). Depresif duygudurum, işlevsellik, cinsel ilgi, somatik belirtiler, uyku düzeni, suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, ruhsal ve bedensel anksiyete, hipokondriyazis, içgörü kaybı, retardasyon, ajitasyon ve kilo kaybını sorgulayan 17 sorudan oluşmaktadır.

3.3.4. RvD1'in Çalışılması ve Hesaplanması

Hastaların venöz kanları, bu amaçla kullanılan tüplere alınarak (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson),+4°C koşullarında laboratuvara transportu sağlanmış; 4000 g'de 5 dk. çevrilmiş; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. *Human Resolvin D1 ELISA Kiti* (Human RvD1 ELISA kit, SUNRED, 201-12-9313) kullanılmıştır. Hastalardan alınan serum örneklerinden RvD1 parametresi kolorimetrik ölçüm prensibi ve üretici firmanın önerisi doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Yöntem özetle in vitro deney ortamında insan serumlarında kantitatif olarak Resolvin D1 düzeyinin spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

- Bu amaçla çalışmada 160 insan serum örneği çalışılmıştır. Öncelikle serum örnekleri oda ısısına getirilerek vortekslenmiştir.
- Yıkama solüsyonu 1/30 oranında distile su ile sulandırılmıştır.
- Biotin Antibody 1/100 oranında Biotin Antibody Dilüenti ile dilüe edilmiştir.
- HRP Avidin 1/100 oranında HRP Avidin Dilüenti ile dilüe edilmiştir.
- Resolvin D1 Standartı (40 ng/ml) Standart dilüenti ile aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde hazırlanarak kullanılmıştır.

Tablo 3: RvD1'in standart dilüenti ile hazırlanış formülleri

20 ng/ml	Standart No. 5	120 µl orijinal standart + 120 µl Standart Dilüenti
10 ng/ml	Standart No. 4	120 µl Standart No. 5 + 120 µl Standart Dilüenti
5 ng/ml	Standart No. 3	120 µl Standart No. 4 + 120 µl Standart Dilüenti
2.5 ng/ml	Standart No. 2	120 µl Standart No. 3 + 120 µl Standart Dilüenti
1.25 ng/ml	Standart No. 1	120 µl Standart No. 2 + 120 µl Standart Dilüenti

- Standart 1.0 ml Sample Dilüent ile sulandırılarak stok solüsyon hazırlanmıştır.

Deney aşaması ise aşağıdaki şekilde gerçekleşmiştir:

- Öncelikle her hastanın serum örneğinin, Standartları ve Blank çalışılmasını sağlayacak şekilde çalışma taslağı oluşturulmuştur.
- Blank kuyucuğuna örnek ve RvD1 antikorlarından Stretovidin-HRP eklenmeyip, kuyucuk boş bırakılmıştır.
- Standart kuyucuklarına çalışma taslağı uyarınca 50 µl hazırlanan seri dilüsyonlardan ve üzerine 50µl Streptavidin-HRP eklenmiştir.
- Hasta örneklerinin kuyucuklarına ise; 40µl serum örneği, 10 µl RvD1 antikoru ve 50 µl Streptavidin-HRP eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlanmıştır. Kuyucukların üzeri yapıştırıcı film ile kaplanarak 60 dakika 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 350 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile eklenmiş olup, ELISA plağı baş aşağı şekilde kurutma kağıdının üzerinde 1-2 dakikayı geçmeyecek şekilde bekletilmiştir. Bu işlem 5 kez tekrarlanmıştır.
- Sonraki aşamada enzim işaretli antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu kromojenik reaksiyonu ölçmek için, blank kuyucuğu dahil her bir kuyucuğa 50

µl Chromojen A ve 50 µl Chromojen B eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlanmıştır.

- Plaklar 10 dakika 37°C'de karanlıkta inkübe edilmiştir.
- İnkübasyon sonrası ELISA reaksiyonu, her bir kuyucuğa 50'er µl Stop Solüsyonu eklenip durdurulmuştur.

Sonuçların analizi de aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin RvD1 düzeylerinin belirlenmesi için standartların OD'si (optik dansite) ile standart bir grafik elde edilmiştir.
- Test edilen örnekler elde edilen standart eğri ve üretici firmanın önerdiği formül doğrultusunda hesaplanmıştır.
- Test edilen insan serum örneklerinin RvD1 sonuçları ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.
- Üretici firmanın önerdiği şekilde sonuç aralığı 0.15 ng/mL-30 ng/mL olarak belirtilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, Windows için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22. sürümü kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, kategorik değişkenler yüzdelik olarak, sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik değerler için gruplar arasında sürekli değişkenleri karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey'in post-hoc analizi yapılmıştır. Parametrik olmayan veriler için gruplararası karşılaştırmada ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan sürekli değişkenlerin ikili-grup karşılaştırması için Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise; Pearson ve Spearman'ın bağıntı analizleri yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER

Araştırma grubu; 44 manik, 35 depresif, 42 ötimik dönemde bulunan BPB I hastalarını ve yaş ile sigara içimi eşleştirilmiş 41 sağlıklı kontrolü içermektedir. Örneklem grubu sadece erkeklerden oluşturulmuştur. Manik ataktaki hastaların yaş ortalaması 38,2±11,3 (n=44), depresif ataktaki hastaların yaş ortalaması 41,5±10,2 (n=35), ötimik dönemdeki hastaların yaş ortalaması 40,5±10,9 yıl (n=42) ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise 39±10,6 yıl (n=41) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,53).

Manik dönemde olan hastaların %70,5'inde, depresif dönemdeki hastaların %68,6'sında, ötimik dönemdeki hastaların %50'sinde ve sağlıklı grupta bulunanların ise; %63,4'ünde sigara kullanımının olduğu görülmüştür. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,23).

Birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında; manik dönemdeki hastaların %37,2'sinin yakınında BPB, %11,6'sının yakınında depresyon ve %9,3'ünün yakınında şizofreni olduğu gözlenmiştir. Depresif dönemdeki hastaların %25,7'sinin yakınında BPB, %2,9'unun yakınında depresyon ve %8,6'sının yakınında şizofreni olduğu saptanmıştır. Ötimik dönemdeki hastaların ise; %19'unun yakınında BPB, %7,1'inin yakınında depresyon ve %4,8'inin yakınında şizofreni olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların diğer sosyodemografik veri özellikleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya katılan manik dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler

		Sayı (n=44)	%
Medeni durum	**Evli**	16	36,4
	Bekâr	25	56,8
	Boşanmış–Dul	3	6,8
Yaşadığı yer	**Köy**	1	2,3
	İlçe	2	4,5
	Şehir merkezi	41	93,2
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	1	2,3
	İlkokul	19	43,2
	Ortaokul	9	20,5
	Lise	8	18,2
	Üniversite	7	15,9
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	18	40,9
	Emekli	5	11,4
	İşsiz	8	18,2
	Çalışamıyor	13	29,5
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	16	37,2
	Şizofreni	4	9,3
	Depresyon	5	11,6
	Alkol-PAM kullanımı	3	7,0

Tablo 5: Çalışmaya katılan depresif dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler

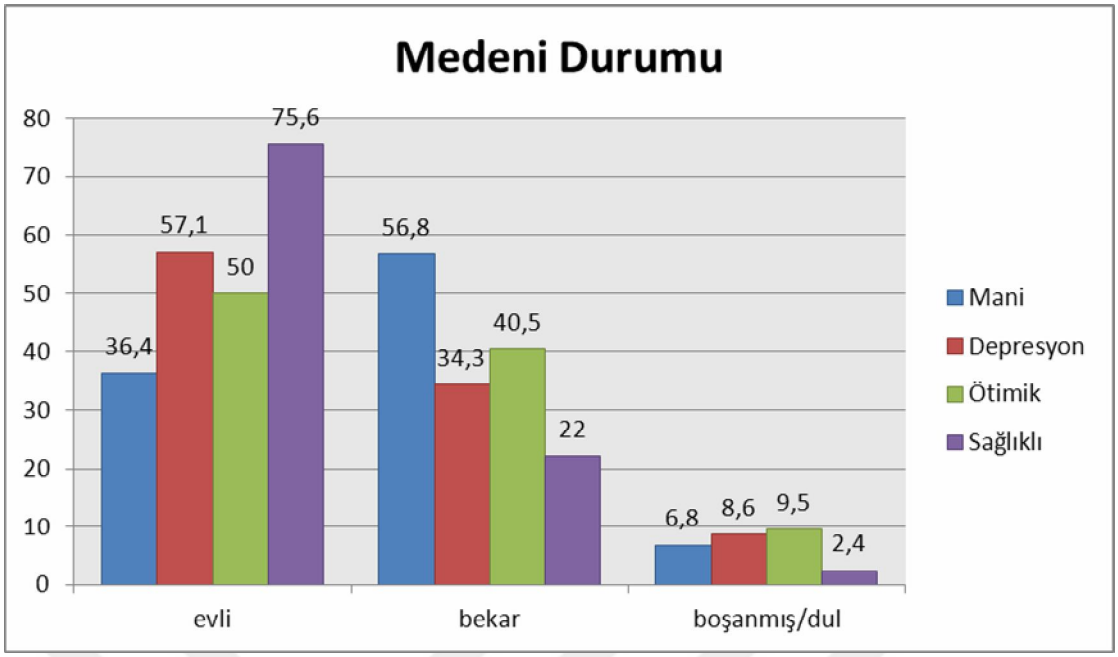
		Sayı (n=35)	%
Medeni durum	**Evli**	20	57,1
	Bekâr	12	34,3
	Boşanmış–Dul	3	8,6
Yaşadığı yer	**Köy**	0	0
	İlçe	1	2,9
	Şehir merkezi	34	97,1
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	1	2,9
	İlkokul	19	54,3
	Ortaokul	3	8,6
	Lise	5	14,3
	Üniversite	7	20,0
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	12	34,3
	Emekli	8	22,9
	İşsiz	4	11,4
	Çalışamıyor	11	31,4
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	9	25,7
	Şizofreni	3	8,6
	Depresyon	1	2,9
	Alkol ve PAM kullanımı	3	8,6

Tablo 6: Çalışmaya katılan ötimik dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler

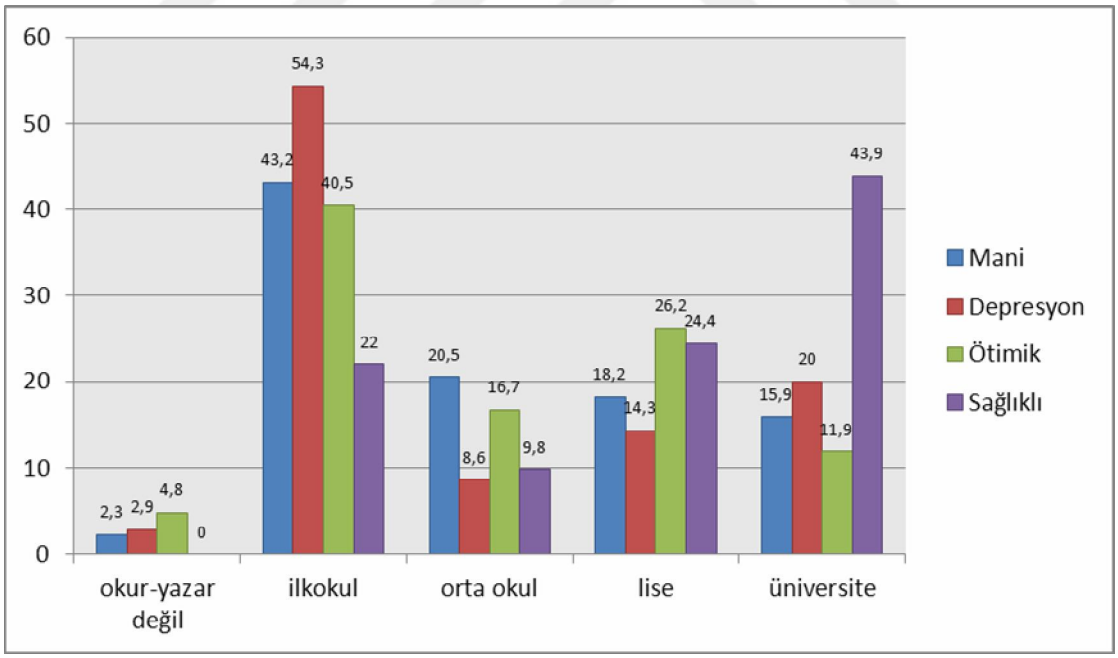
		Sayı (n=42)	%
Medeni durum	**Evli**	21	50,0
	Bekâr	17	40,5
	Boşanmış–Dul	4	9,5
Yaşadığı yer	**Köy**	0	0
	İlçe	6	14,3
	Şehir merkezi	36	85,7
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	2	4,8
	İlkokul	17	40,5
	Ortaokul	7	16,7
	Lise	11	26,2
	Üniversite	5	11,9
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	32	76,2
	Emekli	6	14,3
	İşsiz	0	0
	Çalışamıyor	4	9,5
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	8	19,0
	Şizofreni	3	7,1
	Depresyon	2	4,8
	Alkol ve PAM kullanımı	0	0

Tablo 7: Çalışmaya katılan sağlıklı kontrollere ait sosyodemografik veriler

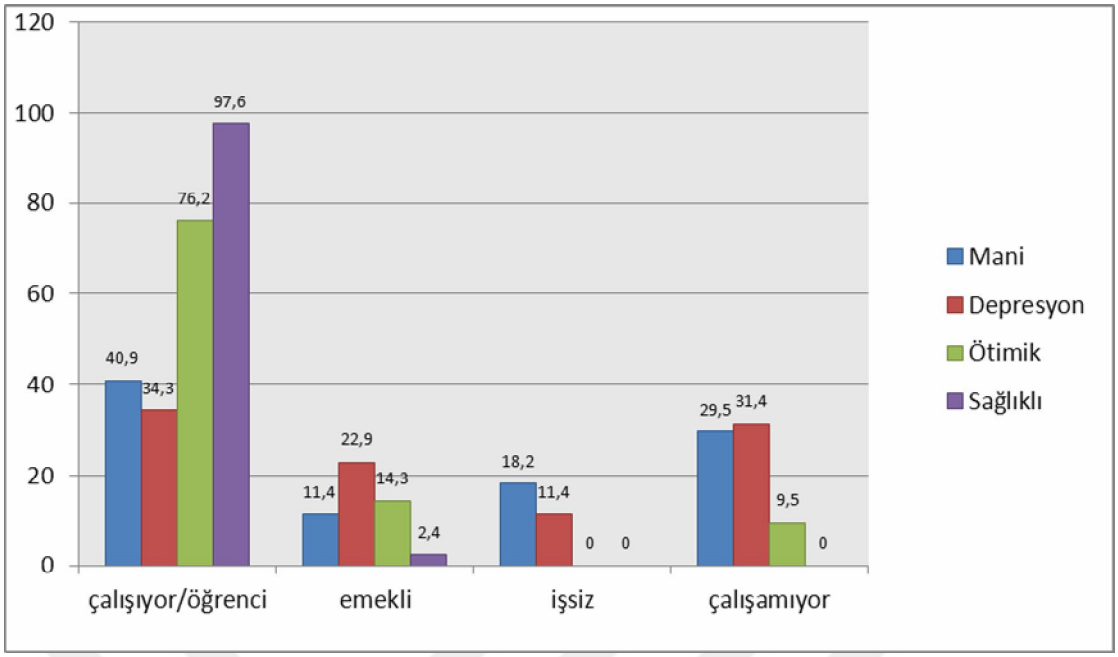
		Sayı (n=41)	%
Medeni durum	**Evli**	31	75,6
	Bekâr	9	22,0
	Boşanmış–Dul	1	2,4
Yaşadığı yer	**Köy**	0	0
	İlçe	1	2,4
	Şehir merkezi	40	97,6
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	0	0
	İlkokul	9	22,0
	Ortaokul	4	9,8
	Lise	10	24,4
	Üniversite	18	43,9
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	40	97,6
	Emekli	1	2,4
	İşsiz	0	0
	Çalışamıyor	0	0



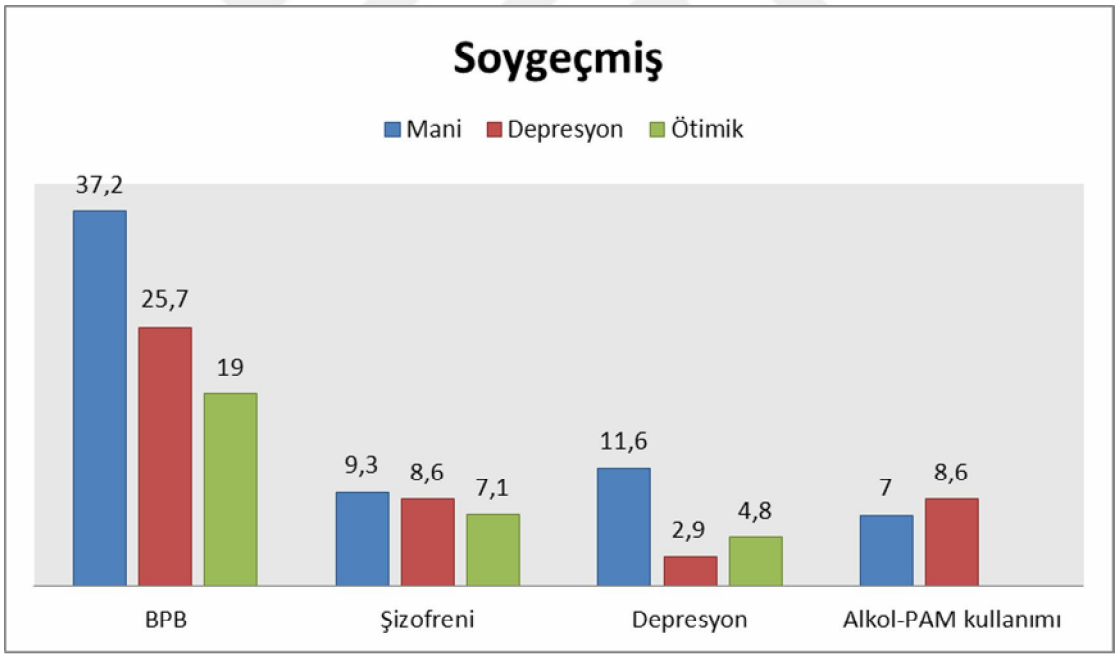
Şekil 3: Katılımcıların medeni durumlarının dağılımı (%)



Şekil 4: Katılımcıların eğitim durumlarının dağılımı (%)



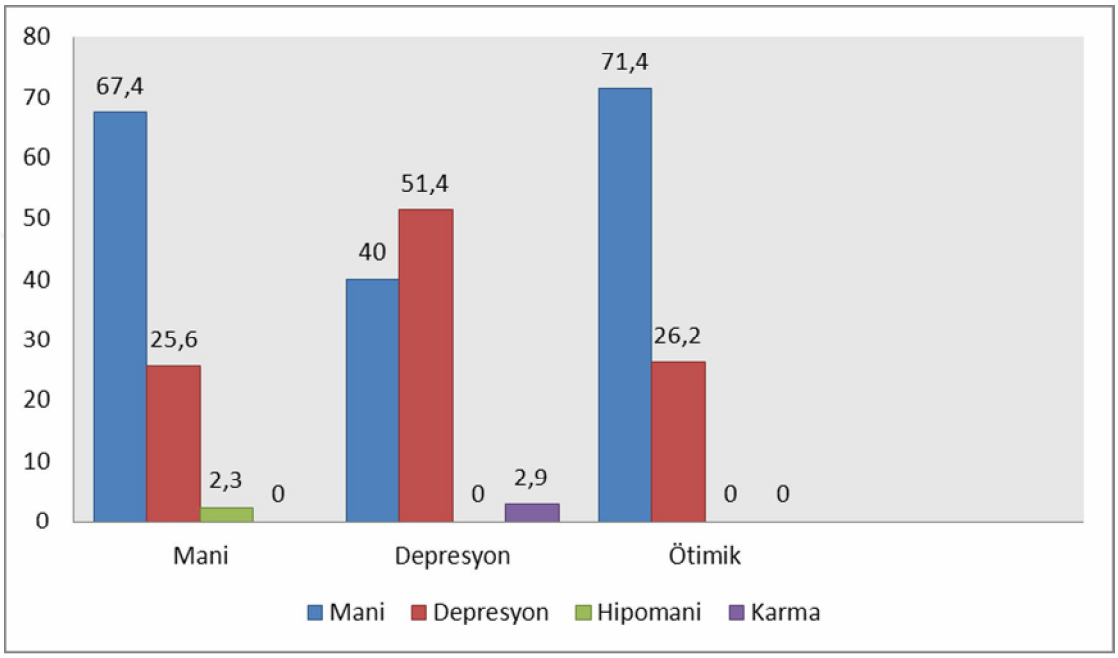
Şekil 5: Katılımcıların çalışabilirlik durumlarının dağılımı (%)



Şekil 6: Hastaların birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık dağılımı (%)

Manik dönemdeki hastaların ilk epizodlarına bakıldığında; %67,4'ünün manik hecme, %25,6'sının depresif hecme, %2,3'ünün ise hipomanik hecme olduğu görülmüştür. Depresif dönemdeki hastaların ilk epizodlarına bakıldığında ise; % 40'ı

mani, %51,4'ü depresyon ve %2,9'u karma dönem olarak tespit edilmiştir. Ötimik dönemdeki hastaların %71,4'ünün ilk hecmesi mani ve %26,2'sinin ilk hecmesi ise depresyon olarak saptanmıştır. Manik dönemdeki hastaların %25,6'sının, depresif dönemdekilerin %51,4'ünün ve ötimik dönemdekilerin de %61,9'unun ilk ataklarından önce stresör faktöre maruz kaldıkları (yaşam olayı) tespit edilmiştir.



Şekil 7: Hastaların ilk ataklarının dağılımı (%)

Manik dönemdeki hastaların başlangıç yaşı 26,3±9,2, depresif dönemdeki hastaların başlangıç yaşı 23,9±7,3 ve ötimik dönemdeki hastaların başlangıç yaşı ise 25,5±11,4 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların başlangıç yaşları arasında (p=0,459) anlamlı fark tespit edilmemiştir. Manik dönemdeki hastaların ilk tedavi yaşı 26,8±9,2, depresif dönemdeki hastaların ilk tedavi yaşı 26,7±9,0 ve ötimik dönemdeki hastaların ilk tedavi yaşı ise 25,6±10,7 yıl olarak saptanmış olup; hastaların ilk tedavi yaşları arasında anlamlı fark (p=0,554) bulunmamıştır.

Hastaların toplam geçirdikleri atak sayılarına bakıldığında; manik dönemdeki hastaların ortalama 7,0±5,2 hecme, depresif dönemdeki hastaların ortalama 9,6±6,4 hecme ve ötimik dönemdeki hastaların ise ortalama 6,8±4,2 hecme geçirdiği tespit edilmiş olup; toplam geçirdikleri atak sayıları arasında anlamlı fark (p=0,079)

saptanmamıştır. Hastaneye toplam yatış sayıları açısından bakıldığında; manik dönemdeki hastaların toplam yatış sayısı 5,4±5,1, depresif dönemdeki hastaların toplam yatış sayısı 4,1±4,3 ve ötimik dönemdeki hastaların toplam yatış sayısı ise 3,3±3,4 olduğu görülmüştür. Hastaların toplam hastaneye yatış sayısı (p=0,088) açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 8: Manik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri

n=44	Ortalama±SS	Min-Maks
Yaş (yıl)	38,2±11,3	18-62
Hastalık süresi (yıl)	11,6±9,4	İlk atak–40
Başlangıç yaşı (yıl)	26,3±9,2	15-52
İlk tedavi yaşı (yıl)	26,8±9,2	15-52
Manik hecme sayısı	5,5±4,5	1-24
Depresyon sayısı	1,6±1,3	Yok-5
Hipomani sayısı	1,9±1,3	1-4
Karma dönem sayısı	1,6±1,1	1-3
Toplam hastane yatışı	5,4±5,1	1-24

SS: Standart Sapma

Tablo 8: Manik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri (devamı)

		Sayı (n=44)	%
İlk atak	**Mani**	29	67,4
	Depresyon	11	25,6
	Hipomani	1	2,3
	Ayırt edilemeyen	2	4,7
Psikotik özellik (Yaşamboyu)	**Var**	39	90,7
	Yok	4	9,3
Mevsimsel özellik	**Yok**	26	60,5
	Var	16	37,2
	Yetersiz bilgi	1	2,3
Adli öykü	**Yok**	33	76,7
	Var	10	23,3
İntihar girişimi	**Yok**	33	76,7
	Var	10	23,7
İntihar şekli	**Ası**	3	6,8
	İlaç	2	4,5
	Kesici alet	1	2,3
	Yüksekten atlama	2	4,5
	Diğer	2	4,5
Koruma altında epizod varlığı	**Yok**	30	68,2
	Var	10	22,7
	Yetersiz bilgi	3	9,1
Yaşam olayı (ilk ataktan önce)	**Var**	11	25,6
	Yok	24	55,8
	Yetersiz bilgi	8	18,6

SS: Standart Sapma

Manik dönemdeki hastaların %7'sinin antidepresan ile kayma yaşadığı tespit edilmiştir ve bu dönemdeki hastaların %37,2'sinde hastalığın mevsimle ilişkili olduğu saptanmıştır. Manik dönemdekilerin %90,7'sinin yaşam boyu en az bir atağında psikotik şikayetlerinin olduğu görülmüştür. Bunların da %53,8'inde psikotik semptomların duygudurumla uyumlu olduğu, %46,2'sinde ise uyumsuz olduğu tespit

edilmiştir. Manik dönemdeki hastaların %27,9'unun yatış öncesi sağaltım aldığı, % 72,1'inin ise tedavisini bıraktığı görülmüştür. Manik dönemdekilerin %31,7'sinin sağaltıma uyumunun olmadığı, %51,2'sinin kısmen uyduğu ve sadece %17,1'inin sağaltıma uyduğu saptanmıştır.

Tablo 9: Depresif dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri

n=35	Ortalama±SS	Min-Maks
Yaş (yıl)	41,5±10,2	21–64
Hastalık süresi (yıl)	17,5±9,5	3–40
Başlangıç yaşı (yıl)	23,9±7,3	14-38
İlk tedavi yaşı (yıl)	26,7±9	14-47
Manik hecme sayısı	3,8±3,8	1-19
Depresyon sayısı	4,8±3,6	1-15
Hipomani sayısı	2,1±1,6	1-7
Karma dönem sayısı	1,1±0,4	1-2
Toplam hastane yatışı	4,1±4,3	0-20

SS: Standart Sapma

Tablo 9: Depresif dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri (devamı)

		Sayı (n=35)	%
İlk atak	**Mani**	14	40
	Depresyon	18	51,4
	Karma	1	2,9
	Ayırt edilemeyen	2	5,7
Psikotik özellik (Yaşamboyu)	**Var**	27	77,1
	Yok	8	22,9
Mevsimsel özellik	**Yok**	25	71,4
	Var	9	25,7
	Yetersiz bilgi	1	2,9
Adli öykü	**Yok**	33	94,3
	Var	2	5,7
İntihar girişimi	**Yok**	20	57,1
	Var	15	42,9
İntihar şekli	**Ası**	1	2,9
	İlaç	7	20
	Kesici alet	1	2,9
	Yüksekten atlama	5	14,3
	Araç	1	2,9
Koruma altında epizod varlığı	**Yok**	17	48,6
	Var	18	51,4
Yaşam olayı (ilk ataktan önce)	**Var**	12	34,3
	Yok	18	51,4
	Yetersiz bilgi	5	14,3

Depresif dönemdeki hastaların %22,9'unda antidepresan ile kayma olduğu ve bu grubun %25,7'sinde hastalığın mevsimle ilişkili olduğu saptanmıştır. Depresif dönemdekilerin %77,1'inin yaşam boyu en az bir atağında psikotik semptom tespit edilmiş olup; bu psikotik semptomun da %55,6'sının duygudurumla ilişkili olduğu görülmüştür. Depresif dönemdeki hastaların %54,3'ünün sağaltıma uyumu iyi, kalan %45,7'sinin ise kısmen iyi olduğu bulunmuştur.

Tablo 10: Ötimik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri

n=42	Ortalama±SS	Min-Maks
Yaş (yıl)	40,5±10,9	24–65
Hastalık süresi (yıl)	14,9±9,1	1–36
Başlangıç yaşı (yıl)	25,5±11,4	14-60
İlk tedavi yaşı(yıl)	25,6±10,7	14-60
Manik hecme sayısı	4,5±3,6	1-15
Depresyon sayısı	2±1,6	1-7
Hipomani sayısı	2,8±2,2	1-8
Karma dönem sayısı	1,2±0,4	1-2
Toplam hastane yatışı	3,3±3,4	0-15

SS: Standart Sapma

Tablo 10: Ötimik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri (devamı)

		Sayı (n=42)	%
İlk atak	**Mani**	30	71,4
	Depresyon	11	26,2
	Ayırt edilemeyen	1	2,4
Psikotik özellik (Yaşamboyu)	**Var**	32	76,2
	Yok	10	23,8
Mevsimsel özellik	**Yok**	23	54,8
	Var	18	42,9
	Yetersiz bilgi	1	2,4
Adli öykü	**Yok**	33	78,6
	Var	9	21,4
İntihar girişimi	**Yok**	35	83,3
	Var	7	16,7
İntihar şekli	**Ası**	2	4,8
	İlaç	1	2,4
	Yüksekten atlama	3	7,1
	Diğer	1	2,4
Koruma altında epizod varlığı	**Yok**	30	71,4
	Var	12	28,6
Yaşam olayı (ilk ataktan önce)	**Var**	26	61,9
	Yok	14	33,3
	Yetersiz bilgi	2	4,8

Ötimik dönemde olan hastaların %9,5'inde antidepresanla kayma olduğu ve %42,9'unda hastalığın mevsimle ilişkili olduğu bulunmuştur. Ötimik dönemdeki hastaların %76,2'sinde yaşam boyu hayatlarında en az bir defa psikotik semptom görüldüğü ve bu psikotik semptomun da; %37,5'inin duygudurumla uyumlu, kalan %62,5'inin duygudurumla uyumsuz olduğu tespit edilmiştir. Ötimik dönemdeki hastaların %95,2'sinin sağaltıma uyumunun iyi, kalan %4,8'inin uyumu kısmi olarak değerlendirilmiş olup; %71,4'ünün koruma altında iken atak geçirmedikleri saptanmıştır.

Ötimik dönemdeki hastaların aldıkları farmakolojik tedavilere bakıldığında; antipsikotik ilaçlar, valproik asit (VA), lityum (Li), karbamazepin (KBZ) ve lamotrigin

kullandıkları görülmüştür. Antipsikotik dozu ortalaması 100 mg klorpromazapine eşdeğer olarak ortalama 282,7±285,8 mg/gün (min:50 mg/gün, max:1333 mg/gün), VA 1211,5±418,9 mg/gün (min:500 mg/gün, max:2000 mg/gün), Li 1208±266,4 mg/gün (min:600 mg/gün, max:1800 mg/gün) şeklinde tespit edilmiştir. Birer hastanın da; KBZ 150 mg/gün ve lamotrigin 100 mg/gün kullandığı saptanmıştır.

Tablo 11: Ötimik dönemdeki hastaların aldıkları farmakolojik tedaviler

		Sayı (n=42)	%
Antipsikotik (mg/gün)*	**Yok**	10	23,8
	Var	32	76,2
Valproik Asit (VA) (mg/gün)	**Yok**	29	69
	Var	13	31
Lityum (Li) (mg/gün)	**Yok**	11	26,2
	Var	31	73,8
Karbamazepin(KBZ) (mg/gün)	**Yok**	41	97,6
	Var	1	2,4
Lamotrigin (mg/gün)	**Yok**	41	97,6
	Var	1	2,4

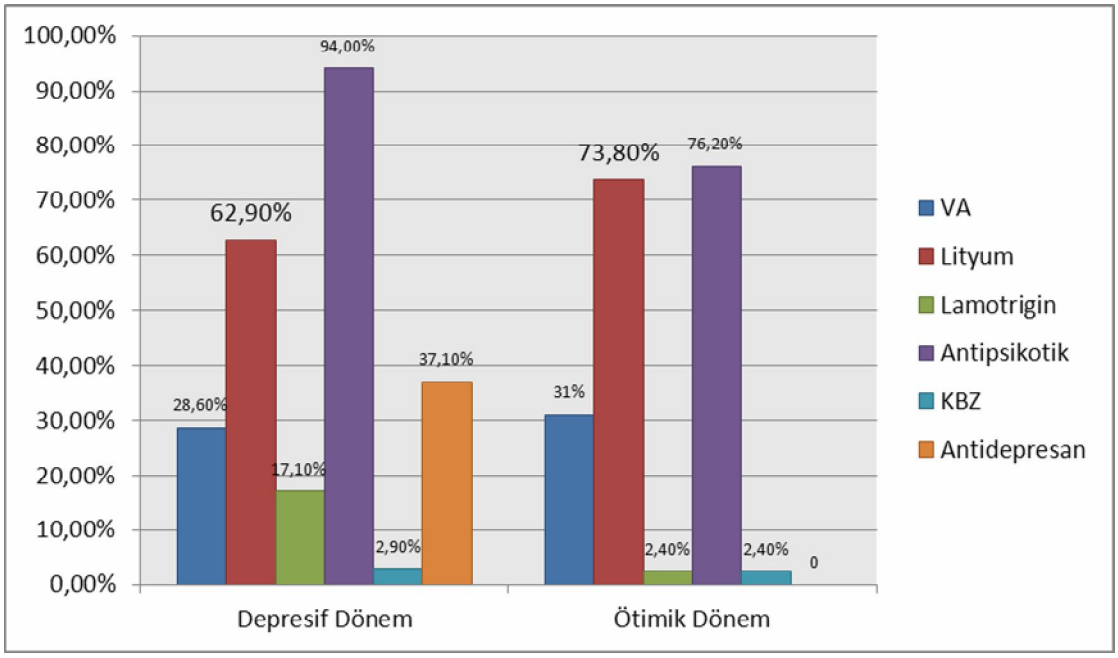
**: Antipsikotik dozu ortalaması, 100 mg klorpromazin eşdeğer doz olarak elde edilmiştir.*

Depresif dönemdeki hastaların kullandıkları farmakolojik tedavilere bakıldığında antipsikotik, VA, lityum, KBZ, lamotrigin ve antidepresan kullandıkları görülmüştür. Antipsikotik ilaç kullanımı ortalama 498,6±446,8 mg/gün (min:50 mg/gün, maks:1464 mg/gün), VA 1300±404,8 mg/gün (min:1000 mg/gün, maks:2250 mg/gün), Li 1118,1±264,8 mg/gün (min:600 mg/gün, maks:1500 mg/gün), lamotirijin 95,8±85,7 mg/gün (min:25 mg/gün, maks:200 mg/gün) ve bir hastanın da KBZ 200 mg/gün kullandığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastaların %37,1'inin tedavilerinde antidepresan ilaç olduğu da görülmüştür.

Tablo 12: Depresif dönemdeki hastaların aldıkları farmakolojik tedaviler

		Sayı (n=35)	%
Antipsikotik (mg/gün)*	**Yok**	2	6
	Var	33	94
Valproik Asit (VA) (mg/gün)	**Yok**	25	71,4
	Var	10	28,6
Lityum (Li) (mg/gün)	**Yok**	13	37,1
	Var	22	62,9
Karbamazepin(KBZ) (mg/gün)	**Yok**	34	97,1
	Var	1	2,9
Lamotrijin (mg/gün)	**Yok**	29	82,9
	Var	6	17,1
Antidepresan (mg/gün)	**Yok**	22	62,9
	Var	13	37,1

**: Antipsikotik dozu ortalaması, 100 mg klorpromazin eşdeğer doz olarak elde edilmiştir.*



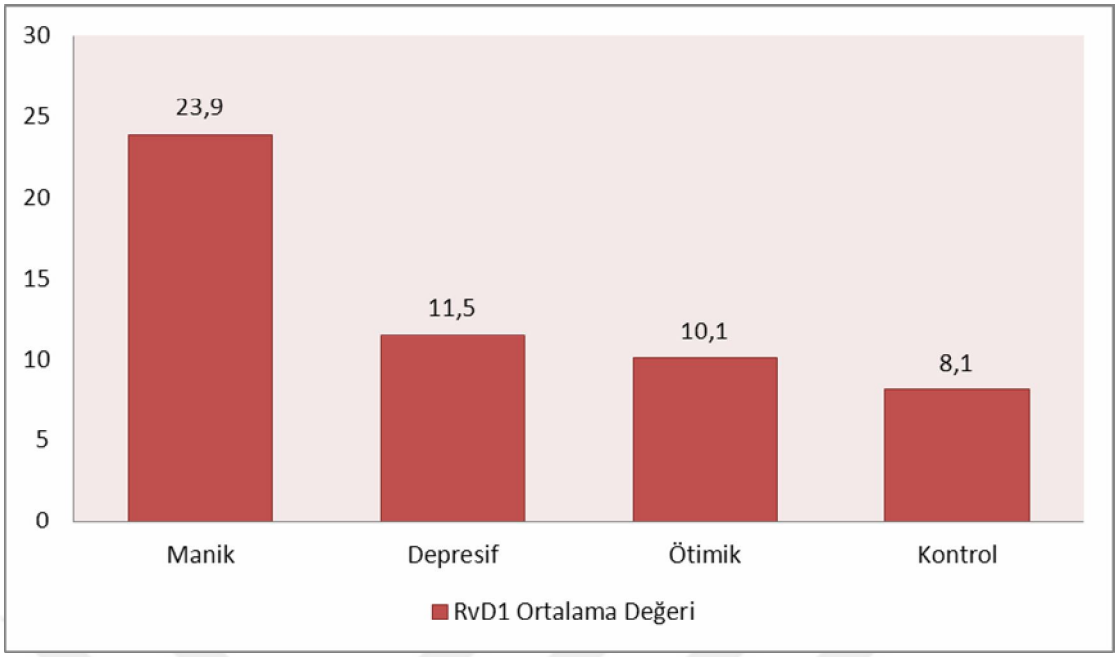
Şekil 8: Ötimik ve depresif dönemki hastaların aldıkları tedavilerin karşılaştırılması (%)

4.2. RVD1 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların RvD1 değerleri karşılaştırıldığında; manik dönemdeki hastaların ortalama RvD1 değeri 23,9±34,1 ng/ml, depresif dönemdeki hastaların ortalama RvD1 değeri 11,5±4,1 ng/ml, ötimik dönemdeki hastaların ortalama RvD1 değeri 10,1±4,1 ng/ml ve kontrol grubunun ortalama RvD1 değeri ise; 8,1±4,4 ng/ml olarak saptanmıştır. Tüm gruplar arasında RvD1 değerleri açısından anlamlı fark ($p<0,001$) tespit edilmiştir.

Tablo 13: Tüm grupların RvD1 değerlerinin karşılaştırılması

	RvD1 Ortalama±SS (ng/ml)	**RvD1 Min-Maks (ng/ml)**
Manik Dönem (n=43)	23,9±34,1	2,7–162,8
Depresif Dönem (n=34)	11,5±4,1	2,3–17,1
Ötimik Dönem (n=42)	10,1±4,1	1,6-17,1
Sağlıklı Kontrol (n=41)	8,1±4,4	1,2-17,2



Şekil 9: Tüm grupların ortalama RvD1 değerleri

Tüm gruplar arasında RvD1 değerleri açısından anlamlı fark (p<0,001) tespit edilmiştir. (Kruskal-Wallis Test uygulanmıştır)

Tablo 14: RvD1 düzeylerinin p değerleri açısından ikili karşılaştırılmaları

	[α]**RvD1**
Depresif –Manik	0,587
Depresif – Ötimik	0,077
Manik- Ötimik	0,009**
Depresif- Kontrol	0,002**
Manik – Kontrol	<0.001**
Ötimik – Kontrol	0,044*

[α]*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, *p<0.05, **p<0.01 , RvD1: Resolvin D1*

RvD1'in diğer parametrelerle korelasyonuna bakıldığında; sadece toplam yatış sayısı (p=0,042), Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nden aldığı toplam skor (p=0,012) ve nötrofil değeri (p=0,014) ile korele olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 15: RvD1'in hastalık özellikleri ile ilişkisi

	r_0	$^{\alpha}p$
Yaş (yıl)	0,027	0,734
Hastalık süresi (yıl)	-0,008	0,930
Mani sayısı	0,146	0,115
Depresyon sayısı	-0,160	0,141
Toplam Yatış Sayısı	0,188	0,042*
Toplam epizod sayısı	0,028	0,761
Young Mani Skoru	-0,380	0,012*

$^{\alpha}$ Pearson korelasyon testi kullanılmıştır, *p<0,05 , RvD1: Resolvin D1, r_0: pearson korelasyon katsayısı

RvD1'in MetS parametreleri ile ilişkisine bakıldığında; sistolik TA (r_0:-0,029 p:0,711), diyastolik TA (r_0:-0,004 p:0,961) ve TG (r_0:-0,090 p:0,257) ile negatif korele olduğu ama bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. RvD1'in AKŞ (r_0:0,001 p:0,992), bel çevresi (r_0:0,092 p:0,249) ve HDL (r_0:0,072 p:0,365) ile pozitif korele olduğu ama yine bu korelasyonun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 16: RvD1'in MetS kriterleri ile ilişkisi

	r_0	$^{\alpha}p$
Sistolik TA (mm/Hg)	-0,029	0,711
Diyastolik TA (mm/Hg)	-0,004	0,961
AKŞ (mg/dl)	0,001	0,992
Bel Çevresi (cm)	0,092	0,249
HDL (mg/dl)	0,072	0,365
TG (mg/dl)	-0,090	0,257

$^{\alpha}$ *Pearson korelasyon testi kullanılmıştır, RvD1: Resolvin D1,* r_0*: pearson korelasyon katsayısı*

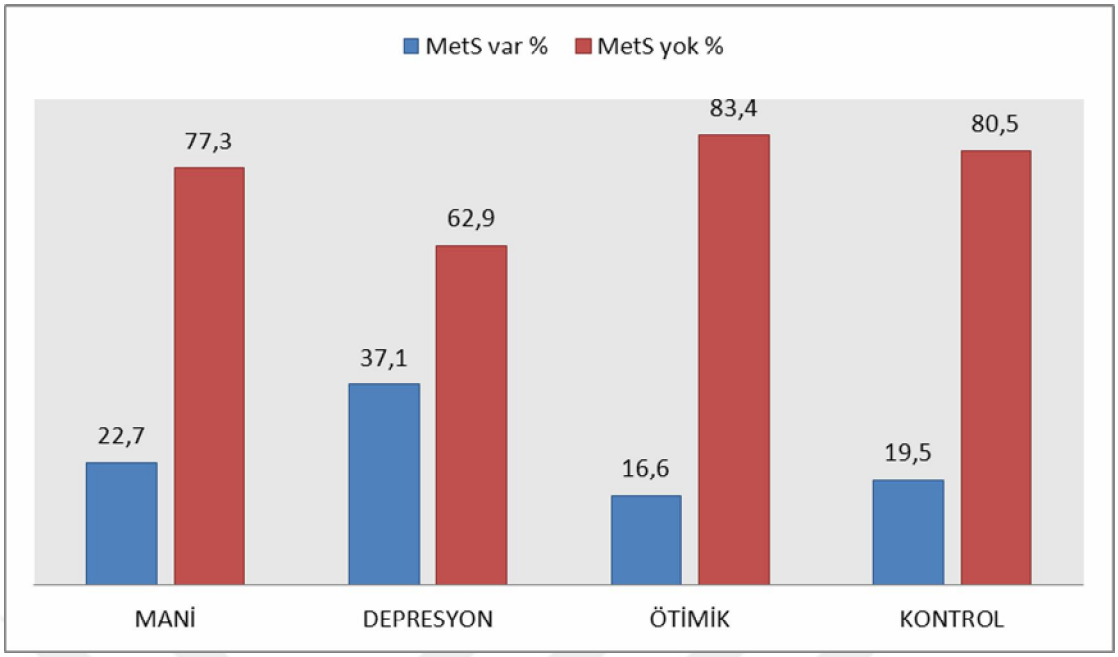
Aşağıdaki tabloda tüm grupların MetS kriterlerinin ortalama değerleri standart sapmaları ile beraber gösterilmiştir. Gruplar arasında; sistolik TA (p=0,661), diyastolik TA (p=0,165), AKŞ (p=0,153) ve HDL (p=0,054) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnızca bel çevresi (p=0,041) ve TG (p=0,014) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Tablo 17: MetS kriterlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Manik ortalama± SS	Depresif ortalama ± SS	Ötimik ortalama ± SS	Kontrol ortalama ± SS	p
Sistolik TA (mmHg)[α]	118,1±8,9	116,8±8,6	120,7±13,3	119,3±10,6	0,661
Diyastolik TA (mmHg)[α]	73,4±6,8	75,7±6	77,1±8,3	75,6±7	0,165
AKŞ (mg/dl)[α]	96,8±25,2	95,2±18,3	99,4±26,1	93,1±23,7	0,153
Bel Çevresi (cm)[α]	104,2±17,4	102,8±11,2	98,9±14,9	96,4±11,1	0,041*
HDL (mg/dl)[α]	43,3±12,3	38,2±11	44,7±12,5	43,9±11	0,054
TG (mg/dl) [α]	141,1±94,8	217,1±159,6	160,9±99,9	138,1±66,1	0,014*

[α] Kruskal Wallis test kullanılmıştır, *p<0.05 , SS: Standart Sapma

Hastaların MetS verilerinin değerlendirilmesi NCEP ATP-III kriterlerine göre yapılmıştır. En az 3 kriteri karşılayan hastada MetS olarak değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre yapılan değerlendirmede; MetS oranı en yüksek %37,1 ile depresif ataktaki hastalarda, en düşük %16,6 ile ötimik dönemdeki hastalarda saptanmıştır. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark ($\chi 2=5,09$, $p=0,165$) tespit edilmemiştir.



Şekil 10: Katılımcılarda saptanan MetS'nin gruplar arasında dağılımı (%)

(χ2: Chi-Square Testi kullanılmıştır.)

Hastaların, Metabolik Sendrom olarak tanı alması aşamasında NCEP ATP-III kriterlerine göre değerlendirilmeleri yapıldığında; hiçbir hastanın 5 kriteri karşılamadığı görülmüştür. MetS olarak değerlendirilen ve 3 ya da 4 kriteri karşılayan hastaların dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 18: MetS tanı kriterlerini karşılayan katılımcı sayısı

	3 Kriter	4 Kriter	Toplam Sayı
Mani	9	1	10
Depresyon	12	1	13
Ötimik	6	1	7
Kontrol	6	2	8

4.3. GRUPLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Aşağıdaki tabloda, tüm grupların laboratuvar verileri ile hasta grupların klinik özelliklerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 19: Grupların klinik özellikleri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Manik	Depresyon	Ötimik	Kontrol	P
Yaş (yıl) $^{\alpha}$	38,2±11,3	41,5±10,2	40,5±10,9	39,0±10,6	0,530
Hastalık süresi (yıl) $^{\beta}$	11,6±9,4	17,5±9,5	14,9±9,1	-	0,009**
Başlangıç Yaşı (yıl) $^{\beta}$	26,3±9,2	23,9±7,3	25,5±11,4	-	0,495
İlk Tedavi Yaşı$^{\beta}$	26,8±9,2	26,7±9,0	25,6±10,7	-	0,554
Toplam Epizod Sayısı $^{\beta}$	7,0±5,2	9,6±6,4	6,8±4,2	-	0,079
Manik Atak Sayısı $^{\beta}$	5,5±4,5	3,8±3,8	4,5±3,6	-	0,034*
Depresif Atak Sayısı $^{\beta}$	1,6±1,3	4,8±3,6	2,0±1,6	-	<0,001**
Karma Atak Sayısı $^{\beta}$	1,6±1,1	1,1±0,4	1,2±0,4	-	0,744
Hipomani Sayısı $^{\beta}$	1,9±1,3	2,1±1,6	2,8±2,2	-	0,628
Toplam Yatış Sayısı $^{\beta}$	5,4±5,1	4,1±4,3	3,3±3,4	-	0,088
Beden- Kitle İndeksi (kg/m^2)$^{\beta}$	27,5±6,5	27,5±4,0	27,2±5,1	26,0±3,4	0,503
Bel Çevresi (cm) $^{\beta}$	104,2±17,4	102,8±11,2	98,9±14,9	96,4±11,1	0,041*
Sistolik TA (mmHg) $^{\beta}$	118,1±8,9	116,8±8,6	120,7±13,3	119,3±10,6	0,661
Diyastolik TA (mmHg) $^{\beta}$	73,4±6,8	75,7±6,0	77,1±8,3	75,6±7,0	0,165
AKŞ (mg/dl) $^{\beta}$	96,8±25,2	95,2±18,3	99,4±26,1	93,1±23,7	0,153
TotalKolesterol (mg/dl) $^{\beta}$	163,7±27,9	188,8±57,8	186,5±43,9	199,7±38,2	<0,001**
LDL (mg/dl) $^{\beta}$	91,7±27,6	111,9±60,0	109,4±39,8	127,7±34,7	<0,001**

Tablo 20: Grupların klinik özellikleri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (devam)

	Manik	Depresyon	Ötimik	Kontrol	P
HDL (mg/dl) $^{\beta}$	43,3±12,3	38,2±11,0	44,7±12,5	43,9±11,0	0,054
Trigliserid (mg/dl) $^{\beta}$	141,1±94,8	217,1±159,6	160,9±99,9	138,1±66,1	0,014*
Ca (mg/dl) $^{\beta}$	9,3±1,1	9,7±0,3	9,5±0,8	9,3±0,3	<0,001**
AST (IU/L) $^{\beta}$	37,6±17,1	21,2±7,9	22,2±10,4	19,5±5,8	<0,001**
ALT (IU/L) $^{\beta}$	32,3±20,1	24,7±13,1	27,5±18,3	23,4±14,4	0,044*
Albumin(g/dl) $^{\beta}$	4,3±0,3	4,5±0,2	4,7±0,2	4,7±0,2	<0,001**
WBC (10^3 /uL) $^{\beta}$	8,9±2,3	8,1±1,7	8,4±2,1	7,8±1,9	0,137
Sedimentasyon (mm/saat) $^{\beta}$	7,5±10,5	5,7±5,9	4,8±7,9	3,9±5,6	0,122
CRP (mg/L) $^{\beta}$	0,8±1,1	0,4±0,6	0,2±0,3	0,2±0,5	<0,001**
Nötrofil (10^3/uL) $^{\beta}$	5,4±2,0	4,6±1,2	5,0±1,7	4,4±1,3	0,051
MPV (fL)$^{\beta}$	7,0±1,4	7,8±1,8	7,7±1,5	8,0±1,4	0,002**
HbA1c (%)$^{\beta}$	5,5±0,7	5,6±0,9	5,3±0,5	5,6±1,1	0,122
Lenfosit (10^3/mm^3) $^{\alpha}$	2,4±0,7	2,5±0,6	2,4±0,8	2,6±0,7	0,680
K (mEq/L) $^{\alpha}$	4,3±0,4	4,4±0,3	4,6±0,3	4,4±0,3	0,006**
Hemoglobin (g/dl) $^{\alpha}$	14,9±1,3	14,9±0,9	14,7±1,0	15,0±1,3	0,807
Hematokrit(%)$^{\alpha}$	44,3±3,6	44,2±2,7	44,5±2,9	45,6±3,5	0,199
sT3 (pg/mL)$^{\alpha}$	3,4±0,5	3,0±0,4	3,3±0,4	3,4±0,4	0,002**
sT4 (ng/dl)$^{\alpha}$	1,3±0,2	1,2±0,2	1,1±0,1	1,2±0,1	0,045*
TSH (mIU/L)$^{\alpha}$	2,5±1,5	2,6±1,6	2,7±1,4	1,9±1,1	0,057

*$^{\alpha}$One way ANOVA ve $^{\beta}$Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır, *p<0.05, **p<0.01*

5. TARTIŞMA

Santral sinir sistemi (SSS) geçmişte immun imtiyazlı bir organ olarak düşünülse de artık şunu biliyoruz ki; periferik dokularda olan inflamasyon, immun sistemin habercileri olan sitokinler vasıtası ile SSS'ye iletilmekte ve orada bulunan mikroglialar ile astrositleri aktive ederek onların da sitokin, kemokin, NO (nitrik oksit) ve kompleman proteinleri gibi inflamasyonla ilişkili molekülleri salgılamalarına neden olmaktadır (42). Normal fizyolojik koşullarda bu durum beyinde ya da KBB (kan-beyin-bariyeri)'de herhangi bir hasar oluşturmadan temizlenebilmektedir. Ancak bu pro-inflamatuar moleküllerin fazla miktarda ya da kronik biçimde sentez edilmesi, nöronlar üzerinde toksik etkiye sebep olarak nöronların fonksiyon kaybetmesine, hatta ölümüne yol açabilmektedir. SSS'de pro-inflamatuar sitokinler ya da diğer moleküller yardımı ile başlatılan nöroinflamasyon sürecinin; ya nörotransmitter mekanizmasını, ya nöroendokrin sistemi değiştirerek ya da sinaptik plastisite oluşumunu azaltarak nörodejenarasyona ve sonuç olarak psikiyatrik hastalıkların gelişmesine zemin hazırladığı düşünülmektedir (52).

Son zamanlarda inflamasyon ve BPB ilişkisi ile ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. Akut duygudurum dönemlerinin; immünglobulin, kompleman proteinleri, faktör B (2), CRP gibi akut faz proteinleri (3) ve sitokin profillerindeki (4) değişimler ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (5). Bazı araştırmalarda; bipolar hastaların manik (6, 7, 8) ve depresif dönemi, normal kontroller ile karşılaştırıldığı zaman, atak dönemlerinde kontrollere göre; TNF-α düzeylerinde veya Th1 aktivitesinde dolayısı ile pro-inflamatuar sitokinlerde artış saptanmaktadır (7, 8).

RvD1, omega-3 yağ asidi olan doksohekzonik asitten (DHA) sentezlenen, çözünülebilir özelliğe sahip bir mediyatör olarak bilinmektedir (13). Doymamış yağ asitlerinden, resolvin ailesi ile birlikte üretilen lipoksin, protektin, maresin ve nitrolipit gibi moleküllerin güçlü nöroprotektif etkilerinin yanı sıra, pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe etme görevleri de bulunmaktadır (14). RvD1, pro-inflamatuar sitokinlerin sentezini

inhibe ederek anti-inflamatuar etki göstermekte ve bu etkisini açığa çıkarırken nötrofillerin dokular içine transendotelyal göçünü de durdurmaktadır (14).

Beyin dokusu, omega-3 doymamış yağ asitlerinden zengin olup; bu moleküller ile ilk olarak perinatal dönemde, maternal beslenme nedeni ile karşılaşmaktadır. Yaşlanma ile beyinde bulunan bu doymamış yağ asitlerinin azaldığı ve uygun beslenme disiplinleri uygulandığında bu azalmanın durdurulduğu gösterilmektedir (42). Burada özellikle diyetle alınan omega-6 doymamış yağ asitleri ile omega-3 doymamış yağ asitlerinin belli bir oranda alınması gerektiği; eğer bu ikisi arasındaki denge omega-6 doymamış yağ asitlerine kayarsa; immunmodülasyonun bozulacağı ve beyinde zararlı inflamatuar sitokinlerin üretimi ile birlikte nörodejeneratif veya nörodavranışsal hastalıkların oluşmasına zemin hazırlanacağı bildirilmektedir (42).

RvD1 molekülünün, SSS'deki nöronu apoptozisten ve nöroinflamasyondan koruması, anti-inflamatuar etkiler göstermesi; inflamasyonla ilişkili bir hastalık olduğu öne sürülen BPB ile RvD1'in ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkiyi değerlendirmek amacıyla; BPB'nin manik-depresif-ötimik dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda serum RvD1 değerlerinin bakıldığı çalışmamız, literatür tarandığında; psikiyatri alanında yapılan ilk çalışma olarak dikkat çekmektedir.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN TARTIŞILMASI

Çalışmamızın sosyodemografik verilerini değerlendirdiğimizde; gruplar arasında yaş ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark olmaması inflamasyon ve MetS belirteçlerinin etkilenmesini önleme bakımından önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar, sigara içiminin immun sistemi; pro-inflamatuar süreçleri tetikleyerek etkilediğini göstermektedir (120). Örneklemi yalnız erkek hastalardan oluşturmamızın sebebi; kadınlara özgü hormonal değişikliklerin inflamasyon belirteçleri üzerindeki olası etkilerini dışlamaktır. Yapılan çalışmalarda östrojenin ve progesteronun, mikroglialar tarafından salınan TNF-α'yı baskıladığı ve inflamasyonu etkilediği bildirilmektedir (121).

Ötimik dönemdeki hastaların %76,2'si; depresif dönemdeki hastaların ise %94'ünün antipsikotik kullandığı saptanmış olup; en fazla kullanılan duygudurum

düzenleyicisinin lityum, ikinci olarak da valproik asit olduğu görülmektedir. En fazla kullanılan ilaç grubunun antipsikotikler olması dikkat çekmektedir. Gültekin ve ark.'nın yaptığı çalışmada bipolar hastalarda antipsikotik kullanımı %44 olarak verilmiş olup; lityum ve VA'dan sonra kullanılan üçüncü sıra ilaç grubu olarak antipsikotikler yer almaktadır (122). Antipsikotik grubunun bu kadar fazla kullanılıyor olmasının nedenleri; hastanemize başvuran popülasyonun sık atak geçirmesi ve yatış sayılarının yüksek olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca antipsikotiklerin, duygudurum düzenleyicisi olarak kullanıldığı şeklinde bir yorumda bulunabiliriz (122).

Manik ve ötimik dönemdeki hastaların ilk atak dönemlerinin mani; depresif dönemdeki hastaların ise ilk ataklarının depresyon olduğu tespit edilmiştir. Genel bilgimiz ise; erken ya da geç başlangıçlı tüm olguların 1/3 ya da ½'sinde ilk atağın depresyon olduğu yönündedir (123). Bizim vardığımız sonuçla çelişiyor gözükmekle birlikte; bu durum, yetersiz sorgulama yapılması ya da hasta veya hasta yakınlarının, manik dönemlere kıyasla gürültülü olmayan depresif dönemleri tanıması ve tanımlamasındaki yetersizlikleri olarak yorumlanabilir. Geçirilmiş atak sayısı popülasyonumuzda 7,7±5,4 olarak tespit edilmiştir. Bilici ve ark.'nın yaptıkları araştırmada ise bu sayı 2,5±2,7 olarak bildirilmektedir (124). Bu ciddi fark; hastanemizin Türkiye'nin en büyük ruh sağlığı hastanesi olması ve bu nedenle ağır-kronik hastaların yatması ile açıklanabilir.

5.2. RESOLVİN D1 VE BİPOLAR BOZUKLUK İLİŞKİSİNİN TARTIŞILMASI

Literatür tarandığında çalışmamızın, RvD1 ile ilişkili psikiyatri alanında yapılan ilk çalışma olduğu görülmektedir. Çalışmamızın ilk bulgusu serum RvD1 düzeylerinin manik, depresif ve ötimik dönem tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerde saptanmasıdır. Serum RvD1 konsantrasyonları hastalık evreleri açısından karşılaştırıldığında; en yüksek olduğu manik dönem, daha sonra depresif dönem ve en düşük de ötimik dönem olarak saptanmıştır. Serum RvD1 değerinin en düşük olduğu grubun ise; sağlıklı kontrol grubu olduğu dikkat çekmektedir. Hasta grubu ile sağlıklı grup arasındaki bu anlamlı fark; hastalığın kendine özgü (trait) bir biyobelirteç özelliği olabileceğini ve bunun yanı sıra; manik dönem hastalarla, ötimik dönem hastalar arasındaki istatistiksel olarak bulunan

anlamlı fark da; RvD1'in manik hecmeye özgü dönemsel (state) bir özellik de gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak manik ve depresif dönem ile depresif ve ötimik dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Doymamış yağ asitleri beynin büyümesi ve gelişimi için esansiyal moleküllerdir. Resolvin, maresin ve protektin adlı mediyatörlerin özellikle D serileri, önemli birer hücre koruyucusu olarak işlev görmektedir (16). Yapılan çalışmalarda RvD1'in, nötrofil ile nötrofilin stimüle ettiği apoptozisin takviyesini ve TNF-α, IL-1β miktarını azalttığı; buna karşılık IL-10 miktarını arttırdığı bildirilmektedir (46). Çeşitli pro-inflamatuar moleküllerin (TNF-α, IL-1β) yanında, anti-inflamatuar etkisi olan IL-10'un da çalışıldığı Chou ve ark.'nın 2015 yılında yayınladığı bir araştırmada; ötimik BPB hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serumları karşılaştırılmıştır. Sonuçta; ötimik dönemdeki hastaların serum IL-10 düzeyinde yüksekliğe karşılık, IL-1β seviyesinde düşüklük saptanmıştır (125). RvD1'in bu sitokinler üzerindeki etkisi dikkate alındığında; çalışmamızda ötimik dönemde sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan RvD1'in; bahsedilen çalışmayla birlikte değerlendirildiğinde, IL-10 ve IL-1β seviyelerindeki değişime aracılık etmiş olabileceği düşünülmektedir.

Mikrogliaların pro-inflamatuar sitokinlerin uyarısı sonucu dönüştüğü M1 ve anti-inflamatuar sitokinlerin uyarısı sonucu meydana geldiği M2 fenotipi bulunmakta ve bu M2 fenotipi IL-10, RvD1 ve LXA4 gibi anti-inflamatuar veya inflamasyonun çözülmesine aracılık eden moleküllerin salgılanmalarına neden olmaktadır (72). Nakagawa ve ark.'nın 2014 yılında yayınladığı bir derlemede; mikrogliaların M1/M2 fenotiplerinin, psikiyatrik hastalıkların relaps ve remisyonları ile ilişkili olabileceği hipotez olarak öne sürülmüştür. M1 fenotipi yoğunluğunun artışı, SSS'deki nöral ağda fonksiyon bozukluğunu tetikliyor gibi görünmektedir. Özellikle de; duygudurum ve ağrının nöral devreleri için prefrontal korteksin M1 mikroglia indüklü disregulasyonu, majör depresif bozukluk, kronik ağrı ve migren belirtilerinin oluşması ile sonuçlanmaktadır. Tüm bunların yanında mikroglianın M2 fenotipinin anti-inflamatuar sitokin üretimi sayesinde M1 fenotipini inhibe ederek nöroinflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Hatta psikiyatrik hastalıkların relapsını azaltmak için mikrogliaların M2 fenotipinin oluşmasını sağlayan moleküllerin, tedavide kullanılabileceği varsayılmaktadır (72). Çalışmamızda; sağlıklı gruba kıyasla BPB'nin hem atak hem de remisyon dönemlerinde anti-inflamatuar özellikte olan RvD1'in artmış düzeylerinin

saptanması, BPB'deki muhtemel bir inflamatuar duruma reaktif RvD1 artışı ile verilmekte olan cevabın bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde RvD1, klinik nöropsikiyatri alanında çalışılmaya başlanan yeni bir molekül olarak yer almaktadır. Sınırlı sayıda yapılan çalışmalardan birisini Multiple Skleroz (MS) ile ilgili 2013 yılında Prüss ve ark.'nın yayınladığı görülmektedir (126). Bu araştırmada 20 MS hastası hastalığın şiddetine göre hafif ve ağır seyirli hasta grubu olarak iki gruba ayrılmış ve bunların beyin-omurilik sıvısı (BOS) ile serumlarında RvD1, nöroprotektin D1, 15-HETE, PGE2, LXA4 seviyelerine bakılmıştır. Araştırmanın sonucunda; BOS'da artmış RvD1 miktarının hastalığın yüksek aktivitesi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşıldığı; ancak serum RvD1 düzeylerinde anlamlı bir fark ortaya çıkmadığı saptanmıştır. Bu çalışma, RvD1'in hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koyması anlamında önemli bir araştırmadır. Yazarların tartışmada üzerinde durdukları konu; bu inflamasyonun çözülme aşamasında görevli moleküllerin iki gruba ayrılmış olduğudur. "Erken çözücüler " (early resolvers) denen grubun çözülmenin başlangıç aşamasında düşük, giderek artma eğiliminde olduğu; ancak "geç çözücüler" (delayed resolvers) olarak adlandırılan grubun ise; ilk salındıkları aşamada çok yüksek miktarlarda saptandığı ve bu çözünme agonistlerinin kısa süren zirvesinin, kronik inflamatuar hastalıklardan korunma açısından yetersiz olduğu bildirilmektedir (126). Tüm BOS numuneleri, inflamatuar relaps sırasında veya kısa süre sonra türetildiği için; hastalığı ağır seyreden grup, gecikmiş çözücü grubu içinde nitelendirilmektedir. Yine bu araştırmada bahsedilen ikinci bir açıklama da; hastalığı ağır seyreden grubun BOS'larında fazla miktarda savunma hücresi olacağı ve bu hücrelerin de fazla miktarda lipid mediyatör yapısında çözünme agonisti salgılayacağı yönündedir. Bu çalışmada RvD1'in reaktif bir artışından bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalığın her üç döneminde de; sağlıklılara göre serum RvD1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek saptanması, RvD1'in BPB'de "geç çözücü" olarak görev yaptığı görüşünü desteklemektedir. BPB'nin tüm dönemlerinde RvD1 değerinde sağlıklı kontrollere göre reaktif bir artış saptamamız, dolaylı olarak BPB'nin etiyopatogenezinde inflamasyonun rolüne işaret edildiğini düşündürmektedir.

2016 yılında Luo ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada; hayvan modeli üzerinden deneysel otoimmun nörit etiyopatogenezinde RvD1'in etkisi araştırılmıştır (127). Endojen ve ekzojen RvD1'in etkileri kontrol edilmiştir. Bu çalışmadan çıkarılan sonuç;

RvD1'in, onu sentezleyen enzimin (12/15 LOX) ve reseptörlerinin (ALX/FPR2) otoimmun nöritin iyileşme aşamasının başında periferik sinir sisteminde artmış olarak saptandığıdır. Ayrıca RvD1'in farmakolojik olarak bloke edilmesi otoimmun nöriti olan farelerde periferik sinir sistemlerinde inflamasyonun çözülümünü kötüleştirirken; ekzojen RvD1 ile terapötik tedavi sonrası inflamasyonun düzenlendiği görülmüştür. RvD1, inflamasyonun düzenlenmesini apoptotik moleküllerin fagositozunu arttırarak ve TGF-β'yı upregüle ederek yapmaktadır. Luo ve ark. RvD1'in nöropatilerin tedavisinde önemli bir hedef molekül olabileceğini bildirmektedir (127). Bizim araştırmamızda; manik dönemde, ötimik döneme kıyasla bile anlamlı olarak artmış RvD1 seviyelerinin; manik dönemde remisyon dönemine kıyasla daha fazla maruz kalınmış inflamasyona bir yanıt olarak geliştiğini düşündürmektedir.

2015 yılında Taylan ve ark. tarafından Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile RvD1 ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmada; periyodik ataklarla seyreden otoimmun bir hastalık olan FMF tanılı 29 hasta ile 30 sağlıklı kontrolde serum RvD1, yüksek duyarlı CRP (hs-CRP), serum amiloid A seviyelerine bakılmıştır. Hastaların hem atak dönemleri hem de remisyon dönemleri değerlendirilmiştir. Hastaların atak dönemlerinde kontrollerle karşılaştırıldığında, serum RvD1 ve hs-CRP seviyeleri yüksek saptanmıştır. Remisyon dönemlerinde ise; RvD1 seviyesi kontrollere kıyasla halen yüksek saptanırken, hs-CRP seviyesi açısından fark saptanmamıştır (128). Özellikle remisyon dönemlerinde RvD1'in yüksek saptanmasının subklinik inflamasyonu göstermesi bakımından önemli olabileceği bildirilmektedir. FMF tanılı hastalarda RvD1'in inflamasyonun derecesine eşlik ettiğinin gösterilmiş olması bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri olarak dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda BPB hastalarında yüksek RvD1 değerleri saptamamız subklinik inflamasyon lehine bir gösterge olabileceği yönünde yorumlanabilir. Ayrıca çalışmamızda CRP değerleri de ölçülmüş olup; manik ve depresif dönemde sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. BPB'de, CRP'nin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında; manik ve ötimik dönemdeki hastalarda kontrollere göre CRP değerinde anlamlı bir yükseklik saptanırken, depresyonda bu fark tespit edilmemiştir (129). Düşük dereceli inflamasyonu göstermesi bakımından önemli olan CRP değerinin çalışmamızda manik ve depresif dönemlerde diğer gruplara göre yüksek saptanması ve bu yüksekliğin

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunması, atağın gösterilmesi açısından değerli olabilir.

RvD1'in literatürde özellikle kardiyovasküler hastalıklarda çalışılmış olduğu görülmektedir. Miyokard enfarktüsü (MI) sonrası gelişen depresyon benzeri belirtilerle RvD1'in ilişkisinin çalışıldığı fareler üzerinde gerçekleştirilen deneysel bir araştırmada; iskemik dönemden önce veya reperfüzyonun başlangıcından hemen sonra tek doz RvD1 uygulanmasının hem MI'da oluşan enfarkt alanının boyutunu hem de MI sonrası depresyon benzeri belirtileri azalttığı ortaya çıkarılmıştır. RvD1 bu iyileşmeyi iskemik alanlardaki nötrofil kümelenmesini inhibe ederek yapmaktadır ve belki de bu mekanizma antidepresan etkinliğe de neden olabilmektedir (130). Çalışmamızda RvD1 ile nötrofil arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. RvD1'in nötrofil üzerinden etki gösterdiğini ortaya koyan bu çalışmayla bizim bulgumuz birlikte ele alındığında; çalışmamızda bulunan RvD1 artışının, nötrofil artışı üzerinden alevlenen inflamasyon ile ilişkili olduğu şeklinde çıkarım yapılabilir.

Norling ve ark.'nın 2012 yılında yayınladığı in vitro bir çalışmada; RvD1'in G-protein bağımlı reseptörleri ile ilişkili hareketlerini tanımlayabilmek için deneyin bir kısmında sağlıklı izole insan hücreleri kullanılmış ve bir kısmında da fare hücreleri üzerinde akut peritonit modeli geliştirilmiştir (131). RvD1'in PMN üzerindeki etkisini araştırmak için önce düşük doz, sonra yüksek doz RvD1 verilmiştir. Düşük doz verildiğinde GPR32 reseptörünün, yüksek doz verildiğinde ise FPR2/ALX reseptörünün aktif olduğu ve her iki durumda da RvD1'in, PMN-endotel etkileşimini ciddi oranda azalttığı görülmüştür. RvD1, anlamlı biçimde PMN'nin başlangıç aşamasında yakalanmasını, yuvarlanmasını ve sıkı bağlanmasını köreltmektedir. İkinci test ettikleri durum; PMN yüzeyindeki FPR2/ALX reseptörlerinin pro-inflamatuar uyarılarla değişimidir. PMN'nin, TNF-α, platelet aktive edici faktör (PAF) ve IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokinler tarafından uyarılmasının FPR2/ALX reseptörlerinde anlamlı bir artışa yol açtığı gözlenmiştir. Diğer bir deneyde ise; *fpr2* farelerde (FPR2/ALX reseptörünün olmadığı) inflamasyon durumu yaratıldığında ve bunlara RvD1 verildiğinde lökosit kümelenmesinde bir azalma tespit edilememiştir. *Yabani tip* (Wild Tip) farelerde ise; inflamasyon tetiklendiğinde RvD1 eklenmesi ile total lökosit ve nötrofil infiltrasyonu azalmaktadır. RvD1'in asıl cevabını FPR2/ALX reseptörü üzerinden verdiği düşünülmektedir. Ayrıca *yabani tip* farelerin makrofajlarında

RvD1'in fagozitosu anlamlı derecede arttırdığı ama *fpr2* kayıp farelerde bu fagositozun arttırılamadığı saptanmıştır. Tüm bu deneyin sonucunda vurgulanan; özellikle kronik-persistant inflamatuar süreçlerde sadece pro-inflamatuar mediyatörlerin aşırı artışının ilişkili olmadığı, bunun yanında endojen anti-inflamatuar ve çözülme ile ilişkili yolaklarda da hasar olabileceğidir (131). Çalışmamızda RvD1'in hastalık döneminde artmış olması ve nötrofil ile pozitif korele olması; atak dönemlerinde aktive olan pro-inflamatuar süreçlere ve buna yanıt olarak gelişen anti-inflamatuar düzenlemelere işaret etmektedir.

RvD1'in toplam yatış sayısı ile pozitif korele olması hastalığın şiddetini değerlendirme açısından önemli olabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; atak dönemlerinde yükselen RvD1, aynı zamanda hastalığın uzunlamasına izleminde de; daha sık atak geçirip yatışı olanlarda pozitif korele biçimde daha çok yükselerek anti-inflamatuar denge kurmaya çalışıyor olabilir.

RvD1'in Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin (YMDÖ) toplam skoru ile negatif korele olması dikkat çekmektedir. Buna göre; mani şiddeti arttıkça RvD1 değeri düşmekte ve manik grupta diğer gruplara göre daha iyi RvD1 cevabı verilmesine rağmen, grup içinde hastalığın şiddeti arttıkça RvD1 de o ölçüde azalmakta ve yetersiz kalmaktadır. 2001 yılında Tsai ve ark.'nın yayınladığı bir araştırmada; BPB manik ataktaki hastaların akut ve remisyon dönemleri ile sağlıklı kontrollerde serum sIL-2R (soluble IL-2 reseptörü) ve sIL-6R seviyelerine bakılmıştır (132). Akut ataktaki hastalarda sIL-2R düzeyi kontrol ve remisyon dönemlerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmış olup; sIL-6R düzeyinde anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada YMDÖ ile değerlendirilen manik hastaların sIL-2R değerleri, ölçekten aldıkları toplam skorla istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korele olarak bulunmuştur. Hatta remisyon dönemlerinde azaldığı saptanan sIL-2R değerinin de; azalan bu skorla anlamlı pozitif ilişkisinin devam ettiği gösterilmiştir (132). İnflamatuar süreçlerde düzeyinin arttığı ve pro-inflamatuar etkileri olduğu bilinen sIL-2R'nin, manik hastalarda YMDÖ ile pozitif korele bulunmasının; çalışmamızda anti-inflamatuar etkileri olduğu bildirilen RvD1 değeri ile YMDÖ arasında negatif ilişki saptamış olmamızı desteklediği söylenebilir.

5.3. RESOLVİN D1 VE METABOLİK PARAMETRELERİN TARTIŞILMASI

Araştırmamızda; bel çevresi (r_0=0,092, p=0,249), sistolik/diyastolik TA (r_0=-0,029, p=0,711/ r_0=-0,004, p=0,961), AKŞ (r_0=0,001, p=0,992), TG (r_0=-0,090, p=0,257) ve HDL (r_0=0,072, p=0,365) değerleri ile RvD1 arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. RvD1'in MetS parametrelerini in vitro olarak etkileyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Gonzalez ve ark.'nın 2009 yılında yayınladığı deneysel bir çalışmada; genetik defekt sonucu obezite oluşturulan farelerde (*ob/ob* fare), *yabani fare*ye göre; vücut, karaciğer ve epididim ağırlığının arttığı, serum kolesterol ve ALT seviyelerinde de yükselme saptandığı ancak TG seviyesinde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Genetik defektli farelere omega-3'ten zengin diyet uygulandığında karaciğer yağlanmasının hafiflediği ve serum kolesterol seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Adipoz dokunun, insülin direncini ve yağlı karaciğeri düzenlemede önemli görevlere sahip olduğu bilinmektedir. Omega-6 üzerinden sentez edilen moleküllerin (pro-inflamatuar moleküller) inhibe edilmesi, omega-3 üzerinden sentez edilen moleküllerin miktarını arttırmaktadır. Böylece RvD1, protektin D1 gibi çözücü gruptaki moleküllerin adipoz dokuda artışı meydana gelmektedir. Omega-3 türevi bu maddelerin terapötik amaçla verilmesi de insülin direncinde ve yağlı karaciğer oluşmasında azalma ile sonuçlanmaktadır (91).

Çalışmalar RvD1'in adipoz dokuda makrofajların M2 fenotif polarizasyonunu tetiklediğini göstermektedir. RvD1'in in vitro olarak adipoz doku substratlarına eklenmesi, o dokuda M1 fenotip ekspresyonunun ve bunun sonucu olarak TNF-α, IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin azalmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda M2 fenotipin ekspresyonun artışı ile IL-10 sentezi artmakta ve bunu monositleri adipoz dokuya migrasyonun azalması eşlik etmektedir. Omega-3'ün tedavi amaçlı kullanımının metabolik inflamasyonu azaltılacağı öngörülmektedir (18).

Literatürde bulunan MetS ve RvD1 ile ilişkili çalışmalar gözden geçirildiğinde; omega-3 ya da RvD1 uygulamaları sonucunda elde edilen verilerin sunulduğu görülmektedir. Ayrıca Gonzalez ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada, ölçümlerin adipoz doku, kas dokusu ve karaciğerden elde edilen gen ekpresyonlarını tespit etme üzerine olduğu dikkat çekmektedir (91). Literatürde MetS ve serum RvD1 değerlerinin

araştırıldığı herhangi bir çalışma olmaması ve popülasyonumuzda MetS kriterlerini karşılayan katılımcı sayısının genel popülasyona oranla fazla bulunmaması nedenleri ile RvD1 ve MetS kriterleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olabilir.

MetS kriterlerine bakıldığında; popülasyonumuzda sadece TG seviyesi ve bel çevresi değerlerinde anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Bel çevresi en fazla manik dönemdeki hastalarda 104,2±17,4 cm ile ölçülmüş olup; bunu sırası ile 102,8±11,2 cm ile depresif dönem, 98,9±14,9 cm ile ötimik dönem ve 96,4±11,1 cm ile de sağlıklıların ölçümü izlemiştir (p=0,041). Silarova ve ark.'nın 2015 yılında yayınladıkları bir araştırmada; BPB, majör depresif bozukluk ve sağlıklı kontrollerde MetS verileri karşılaştırılmıştır. BPB hastalarında, kontrollere göre bel çevrelerinde anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir (91 cm ile 88,8 cm, p=0,03). BPB hastalarını dönemlerini dikkate alarak ayırmayıp sadece "semptomatik" ya da "semptomatik olmayan" diye gruplandırmışlardır (133). Yine de sağlıklılarla karşılaştırıldığında bel çevresinin BPB hastalarında yüksek saptanması bizim çalışmamızı destekleyen bir bulgu olarak dikkat çekmektedir. Bizim hasta grubumuzda bel çevresinin bu kadar yüksek olmasının nedeni olarak; hastaların yüksek oranda antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaç kullanıyor olmalarını düşündürmektedir. Silavora ve ark.'nın yaptığı çalışmada BPB'de antipsikotik kullanım oranı %40 civarında iken, bizim popülasyonda bu oran %70'lerin üzerinde saptanmıştır.

MetS kriterlerini karşılayan hasta sayılarına baktığımızda en fazla karşılayan grubun depresif dönemdeki hastalar olduğu görülmektedir. Bu grubun aynı zamanda en fazla oranda depresif atak geçiren grup olduğu da düşünüldüğünde; BPB depresif dönem ile MetS arasındaki ilişkiyi ortak etiyopatogenez ile açıklanabileceği gibi, davranışsal olarak her iki bozuklukta da azalmanın olduğu şeklinde yorumlanabilir. Depresif ataktaki hastaların psikomotor aktiviteleri azalmış olup; sedanter yaşamlarını sürdürmektedirler. Yapılan bir analizde depresyon hastaları obez olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılıp izlenmiş ve obez olan grubun daha fazla depresif atak geçirdiği, depresyonun tekrarlama riskinin bu grupta arttığı saptanmıştır (134).

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun %32'sinde saptanan TG değerindeki yükseklik, BPB hastalarının %50'sinde saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da; gruplar arasında TG değeri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ve en fazla TG değeri depresif ataktaki hastalarda bulunmuştur. Sağlıklı gruba kıyasla da; her üç dönemde de

TG değeri yüksek tespit edilmiştir. Bu yüksekliğin nedenlerinden bazıları sedanter yaşam, beslenme alışkanlıklarındaki farklar olabileceğini düşündürmesinin yanında; hastaların ilaç kullanımlarının yüksek saptanması da bu duruma neden olabilmektedir (135). Bizim popülasyonumuzda özellikle depresif ve ötimik dönem dikkate alındığında; depresif dönemde %96, ötimik dönemde %76,2 gibi ciddi oranlarda antipsikotik kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca yine yüksek oranlarda lityum veya VA gibi duygudurum düzenleyicisi de, bu antipsikotikler ile beraber kullanılmaktadır. Bu iki grup ilacın yüksek oranda kullanılması TG düzeylerini arttıran önemli bir neden olarak sayılabilmektedir.

BPB'de serum lipid düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; manik, depresif ve karma atakta olan hastaların total kolesterol ve TG değerleri karşılaştırılmış ve depresyona kıyasla manik dönemde total kolesterol seviyesinde azalma tespit edilmiştir. En yüksek kolesterol değerini de karma atakta saptamışlardır (136). Bizim popülasyonumuzda ise; manik dönem ile depresif ve ötimik dönem karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu durum; manik atakta gelen hastaların yüksek oranda ilaç kullanımını bırakmalarına karşılık, depresif ve ötimik dönemdeki hastaların ciddi oranlarda duygudurum düzenleyicisi veya antipsikotik kullanıyor olmalarının sonucu olabilir. Depresif dönemde, ötimik döneme göre daha yüksek kolesterol seviyelerinin saptanmasına rağmen, bu farkın anlamlı saptanmaması da mevcut durumu desteklemektedir.

5.4. KISITLILIKLAR VE AVANTAJLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve kazanımları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızın kesitsel (cross-sectional) olması kısıtlılıklarımız arasında sayılabilir. Bu durumu aşmak için uzunlamasına takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Örneklemi yalnız erkek hastalardan oluşturmamızın sebebi; kadınlara özgü hormonal değişikliklerin inflamasyon belirteçleri üzerindeki olası etkilerini karıştırıcı etken olmaktan uzaklaştırmaktır. Bununla birlikte sadece erkek hastalardan oluşturulmuş bir popülasyon genel evreni temsil etmemekte olup; bu durum çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılmaktadır. Yaş ortalaması ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması, yaş ve sigaranın inflamatuar süreçler üzerindeki olası etkilerini ortadan kaldırmakta ve bu durum çalışmamızın avantajı olarak dikkat

çekmektedir. BPB'nin üç dönemine ait hasta gruplarının olması ve bunların hem kendi aralarında hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması avantajlarımız arasında değerlendirilmektedir. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz katılımcıların seçimi rastgele yapılmış olsa da; dışlama kriterlerine sahip olmayıp bunun dışında metabolik hastalığa sahip olmayan katılımcıların seçilimine dikkat edilmesi; inflamatuar süreçlerin etkilenmesini önlemesi bakımından avantaj olarak düşünülse de; MetS parametrelerini değerlendirmede kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenden dolayı çalışmamızda MetS oranı genel popülasyona göre düşük saptanmış olup; çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünülmektedir. Katılımcı sayısının azlığı da kısıtlılıklar arasında değerlendirilmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırmamızın, BPB tanılı hastaların manik-depresif-ötimik dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda RvD1 değerlerinin bakıldığı ilk çalışma olması dikkat çekmektedir. Yaptığımız çalışmadaki bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamızın en önemli ve dikkat çeken bulgusu; nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri olan RvD1'in manik, depresif ve ötimik dönem tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerde saptanmasıdır. Hasta grubu ile sağlıklı grup arasındaki bu anlamlı fark; hastalığın kendine özgü (trait) bir biyobelirteç özelliği olabileceğini ve ayrıca manik dönem hastalarla, ötimik dönem hastalar arasındaki istatistiksel olarak bulunan anlamlı fark da; RvD1'in manik hecmeye özgü dönemsel (state) bir özellik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Anti-inflamatuar özellik gösteren RvD1'in hasta grubunda artmış olması; BPB'de sentezlendiği düşünülen pro-inflamatuar moleküllere bir cevap niteliğinde olup geç çözücü özelliği göstermekte; BPB'de anti-inflamatuar/pro-inflamatuar dengenin bozulduğunu düşündürmektedir. RvD1'in nötrofil ile pozitif korele bulunması da bu görüşü desteklemektedir. Ancak inflamasyon süreci karmaşık özellikler gösterdiğinden ve tam olarak mekanizması aydınlatılamadığından bu yorumun yapılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle RvD1'in inflamasyon etiyolojisindeki rolünü anlamak için daha geniş ve tüm BPB evrenini temsil edebilecek hasta gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

RvD1'in toplam yatış sayısı ile pozitif korele olması hastalığın şiddetini değerlendirme açısından önemli olabileceği görüşünü önermektedir. Bu ilişki; BPB'nin kronik düşük dereceli bir inflamatuar süreç olduğuna işaret etmektedir.

Manik ve depresif atak döneminde olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek CRP seviyelerinin saptanmış olması; BPB'de subklinik bir inflamasyon olduğu görüşünü desteklemektedir.

RvD1'in, YMDÖ'den alınan toplam skor ile negatif korele olması dikkati çekmektedir. Pro-inflamatuar sitokinlerin YMDÖ ile pozitif korele olması; anti-inflamatuar etki gösteren RvD1'in bu negatif ilişkiyi açığa çıkarmada etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak tüm molekül çalışmalarında klinik değerlendirme ölçeklerinin kullanılması, hastalığın şiddeti ile molekülün ilişkisini gösterme açısından önerilmektedir.

RvD1'in, MetS kriterleri ile herhangi bir anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir. Bu durumun popülasyondaki MetS kriterlerini karşılayan katılımcı sayısının az olması nedeni ile çıktığı varsayılmaktadır. RvD1'in BPB'den bağımsız MetS ile ilişkisini gösteren, özellikle de serum değerlerinin çalışıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

MetS kriterlerine bakıldığında; popülasyonumuzda sadece TG seviyesi ve bel çevresi değerlerinde anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni, hastaların yüksek oranda antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaç kullanıyor olmalarına yorumlanmaktadır. İlaç kullanımının standardize edilebildiği çalışmaların varlığında bu fark daha iyi aydınlatılabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders Epidemiology Comprehensive Textbook of Psychiatry: Sadock BJ, Sadock VA (editors). Cilt I, 8.baskı Philedelphia: Lippincott Williams & Wilkins., 2005, 1575-1582.

2. Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. Hum Psychopharmacol 2002;17:175–179.

3. Hornig M, Goodman DB, Kamoun M, Amsterdam JD. Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. J Affect Disord 1998;49:9–18.

4. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. Affect Disord 2006;90:263–267.

5. Cunha A, Andreazza A, Gomes F, Frey B, Silveira L, Goncalves C, Kapczinski F. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008;258:300–304.

6. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. J. Affect Disord 2007 (in press)

7. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. J Affect Disord 2006;90:263–267.

8. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. Bipolar Disord 2007;9:596–602.

9. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. Am Jour Med 2005;118:15-22.

10. Bauer M, Lecrubier Y, Suppes T. Awareness of metabolic concerns in patients with bipolar disorder: a survey of European psychiatrists. Eur Psychiatry 2008;Apr;23(3):169-177.

11. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004;53:693–700.

12. Khan MZ, He L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. Neuropharmacology.2017 Feb;113(Pt B):639-651.

13. Russell, F D, Wales, Kathryn , Kavazos, K , Brooks, P R, Nataatmadja, Maria. Omega-3 fatty acid supplementation increases plasma resolvin D1 levels, and decreases aortic dissection, in an apoE-/- mouse model of abdominal aortic dissection. Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists (ASCEPT) Annual Scientific Meeting Book of Abstracts 2013; 53.

14. Das UN. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathobiology of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Apr 5;42:122-134.

15. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. FASEB J. 2008 Oct;22(10):3595-3606.

16. Pomponi MFL, Pomponi M, Gambassi G. Maternal Fish Oil Supplementation: The Prodrom of Synaptic Protection in Alzheimers Disease. Indian J Med Res 2014 Jan; 139(1):1–3.

17. Claria J, Dalli J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 ve resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat1. J Immunol. 2012 September 1;189(5):2597-2605.

18. White PJ, Marette A. Potential role of omega-3-derived resolution mediators in metabolic inflammation. Immunol Cell Biol. 2014 Apr;92(4):324-330.

19. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: Epidemiology. In Sadock BJ, Sadock AJ (editors). New York: Lippincott Williams &Wilkins., 2011, 349.

20. Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Lonnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. Am J Psychiatry 1994;151:1020–1024.

21. Saddock BJ, Saddock VA. Klinik Psikiyatri. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.) 11. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2016, 349-350.

22. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları. 1. Baskı, 4. Cilt, CSA Medikal Yayın, İstanbul, 2001, 1-71.

23. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti., Ankara, 2015,263.

24. Kendler KS. Kraepelin and the differential diagnosis of dementia praecox and manic-depressive insanity. Compr Psychiatry 1986 Nov-Dec;27(6):549-558.

25. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabından çeviri editörü: Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013,63-74.

26. Işık E. Bipolar Bozukluklar. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık, Ankara, 2003, 467-627.

27. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., 2015, 310-312.

28. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, Kirov G, Perlis RH, Green EK, Smoller JW, Grozeva D, Stone J, Nikolov I, Chambert K, Hamshere ML, Nimgaonkar VL, Moskvina V, Thase ME, Caesar S, Sachs GS, Franklin J, Gordon-Smith K, Ardlie KG, Gabriel SB, Fraser C, Blumenstiel B, Defelice M, Breen G, Gill M, Morris DW, Elkin A, Muir WJ, McGhee KA, Williamson R, MacIntyre DJ, MacLean AW, St CD, Robinson M, Van Beck M, Pereira AC, Kandaswamy R, McQuillin A, Collier DA, Bass NJ, Young AH, Lawrence J, Ferrier IN, Anjorin A, Farmer A, Curtis D, Scolnick EM, McGuffin P, Daly MJ, Corvin AP, Holmans PA, Blackwood DH, Gurling HM, Owen MJ, Purcell SM, Sklar P, Craddock N. Wellcome Trust Case Control Consortium. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. Nat Genet 2008 Sep;40(9):1056-1058.

29. Akula N, Barb J, Jiang X, et al. RNA-sequencing of the brain transcriptome implicates dysregulation of neuroplasticity, circadian rhythms and GTPase binding in bipolar disorder. Mol Psychiatry 2014;19:1179.

30. Ruzicka WB, Subburaju S, Benes FM. Circuit-and Diagnosis-Specific DNA Methylation Changes at γ-Aminobutyric Acid-Related Genes in Postmortem Human Hippocampus in Schizophrenia and Bipolar Disorder. JAMA Psychiatry 2015;72:541.

31. Işık E, Uzbay T (Ed.). Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Astra Zeneca, Ankara, 2008;207-246.

32. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. South Med J 2007;100:494-498.

33. Kaplan & Sadock‟s Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.), 8, Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2007;2:1559-1717.

34. Rubin RT. Pharmacoendocrinology of major depression. Eur Arch Psych Neurol, 1989;238:259-267.

35. Cervantes P, Gelber S, Kin FN. Circadian secretion of Cortisol in bipolar disorder. J Psych Neurosci, 2001; 26:411-416.

36. Kay J, Tasman A (editors). Mood Disorders: Bipolar (Manic–Depressive) Disorders. In: Essentials of Psychiatry. John Wiley & Sons, Ltd., 2006,556-573.

37. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 11. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., Ankara, 2008,337-428.

38. Yazıcı O, Kora K, Üçok A. Predictors of Lithium Prophylaxis in Bipolar Patientes. Journal of Affective Disorders 1999; 55(2-3):133-142.

39. Saddock BJ, Saddock VA. Klinik Psikiyatri. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.) 11. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2016, 351.

40. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Temel patoloji. Çevikbaş U (Çeviri Ed.), 7. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2003, 34-55.

41. Kuralay ve ark., İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Dergisi 2006;16 (3),144-147.

42. Lay´ea S, Madorea C, St-Amourc I, Delpecha JC, Joffrea C, Nadjara A, Calon F N-3 polyunsaturated fatty acid and neuroinflammation in aging and Alzheimer's disease. Nutrition and Aging 3 2015;33–47.

43. Recchiuti A., Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation, Volume 107, 2013 December;64–76.

44. Barden A, Mori T. Measument of lipid mediators of resolution of inflammation after omega-3 fatty acid supplementation ın humans. 2015;figüre 1. Available from: https://www.caymanchem.com/Article/2224

45. Leyrolle Q, Layé S, Nadjar A. N-3 PUFAs and neuroinflammatory processes in cognitive disorders. Oilseeds & fats Crops and Lipids OCL 2016; 23(1)D103.

46. Wang L, Yuan R, Yao C, Wu Q, Christelle M, Xie W, Zhang X, Sun W, Wang H, Yao S. Effects of resolving D1 on inflammatory responses and oxidative stress of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. ChinMed J (Engl) 2014:127(5):803-809.

47. Recchiuti A. Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2013 Dec;107:64-76.

48. Norling LV, Dalli J, Flower RJ, Serhan CN, Perretti M. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptor-dependent actions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Aug;32(8):1970-1978.

49. Li L, Wu Y, Wang Y, Wu J, Song L, Xian W, Yuan S, Pei L, Shang Y. Resolvin D1 promotes the interleukin-4-induced alternative activation in BV-2 microglial cells. J Neuroinflammation. 2014 Apr 5;11:72.

50. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications Ann N Y Acad Sci. 2001 Mar;933:222-234. Review

51. Smith RS. The macrophage theory of depression. Med Hypotheses. 1991 Aug;35(4):298-306.

52. Teixeira AL, Barbosa IG, Bauer ME. Immune Dysregulation in Bipolar Disorder: Soares JC, Young AH (editors). Bipolar Disorders: Basic Mechanisms and Therapeutic Implications. Third Ed. Published by Cambridge University Press 2016, 269-280.

53. Angelino AF, Treisman GJ. Evidence-informed assessment and treatment ofdepression in HCV and interferon-treated patients. Int Rev Psychiatry 2005Dec;17(6):471-476.

54. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. J Psychiatry Neurosci 2009 Jan;34(1):4-20.

55. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol 2006 Jan;27(1):24-31.

56. Clerici M, Arosio B, Mundo E, Cattaneo E, Pozzoli S, Dell'osso B, Vergani C, Trabattoni D, Altamura AC. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. CNS Spectr 2009 Aug;14(8):419-425.

57. Barbosa IG, Rocha NP, Assis F, Vieira ÉL, Soares JC, Bauer ME, Teixeira AL. Monocyte and lymphocyte activation in bipolar disorder: a new piece in the puzzle of immune dysfunction in mood disorders. Int J Neuropsychopharmacol 2014 Oct 31;18(1).

58. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, de Ridder D, Kupka RW, Nolen WA, Drexhage HA. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. Arch Gen Psychiatry 2008 Apr;65(4):395-407.

59. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS, Post RM, Drexhage HA. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2003 January 15;53(2):157-165.

60. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. Biol Psychiatry 2013 July 1;74(1):15-25.

61. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, Mu-Hong C. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. J Affect Disord. 2014 Sep;166:187-192.

62. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, Landén M, Engberg G. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1ß in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 2011 Mar;36(2):114-8.

63. Isgren A, Jakobsson J, Pålsson E, Ekman CJ, Johansson AG, Sellgren C, Blennow K, Zetterberg H, Landén M. Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 in bipolar disorder patients associated with lithium and antipsychotic treatment. Brain Behav Immun. 2015 Jan;43:198-204.

64. Mota R, Gazal M, Acosta BA, de Leon PB, Jansen K, Pinheiro RT, Souza LD, Silva RA, Oses JP, Quevedo L, Lara DR, Ghisleni G, Kaster MP. Interleukin-1β is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2013 Dec;47(12):2011-2014.

65. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. Biol Psychiatry 2013 Jul 1;74(1):15-25.

66. Kesebir S, Turan Ç, Süner Ö, Yaylaci ET. Retracted: 'Increased ICAM, VCAM, and E-selectin levels in first manicepisode', Bipolar Disord. 2016 Aug;18(5):e468-473.

67. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhães PV, Huguet RB, de Souza LP, Kapczinski F, Teixeira AL. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2012 Mar;46(3):389-393.

68. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. Psychiatry Res. 2014 Aug 15;218(1-2):61-68.

69. Chung KH, Huang SH, Wu JY, Chen PH, Hsu JL, Tsai SY. The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder. Neuropsychobiology 2013;68(3):168-173.

70. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, Thuret S, Price J, Pariante CM. Interleukin-1β: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. Neuropsychopharmacology 2012 Mar;37(4):939-949.

71. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, Victor TA, Ford BN, Bodurka J, Bellgowan PS, Teague TK, Drevets WC. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. Psychoneuroendocrinology 2015 Feb;52:200-211.

72. Nakagawa Y, Chiba K. Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. Pharmaceuticals (Basel). 2014 Nov 25;7(12):1028-1048.

73. Parrott JM, O'Connor JC, Kynurenine 3-Monooxygenase: An Influential Mediator of Neuropathology, Front Psychiatry. 2015;6:116.

74. Gans RO. The metabolic syndrome, depression, and cardiovascular disease: interrelated conditions that share pathophysiologic mechanisms. Med Clin North Am. 2006 Jul;90(4):573-591.

75. Grundy SM. Metabolic syndrome: part II. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004 Sep;33(3).

76. Balkan F, Metabolik Sendrom, Ankara Medical Journal 2013;13(2):85-90.

77. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş., Ankara, 2009;7-13.

78. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28:629-636.

79. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new de nition. J Atheroscler Thromb 2005;12:295-300.

80. Şendur MAN, Güven GS , Metabolik Sendroma Güncel Bakış. İç Hastalıkları Dergisi 2011;18:125-131.

81. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. Obesity Reviews 2010;11:486.

82. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F,Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-1556.

83. Satman I, Alagöl F, Ömer B, Kalaça S, Tütüncü Y, Çolak N et al. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II. TURDEP II: Ön sonuçlar. Kronik Hastalıklar Oturumu, 13. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 18-22 Ekim 2010, İzmir.

84. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. JHypertens 2005;23:1817-1823.

85. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkishadults. Eur J Clin Nutr. 2007;61:548-553.

86. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56:1113-1132.

87. Eren ES ve ark.,Metabolik Sendrom, C-Reaktif Protein ve Fibrinojen İlişkisi, Nobel Medicus 06/cilt:2/sayı:3.

88. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? , Dicle Tıp Dergisi 2005;Cilt:32, Sayı:4,211-217.

89. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, Falcão-Pires I, Fontoura D, Leite S,Plettig L, López B, Ottenheijm CA, Becher PM, González A, Tschöpe C, Díez J,Linke WA, Leite-Moreira AF, Paulus WJ. Myocardial titin hypophosphorylationimportantly contributes to heart failure with preserved ejection fraction in arat metabolic risk model. Circ Heart Fail. 2013 Nov;6(6):1239-1249.

90. Katakura M, Hashimoto M, Inoue T, Al Mamun A, Tanabe Y, Iwamoto R, Arita M,Tsuchikura S, Shido O. Omega-3 fatty acids protect renal functions by increasing docosahexaenoic acid-derived metabolite levels in SHR. Cg-Lepr(cp)/NDmcr rats, a metabolic syndrome model. Molecules. 2014 Mar 17;19(3):3247-3263.

91. González-Périz A, Horrillo R, Ferré N, Gronert K, Dong B, Morán-SalvadorE, Titos E, Martínez-Clemente M, López-Parra M, Arroyo V, Clària J. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. FASEB J. 2009 Jun;23(6):1946-1957.

92. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S,Kemp DE; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) TaskForce. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) taskforce recommendations for the management of patients with mood disorders andcomorbid metabolic disorders. Ann Clin Psychiatry 2012 Feb;24(1):69-81.

93. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Physical Healt and Metabolic Dysfuction in Bipolar Disorder. Soares JC, Young AH (editors). Bipolar Disorders:Bbasic Mechanisms and Therapeutic Implications. Third Ed. Published by Cambridge University Press 2016, 256-264.

94. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome inbipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. Bipolar Disord. 2005 Oct;7(5):424-430.

95. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, Kucyi A, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Lachowski A, Kim B, Nathanson J,Alsuwaidan M, Taylor VH. Bipolar disorder and metabolic syndrome: aninternational perspective. J Affect Disord. 2010 Nov;126(3):366-387.

96. Wieck A, Grassi-Oliveira R, Do Prado CH, Rizzo LB, De Oliveira AS, Kommers-Molina J, Viola TW, Teixeira AL, Bauer ME. Differential neuroendocrine and immune responses to acute psychosocial stress in women with type 1 bipolar disorder. Brain Behav Immun. 2013 Nov;34:47-55.

97. Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevanceto major depression. Ann N Y Acad Sci. 2009 Oct;1179:86-105.

98. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. Aremood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. JClin Psychiatry 2004 May;65(5):634-651.

99. McNay EC, Recknagel AK. Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. Neurobiol Learn Mem. 2011 Oct;96(3):432-442.

100. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: Results from a national community health survey on mental health and well-being. Canadian Journal of Psychiatry 2006;51, 274–280.

101. Pine DS, Cohen P, Brook J, Coplan JD. Psychiatric symptoms in adolescence as predictors of obesity in early adulthood: A longitudinal study. American Journal of Public Health, 1997;87(8),1303–1310.

102. Chen Y, Jiang Y, Mao Y. Association between obesity and depression in Canadians. Journal of Womens Health (Larchmt) 2009;18(10), 1687–1692.

103. McIntyre RS, Kenna HA, Nguyen HT, Law CW, Sultan F, Woldeyohannes HO, Adams AK, Cheng JS, Lourenco M, Kennedy SH, Rasgon NL. Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: points of pathophysiological commonality with mood disorders? Adv Ther. 2010 Feb;27(2):63-80.

104. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? Nat Neurosci. 2005 May;8(5):555-560.

105. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ, Soczynska JK, Bottas A, Castel S, Wilkins K, Kennedy SH. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. J Clin Psychiatry 2007 Sep;68(9):1352-1357.

106. Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. Neuromolecular Med. 2011 Jun;13(2):93-116.

107. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: The stress axis as the locus of gene-environment interactions. Molecular Psychiatry, 2006;11(10), 892–902.

108. La CA, Matarese G. The weight of leptin in immunity. Nature Reviews Immunology 2004;4(5), 371–379.

109. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, et al. Leptin in depressed women: Cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. Journal of Affective Disorders 2008;107(1–3), 221–225.

110. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409(6818), 307–312.

111. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. Journal of Immunology 2005;174(9), 5789–5795.

112. Weber-Hamann B, Kratzsch J, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, et al. Resistin and adiponectin in major depression: The association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. Journal of Psychiatric Research 2007;41(3–4), 344–350.

113. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999;100(25), 2473–2476.

114. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications 2004;323(2), 630–635.

115. Pinar M, Gulsun M, Tasci I, Erdil A, Bolu E, Acikel C, et al. Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: Changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2008;32(1), 135–139.

116. Narita K, Murata T, Takahashi T, Kosaka H, Omata N, Wada Y. Plasma levels of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in patients with remitted major depression receiving long-term maintenance antidepressant therapy. Progressin Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2006;30(6), 1159–1162.

117. Young RC, Bigss T, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania; Reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978;133:429-435.

118. Karadağ F, Oral ET, Aran YF, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13:107-114.

119. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. SP Dergisi 1996;4(4):251-259.

120. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette Smoking and Inflammation: Cellular and Molecular Mechanisms. J Dent Res. 2012;91(2):142-149.

121. Drew PD, Chavis JA. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. J Neuroimmunol. 2000 Nov 1;111(1-2):77-85.

122. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye'de Bipolar Bozukluk. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2014; 6(2):199-209.

123. Angst J. The bipolar spectrum. Br J Psychiatry 2007;190:189-191.

124. Bilici M, Bipolar Türkiye Çalışması Araştırma Grubu. Ülkemizde bipolar bozukluğu olan hastalarda tedavi yaklaşımlarının ve hasta özelliklerinin değerlendirilmesi. 14. Bahar Sempozyumu 2010;SB-16:111.

125. Chou YH, Hsieh WC , Chen LC, Lirng JF, Wang SJ. Association between the serotonin transporter and cytokines: Implications for the pathophysiology of bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 191 2016;29–35.

126. Prüss H, Rosche B, Sullivan AB, Brommer B, Wengert O, Gronert K, Schwab JM. Proresolution lipid mediators in multiple sclerosis - differential, disease severity-dependent synthesis - a clinical pilot trial. PLoS One. 2013;8(2):e55859.

127. Luo B, Han F, Xu K, Wang J, Liu Z, Shen Z, Li J, Liu Y, Jiang M, Zhang ZY, Zhang Z. Resolvin D1 Programs Inflammation Resolution by Increasing TGF β Expression Induced by Dying Cell Clearance in Experimental Autoimmune Neuritis. J Neurosci. 2016 Sep 14;36(37):9590-9603.

128. Taylan A, Gurler O, Toprak B, Sisman AR, Yalcin H, Colak A, Sari I. S1000A12, Chitotriosidase, and Resolvin D1 as Potential Biomarkers of Familial Mediterranean Fever. J Korean Med Sci. 2015 Sep;30(9):1241-1245.

129. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2015 Feb;76(2):142-150.

130. Gilbert K, Bernier J, Godbout R, Rousseau G. Resolvin D1, a metabolite of omega-3 polyunsaturated fatty acid, decreases post-myocardial infarct depression. Mar Drugs. 2014 Nov 13;12(11):5396-5407.

131. Norling LV, Dalli J, Flower RJ, Serhan CN, Perretti M. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptor-dependent actions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Aug;32(8):1970-1978.

132. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. Journal of Affective Disorders 2001;64(2-3):185-193.

133. Silarova B, Giltay EJ, Dortland Reedt AV, Van Rossumd EFC, Hoencamp E, Penninx BWJH, Spijker AN. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: Comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. Journal of Psychosomatic Research 78 2015;391–398.

134. Fagiolini A, Chengappa KN, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. CNS Drugs. 2008;22(8):655-669.

135. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry 2011 Feb;23(1):40-47.

136. Ghaemia SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK. Cholesterol levels in mood disorders: high or low? Bipolar Disorders 2000;2:60–64.

8. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:1385 **Tarih: 24/01/2017**
Konu: Onay Yazısı

Doç.Dr.Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

"Bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik, dönemlerdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum Resolvin D1 düzeylerinin karşılaştırılması" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik, dönemlerdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum Resolvin D1 düzeylerinin karşılaştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç.Dr.Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Psikiyatri Kliniği**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Bakırköy Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	X		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik, dönemlerdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum Resolvin D1 düzeylerinin karşılaştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.01.2017		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.01.2017		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	Uygundur
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:745**	**Tarih: 24/01/2017**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	**Endokrinoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	**Biyokimya**	**Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD**	E	K X	E	H X	E X	H	
Doç.Dr.Z.Yıldız Yıldırmak	**Çocuk**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.H.Kübra Elçioğlu	**Farmakoloji**	**Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E	H X	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	**Halk Sağlığı**	**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	**Fizyoloji**	**Bilim Üniv.Fizyoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	**Etik Deontoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik, dönemlerdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum Resolvin D1 düzeylerinin karşılaştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	**Tekstil**	**Serbest Üye**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	**Nöroloji**	**Bilim Üniv.Nöroloji ABD**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Aslı Aksu Çerman	**Dermatoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2 – SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU

Dosya No:
Yatış Tarihi:
Yatış epizodu:
Yatışta psikotik özellik 1)yok 2)var

Oturduğu yer: a)İstanbul b) Şehir dışı

1. **Adı- Soyadı:**
2. **Cinsiyet:**
3. **Yaş:**
4. **Doğum Yeri:**
5. **Yaşadığı Yer:** a) Köy b) İlçe c) Şehir içi
6. **Adres:**
7. **Telefon:**
8. **Medeni Durum:** a) Evli b) Bekar c) Boşanmış d) Dul e) diğer
9. **Çocuk:** a) Var (sayısı……) b) Yok
10. **Birlikte Yaşadığı Kişiler:** a) Anne-baba b) Eş+çocuk c) Sadece eş d) Sadece çocuklar e)Arkadaş f)Partner g)Yalnız h) Kardeş i) Akraba
11. **Eğitim Durumu:** a) Yok b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite
12. **Çalışabilirlik:** a) Çalışıyor/öğrenci b) Emekli (malulen……./emekli……..) c) İşsiz d) Çalışamıyor
13. **Sosyal Güvence:** a) Var (……) b) Yok
14. **Aşağıda kodlanmış hastalıkların akrabalarda varlık durumu:** 1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4)Distimi 5) Siklotimi 6) Alkol Kullanımı 7) PAM Kullanımı 8) İntihar girişimi 9) Anksiyete bozukluğu 10) Yeme bozukluğu 11) Diğer

1° akrabalar: Anne (……/……) Baba (……../……..)

Erkek kardeş (……../……) Kız kardeş (……/……)

Oğlu (……/……) Kızı (……/…….)

2° akrabalar: (……:……) (……..:……..)

(……..:……)

15. Alışkanlıklar, miktar ve süresi: a) Sigara (,)

b) Alkol (,) c) PAM (,) d) Yok

16. Bilinen sürekli hastalık: a) Yok b) Psikiyatrik (……..)

c) Tıbbi (……..)

17. Sürekli tıbbi İlaç Kullanımı: a) Yok b) Var (……)

18. Psikiyatrik hastalık süresi:

19. Başlangıç yaşı: ……..

20. İlk hastalık epizodu: a) Mani b) Depresyon c) Karma epizod

d) Hipomani e)Distimi f) Ayırt edilemedi

(açıklayınız……..)

21. Ortaya çıkışta yaşam olayı: a) Yok b) Var (……..)

c) Yetersiz bilgi

22. İlk tedavi yaşı: ……..

23. Toplam epizod sayısı:…… a) Mani……. b) Depresyon…….. c)Mikst……

d) Hipomani……

24. Ortalama epizod süresi: …….

25. Epizodlar arası tam düzelme: a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

26. Sıklık: Yılda …… epizod

27. Toplam hastaneye yatış: ……..

28. Kronik gidiş (2 yıl<epizod): a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

29. Hızlı döngülülük: a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

30. Antidepresan ile kayma: a) Yok b) Var (Antidepresan ismi……..)

c) Yetersiz bilgi

31. Mevsimsel özellik: a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

32. Katatonik özellik: a) Yok b) Var

33. Psikotik özellik (en az bir atakta): a)Yok b) Var (varsanı……..hezeyan…….)

34. Psikotik bulguların duygudurum ile ilişkisi: a) D.uyumlu b) D.uyumsuz

35. Adli/şiddet öyküsü: a) Yok b) Var (……..)

36. İntihar öyküsü: a) Yok b) Var

37. İntihar girişimi varsa sayısı: ……..

38. İntihar girişimi varsa şekli: a) Ası b) İlaç c) Kesici alet

d) Ateşli silah e) Araç önüne atlama

f) Yüksekten atlama g) Diğer

39. Hastaneye yatışından önce almakta olduğu sağaltım: a) Yok b) Var

40. Hastaneye yatıştan kaç gün önce ilaç kullanımını bırakmış:….

41. Sağaltıma Uyumu: a) Yok b) İyi c) Kısmen

42. Koruma altında epizod varlığı: a) Yok b) Var (sayısı, türü

…….....)

43. Halen almakta olduğu tedavi: 1) ……(…....mg) 2) ……(…….mg)

3)……. (…….mg) 4) …….. (……mg) 5) ……(…….mg)

44. Aynı ilaçları aldığı süre toplamı:……(hafta) (özellikle ötimik hastalar için)

45. Ötimik ise ne zamandan beri:……..(hafta)

46. Young-Mani Ölçeği: 1.ölçüm: ……. 2. ölçüm: ……..

Ham-D Ölçeği : 1.ölçüm: ……. 2. ölçüm: ……..

47. Boy(cm): **Kilo:** **BMI:** **Bel Çevresi:** **Sistolik TA:**

Diastolik TA:

	BAZAL DEĞERLER		BAZAL DEĞERLER
RvD1		**Üre**	
AKŞ		**Kreatinin**	
T. Kolesterol		**AST**	
LDL-Kolesterol		**ALT**	
HDL-Kolesterol		**Hb**	
Trigliserid		**Htc**	
Na+		**Plt**	
K+		**WBC**	
Cl-		**Sedimentasyon**	
Ca++		**CRP**	
Albumin		**sT3, sT4, TSH**	
Nötrofil		**HbA1c**	
Lenfosit		**MPV**	

EK 3 – YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

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

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zamanhiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden

belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık

atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor

4. Tehdide varacak derecede talepkar

6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

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

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK 4 – HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

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

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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