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

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARININ MANİK VE DEPRESİF DÖNEMLERİ İLE ÖTİMİK DÖNEMDEKİ SERUM RESOLVİN D1 (RvD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özge YÜKSEL ÖKSÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2018

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

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARININ MANİK VE DEPRESİF DÖNEMLERİ İLE ÖTİMİK DÖNEMDEKİ SERUM RESOLVİN D1 (RvD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özge YÜKSEL ÖKSÜZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2018

I. TEŞEKKÜR

Sağladığı bilimsel çalışma ortamı nedeniyle Hastane Yöneticiliğine ve Başhekimliğine,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgi birikimleriyle kendisinden çok şey öğrendiğim, 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 destek olan, özverili ve yardımsever tutumuyla her zaman yanımda olan ve tez çalışmamın her aşamasında yoğun iş temposu arasında bana yol gösteren, 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, uzakları yakın eden, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren Uz. Dr. Tevfik KALELİOĞLU'na;

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Ayhan KÖKSAL ve Yavuz ALTUNKAYNAK'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,

Tez çalışmam sürecinde çok değerli emekleri olan sevgili dostlarım Dr. Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU'na, Dr. Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN'e, Dr. Şule SÖZEN'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,

Hayatımın her anında güçlü bir dayanak gibi varlıklarını hissettiğim, benim bugünlerime gelebilmem için her türlü fedakarlığı yapan; bana her zaman doğru, dürüst, çalışkan, ahlaklı ve yardımsever olmayı öğütleyen canım anneme ve canım babama,

İyi günde kötü günde bir ömür boyu birlikte olmak arzusuyla çıktığımız yolda sevgisini her an yanımda hissettiğim, uzmanlık sürecimde yanımda olup her türlü desteğini sunan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Özge YÜKSEL ÖKSÜZ

İstanbul, 2018

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR ..... **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 **4**
2.1. Bipolar Bozukluk 4
2.1.1.Tanım ve Sınıflandırma 4
2.1.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojik Özellikleri 5
2.1.3. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi 5
2.1.3.1. Genetik Etkenler 5
2.1.3.2. Nörotransmitter Değişiklikleri 6
2.1.3.3. Nöroendokrin Düzenleme 8
2.1.3.4. İkincil Haberciler Hipotezi 8
2.1.3.5. İyon Sistemleri 9
2.1.3.6. Yapısal ve İşlevsel Beyin Görüntüleme 9
2.1.3.7. İnflamasyon 10
2.2. İnflamasyon 10
2.2.1.Akut İnflamasyon 10
2.2.2.İnflamasyonun Kimyasal Mediatörleri 11
2.2.3.Kronik İnflamasyon 11
2.3. Bipolar Bozuklukta İnflamasyon 12
2.4. Resolvin D1 ve İnflamasyon 15
2.5. Metabolik Sendrom 18
2.6. Metabolik Sendrom, Bipolar Bozukluk ve İnflamasyon İlişkisi 19
2.7. Metabolik Sendrom ve Resolvin-D1 İlişkisi 21

3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Örneklem 23
3.2. Yöntem 23
3.3. Gereçler 25
3.3.1.Sosyodemografik Veri Formu 25
3.3.2.Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) 25
3.3.3.Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HMDÖ) 26
3.3.4.RvD1'in Çalışılması ve Hesaplanması 26
3.4. Istatistiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
4.1. Sosyodemografik Bilgiler 29
4.2. RvD1 Değerlerinin Karşılaştırılması 41
4.3. Metabolik Sendrom Kriterlerinin ve Diğer Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması 45
5. TARTIŞMA 49
5.1. Sosyodemografik Verilerin Tartışılması 50
5.2. Resolvin D1 ve Bipolar Bozukluk İlişkisinin Tartışılması 51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 59
7. KAYNAKLAR 61
8. ÖZGEÇMİŞ 69
9. EKLER 71
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI 71
EK 2 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU 74
EK 3 - YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 78
EK 4 - HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 81

III. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARININ MANİK VE DEPRESİF DÖNEMLERİ İLE ÖTİMİK DÖNEMDEKİ SERUM RESOLVİN D1 (RvD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özge YÜKSEL ÖKSÜZ

AMAÇ: Son yıllarda inflamatuar süreçlerin, Bipolar Bozukluk (BPB)'un patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişikliklere katkısı olduğuna dair kanıtlar sunulmaktadır. Bununla birlikte hastalarda yüksek oranlarda Metabolik Sendrom (MetS)'un eşlik ettiği bildirilmekte olup, hem MetS hem de BPB'un etiyopatogenezinde ortak bir inflamatuar sürecin var olabileceği düşünülmektedir. Resolvin D1(RvD1) gibi doymamış yağ asitleri ise; sinir sisteminde bolca bulunmakta, sinaptogenezisi ve nörogenezisi desteklemekte, nöronu apoptozisten ve nöroinflamasyondan korumaktadır. Bu nedenle RvD1'in BPB'un etiyolojisine katkı sunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; BPB'ta atak döneminden tam remisyona geçişte RvD1 düzeylerinin incelenmesi ve bu sürecin inflamasyon markerları (C-reaktif protein, sedimentasyon, lökosit, nötrofil) ve MetS parametreleri ile ilişkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Hastanemiz psikiyatri kliniklerinde yatırılan veya ayaktan tedavi ünitesine başvuran, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre BPB-I tanısı konmuş manik ve depresif dönemdeki hastalar rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya dahil edilmiş; RvD1 düzeyleri, inflamasyon markerları, MetS parametreleri değerlendirilmiştir. Sağlıklı bireylerden yaş ve sigara kullanımına göre eşleştirilmiş 41 gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiş olup değerlendirmeleri yapılmıştır. Prospektif izlemde tam remisyon döneminde 32 manik dönem ve 27 depresif dönem hastası çalışmayı tamamlamış, tam remisyon dönemlerinde yeniden RvD1 düzeyleri, inflamasyon markerları, MetS parametreleri incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızın başlıca bulgusu; RvD1'in hem manik hem de depresif dönemde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, takipte maniden tam remisyona geçişte RvD1'in anlamlı olarak düştüğü ancak depresyondan tam remisyona geçişte düşüşün istatiksel olarak anlamlı olmadığıdır. Çalışmamızda RvD1'in mani döneminde Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve nötrofil sayısı ile korele olduğu, depresyon döneminde ise beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ile korele olduğu saptanmış olup, her iki dönemde de RvD1 manik atak sayısı ile korele bulunmuştur. RvD1'in MetS parametreleri ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

SONUÇ: RvD1'in mani ve depresyon dönemlerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yükselmiş olması, BPB'da muhtemel bir inflamatuar duruma reaktif anti-inflamatuar cevabın bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. RvD1 düzeyinin mani döneminde anlamlı derecede düşerken, depresyon döneminde anlamlı derecede düşüşünün olmaması ataklar arasında farklı inflamatuar süreçlerin olabileceğinin göstergesi olabilir.

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

İletişim adresi: drozgeyuksel@gmail.com

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM RESOLVIN D1 (RvD1) LEVELS IN MANIC AND DEPRESSIVE PERIODS OF BIPOLAR DISORDER PATIENTS WITH THEIR EUTHYMIC PERIOD

Dr. Özge YÜKSEL ÖKSÜZ

OBJECTIVE: In recent years, evidences presented that inflammatory processes contribute to the neurobiological changes that underlie Bipolar Disorder(BPD)'s pathophysiology. In addition to this, high levels of Metabolic Syndrome (MetS) has been reported in patients and a common inflammatory process is thought to exist in the etiopathogenesis of both MetS and BPD. Unsaturated fatty acids such as Resolvin D1 (RvD1); is abundant in the nervous system, supports synaptogenesis and neurogenesis, protects the neuron from apoptosis and neuroinflammation. Therefore, it is thought that RvD1 may contribute to the etiology of BPD. In this study; it was aimed to investigate RvD1 levels in the transition from episode to complete remission in BPD and to compare its relationship between inflammation markers (C-reactive protein, sedimentation, leukocyte, neutrophil) and MetS parameters.

METHOD: Patients in the manic and depressive periods who were admitted to the psychiatry clinic as an out-patient or in-patient and diagnosed with BPD-I according to DSM-5 diagnostic criteria were included in the study by random selection method and than RvD1 levels, inflammation markers, MetS parameters were evaluated. 41 volunteers from healthy subjects who were matched according to age and smoking were included in the study as a control group and their evaluations were also done. In a prospective follow-up, 32 patients with mania period and 27 patients with depression period were able to complete the study, and RvD1 levels, inflammation markers, and MetS parameters were investigated again in the complete remission periods.

RESULTS: The main finding of our study was that RvD1 was significantly higher in both manic and depressive periods compared to the control group, whereas in the follow-up, RvD1 decreased significantly from manic to complete remission but the decrease in the transition from depression to complete remission was not statistically significant. In our study, it was found that RvD1 was correlated with the Young Mania Rating Scale and neutrophil count in the mania period and correlated with the number of white blood cells (WBC) in the depression period and correlated with the number of manic attacks in both periods. RvD1 was not associated with MetS parameters.

CONCLUSION: Significantly increased levels of RvD1 in mania and depression periods compared to healthy control group may be an indicator of reactive anti-inflammatory response to a possible inflammatory condition in BPD. While there was a significant decrease in the mania period of RvD1, there was no significant decrease in the depression period; and it's suggesting that different inflammatory processes are working between attack periods.

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

Contact address: drozgeyuksel@gmail.com

V. KISALTMALAR

AA : Araşidonik Asid
ALX/FPR2 : Lipoksin A4 reseptör/formil peptid reseptör 2
BDNF :Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor)
BMI : Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BPB : Bipolar Bozukluk
cAMP : siklik Adenozin Monofosfat
CCL2 : CC-kemokin ligand 2
COMT : Katekol-O-Metiltransferaz
CRP : C Reaktif Protein
CXCL10 : C-X-C motif kemokin ligand
DHA : Dokosaheksaenoik Asit
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPA : Eikosapentaenoik Asit
FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever)
GPR32 : G protein bağımlı reseptör 32
GR : Glukokortikoid Reseptörü
HETE : Hidroksieikozatetraenoik asid
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HMDÖ : Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HPA : Hipotalamo-pitüiter-adrenal
HPETE : Hidroperoksieikozatetraenoik asid
IFN-γ : İnterferon-gama
IL : İnterlökin
IL-1Ra : İnterlökin 1 reseptör antagonisti
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBZ : Karbamazepin
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
Li : Lityum
LTB4 : Lökotirien B4

LXA4 : Lipoksin A4
MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein 1
MDB : Major Depresif Bozukluk
MetS : Metabolik Sendrom
MS : Multiple Skleroz
MSS : Merkezi Sinir Sitemi
NE : Norepinefrin
NO : Nitrik oksit
NF-κB : Nükleer Faktör kappa B
PDE4B : Fosfodiesteraz-4B
PMN : Polimorfonükleer Nötrofil
PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör gamma
ROT : Reaktif Oksijen Türleri
RvD1 : Resolvin D1
sIL-2R : Çözünür İnterlökin 2 Reseptör
SPM : Specialized Pro-Resolving Mediators
sTNF-R1 : Çözünür Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 1
TAF : Trombosit Aktive Eden Faktör
TG : Trigliserid
TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör alfa
VPA : Valproik Asit
WBC : Beyaz Kan Hücresi
YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği
15-LOX : 15-lipooksijenaz
5-LOX : 5-lipooksijenaz
5-HT : Serotonin

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 18

Tablo 2: RvD1'in standart dilüenti ile hazırlanış formülleri 27

Tablo 3: Manik dönem ve depresif dönem hastaların klinik özellikleri 30

Tablo 4: Çalışmaya katılan manik dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler ... 32

Tablo 5: Çalışmaya katılan depresif dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler 33

Tablo 6: Çalışmaya katılan sağlıklı kontrollere ait sosyodemografik veriler 34

Tablo 7: Manik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri 38

Tablo 8: Depresif dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri 39

Tablo 9: Tam remisyon halindeki hastaların aldıkları farmakolojik tedaviler 40

Tablo 10: Grupların RvD1 değerlerinin karşılaştırılması 42

Tablo 11: RvD1'in hastaların klinik parametreler ile ilişkisi 43

Tablo 12: RvD1'in hastaların inflamatuar belirteçleri ile ilişkisi 44

Tablo 13: RvD1'in hastaların MetS kriterleri ile ilişkisi 44

Tablo 14: MetS kriterlerinin gruplar arası karşılaştırılması 47

Tablo 15: Atak ve remisyon döneminde diğer inflamatuar ve metabolik parametrelerin değişimi 48

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Omega-3 doymamış yağ asidinden RvD1 ve diğer mediatörlerin sentezlenmesi 16
Şekil 2: Çalışmaya Katılan Mani- Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Soygeçmişlerine Ait Veriler 35
Şekil 3: Çalışmaya Katılan Mani-Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Eğitim Durumlarına Ait Veriler 35
Şekil 4: Çalışmaya Katılan Mani-Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Medeni Durumlarına Ait Veriler 36
Şekil 5: Çalışmaya Katılan Mani-Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Çalışabilirlik Durumlarına Ait Veriler 36
Şekil 6: RvD1'in birinci ve ikinci ölçümlerinin karşılaştırılması 42
Şekil 7: MetS mani-depresyon atak/remisyon dönemlerinde ve kontrol grubunda yüzde dağılımı.....46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BPB); belirgin morbidite ve mortaliteye sahip, ağır ve tekrarlayan bir psikiyatrik hastalıktır. Yakın zamanlara kadar BPB'un yaşam boyu prevalansı %1 olarak kabul edilmekteyken, son yıllarda BPB I ve II'yi kapsayan çalışmalar %5'e varan oranlar vermektedir (1).

Bipolar bozukluğun altında yatan nörobiyolojik değişiklikleri anlamaya yönelik çalışmalar, inflamasyonun BPB patofizyolojisine katkısı olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. BPB'da yapılan postmortem bir çalışmada, hastaların frontal korteklerinde mikroglial aktiviteyi gösteren belirteçler ve IL-1R reseptör kaskadı aktivitesi yüksek bulunmuştur (2). BPB hastalarında Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nde bulunan immün hücreler dışında periferik kanda bulunan immün hücreler de incelenmiş ve hastalığın manik ve ötimik dönemlerinde kontrollere kıyasla, yüksek nötrofil ve düşük lenfosit sayıları saptanmıştır (3). Bununla birlikte BPB'da; C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, fibrinojen, α1-asid-glikoprotein ve hemopeksin gibi akut faz proteinlerinde değişiklikler bildirilmiştir (4,5). İnflamasyonda anahtar rol oynayan sitokinlerin BPB hastalarında değişimini inceleyen bir meta-analizde ise; çözünür İnterlökin 2 Reseptör (sIL-2R), Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-α), çözünür Tümör Nekrozis Faktör Reseptör 1 (sTNF-R1)'in yanısıra çözünür İnterlökin 6 Reseptör (sIL-6R) ve IL-4 seviyelerinin BPB'da sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, IL-2 seviyelerindeki düşüklüğün de sınırda anlamlı olduğu saptanmıştır (6).

Çok sayıda kanıt, BPB'un merkezi sinir sisteminde ve ötesinde geniş biyokimyasal değişikliklerle ortaya çıkan bir sistemik hastalık olduğuna işaret etmektedir. Özellikle erken başlangıçlı BPB hastalarında, hastalığın ilk dönemlerinde dahi ilave medikal hastalıkların var olduğu saptanmaktadır. Genç hastaların %70'den fazlasının; kardiyovasküler, gastrointestinal/hepatik, nörolojik, respiratuar hastalıklar nedeniyle ek tedavi aldıkları bildirilmiştir (7). Orta yaştaki BPB hastalarında da kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonun sağlıklı erişkinlere oranla 10 yıl daha

erken ortaya çıktığı gösterilmiştir (8). Bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalığa yatkınlığı gösteren Metabolik Sendrom (MetS)'un ise hastaların %37,3'ünde var olduğu saptanmıştır (9). BPB'ta artmış olan metabolik anormalliklerle ilgili en yaygın incelenen faktörler; davranış biçimleri (örn. sigara içimi, fiziksel hareketsizlik, kötü beslenme ve obezite), psikososyal işlevsellik (mesleki durum, gelir ve eğitim seviyesi) ve ömür boyu ilaca maruz kalma olmuştur. Ancak bu eşlik eden faktörler kontrol edildiğinde dahi BPB ve kardiyovasküler risk ilişkisinin önemini koruduğu görülmüş, hastalığa özgü veya ek mekanizmaların henüz tanımlanmadığı düşünülmüştür (10).

İnflamasyonun rezolüsyon fazının da, biyokimyasal mediyatörler ve reseptör sinyal yolakları tarafından düzenlenmiş aktif bir süreç olduğu gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda çoklu doymamış yağ asitlerinden türeyen "specialized pro-resolving mediators (SPM)" tanımlanmış olup aşırı inflamasyonu önledikleri ve mikroorganizmaların ve apopitotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını desteklediklerı, böylece rezolüsyonu ve dokunun homeostazisine geri dönmesini kolaylaştırdıkları gösterilmiştir. Resolvin D1 (RvD1); bu grupta yer almakta, omega-3 yağ asidi olan dokosaheksaenoik asitten (DHA) türemektedir (11).

Resolvin D1 gibi doymamış yağ asitleri; sinir sisteminde bolca bulunmakta, sinaptogenezisi ve nörogenezisi desteklemekte, gen ekspresyonunu ve nöronal aktiviteyi uyarmakta, nöronu apoptozisten ve nöroinflamasyondan korumaktadır (12). Yapılan çalışmalarda RvD1'in; temel olarak nötrofil ve makrofajlarda açığa çıktığı (13), etkilerini Lipoksin A4 reseptör/formil peptid reseptör 2 (ALX/FPR2) ve G protein bağımlı reseptör 32 (GPR32) reseptörleri üzerinden gösterdiği (14), bu reseptörler üzerinden nötrofil infiltrasyonunu azalttığı, makrofajların apopitotik lökositleri fagositozunu arttırdığı (14), bu nedenle hem anti-inflamatuar etkilerinin hem de rezolüsyonu düzenleyici etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda RvD1'in, obez yağ dokusunda artmış olan leptin, TNF-α, IL-6 ve IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azalttığı, anti-inflamatuar sitokinlerden olan IL-10'un sekresyonunu ise arttırdığı gösterilmiştir (15).

Bu çalışmanın birincil amacı, BPB I mani dönemi ve depresyon dönemi tanısı almış hastaların serum RvD1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve aynı hasta grubunda tam remisyon dönemindeki RvD1 düzeylerinin, atak

dönemindeki RvD1 düzeyleriyle karşılaştırılmasıdır. İkincil amacımız ise aynı hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubu arasında ve hastaların takipte tam remisyon döneminde inflamasyon markerları (CRP, sedimentasyon, lökosit, nötrofil) ve inflamasyonla ilişkili olması nedeniyle metabolik parametrelerin (Metabolik sendrom tanı kriterleri ve HbA1c) karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Bipolar Bozukluk (BPB) genellikle erken erişkinlikte başlayıp ciddi işlev kaybına yol açabilen, manik, depresif, karma dönemler ve iyilik dönemleri ile karakterize olan kronik bir psikiyatrik hastalıktır (16).

DSM-5'e göre Bipolar ve İlişkili Bozukluklar bölümünde kapsanan tanılar;

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 ve İlişkili Bozukluk
6. Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk
7. Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk

Bipolar I Bozukluğu tanısı koyabilmek için, mani tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir, mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da yeğin depresyon dönemleri bulunabilir. Bipolar II Bozukluğu tanısı koyabilmek için ise o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan yeğin depresyon dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir (17).

2.1.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojik Özellikleri

Yakın zamana kadar BPB'un yaşam boyu prevalansı %1 olarak kabul edilmekteyken, son yıllarda Bipolar Bozukluk I ve II'yi kapsayan çalışmalar %5'e varan oranlar vermektedir (1). BPB her iki cinsiyette eşit oranlarda görülmekte olup manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler ise kadınlarda daha yaygındır. Kadınlardaki manik dönemlerde erkeklere göre karma özellikler görülme olasılığı daha yüksektir, aynı zamanda hızlı döngülülük oranı ve mevsimsel özellik de kadınlarda daha yüksek olarak saptanmıştır (18). Literatürde BPB'un genç bireylerde, düşük gelirli popülasyonlarda ve partnersiz bireylerde daha yüksek oranlara sahip olduğu bildirilmektedir (19). Yapılan geniş çaplı çalışmalarda BPB I'in ortalama başlangıç yaşının 18.4, BPB II dahil edildiğinde ise ortalama yaşın 20 olduğu saptanmıştır (20); ancak bazı hastalarda, hastalığın başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir (21). Ailesinde BPB olan hastalarda risk artmakta, hastalık daha erken yaşta başlamakta ve prognoz daha kötü olmaktadır. BPB I tanısı almış hastaların birinci derece akrabalarında hastalık ortaya çıkma olasılığı %15 iken, BPB II için bu oran daha düşüktür (%1-5) (22). Hastalar yaşam boyu ortalama 8-10 epizod geçirmektedirler ancak hızlı döngülü seyirde olduğu gibi bu sayı artabilmektedir. Hastaların yarıya yakınının düzenli tedavi görmediği bildirilmekte, %25-50'sinin yaşamlarında bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve hastaların yaklaşık %15'inin intihar sonucu öldüğü bilinmektedir (22).

2.1.3. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

2.1.3.1. Genetik Etkenler

Çeşitli ikiz ve evlat edinme çalışmaları ve aile araştırmaları BPB'un patolojisinde genetik özelliklerin önemini ortaya koymaktadır. Son dönemde genetik çalışmaların birincil odağı moleküler genetik yöntemleri kullanarak özgül duyarlılık genlerini tanımlamak olmuştur, fakat bu bozukluğa yol açan tek bir gen henüz saptanabilmiş değildir. Çünkü BPB, birden fazla genin çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bütün bu veriler hastalığın karmaşık bir genetiği olduğunu göstermiştir (23).

Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında BPB görülme riski %8,7 iken; unipolar depresyon görülme riski %14,1 olarak bildirilmiştir, evlat edinme çalışmaları da genetik geçişliliği desteklemektedir. BPB olan hastaların ailelerinde BPB görülme riski genel toplumdan 8-18 kat daha yüksek saptanmaktadır (24). Ailesel genetik aktarım çalışmaları ile birlikte ikiz çalışmaları hastalıkların genetik geçişi hakkında önemli bir veri kaynağı olup; aynı zamanda genetik etkenlerin çevresel etkenlere kıyasla ne denli etkin olduğunu saptamada önemli kaynaklardan biridir. BPB ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalığın konkordansı %70-90 iken, çift yumurta ikizlerinde oran %16-35 düzeyinde saptanmıştır (25).

Literatürde BPB ile ilgili çalışılan genetik belirteçler arasında en anlamlılarından biri BDNF olarak değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmalara göre BDNF; sinaptik plastisite, nörojenez, öğrenme, hafıza, biliş, duygudurum kontrolü ve diğer kritik süreçlerde rol oynar. BDNF düzeylerinin azalması; yaşlanma süreci ve aşırı strese maruz kalma ile ilişkilidir. Diğer bir potansiyel genetik biyomarker; inflamatuar ve immün hücrelerde bulunan ve majör siklik adenozin monofosfat (cAMP) metabolizması izoenzimlerinden olan Fosfodiesteraz-4B (PDE4B) olarak saptanmıştır. BPB hastalarının, Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninde inflamatuar disfonksiyon olduğu literatürde saptanmış olmakla birlikte PDE4B'nin de BPB'ta inflamatuar süreçte anahtar bir molekül olabileceği düşünülmektedir (26). BPB hastalarının tükürük DNA'larından alınan örneklerde de kontrol grubuna kıyasla Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) promotöründe ve serotonin reseptörü Tip-2A Gen (HTR2A) T102C polimorfik bölgesinde hipometilasyon gözlemlenmiştir (27,28). Ayrıca pek çok çalışmada BPB ve şizofreni arasında ortak genetik araştırmalarda COMT geninin rolü olduğu yönünde kanıtlar saptanmıştır (28). Postmortem yapılan analizlerde de; özellikle dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat girus bölgelerinde nöroplastisite, nörotransmitter ve hormon reseptörü kodlama ile ilişkili genlerde gen ekspresyonunda down-regülasyon gözlendiği bildirilmiştir (29).

2.1.3.2. Nörotransmitter Değişiklikleri

Biyojenik amin hipotezi; özellikle katekolaminler (norepinefrin ve dopamin) ve serotonin (5-HT) gibi biyojenik aminlerin fizyolojisinde ve metabolizmasındaki

anormalliklerin, BPB ve Major Depresif Bozukluk (MDB)'un patofizyolojisinde rol oynadığını öne sürmektedir. Bu hipotez; monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOIs) ve bazı trisiklik ilaçların, beyin monoamin fonksiyonu üzerindeki dramatik etkilerinin yanı sıra duygudurumu eleve eden özelliklerinin de olduğunun keşfi ile başlamıştır.

- *Serotonerjik sistem:* Serotonin; uyku, iştah, metabolizma, beden ısısı ve libidonun düzenlenmesinde önemlidir. Beyinde baskılayıcı ve hızlandırıcı etkilerinin yanı sıra norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) ile bağlantılı olarak amaca yönelik davranışları başlatır ve düzenler (30). BPB'da beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde, 5-HT'nin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi sonucunda, hem mani hem de depresyon döneminin azalmış 5-HT fonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (31). Bununla birlikte serotonin öncülü olan L-triptofanın yüksek dozlarda mani oluşturması, triptofan eksikliğinin ise depresif bozukluk öyküsü olan hastalarda depresif belirtiler ortaya çıkarması, beraberinde tedavide kullanılan lityum (Li) ve valproik asidin (VPA) serotonerjik sistem üzerinden de etkilerinin olduğunun bilinmesi, serotonini BPB etiyolojisinde önemli kılmaktadır (22).
- *Noradrenerjik Sistem:* Noradrenerjik hücrelerin gövdeleri MSS'de lokus serulousta yer almaktadır. NE, limbik ve kortikal uyarının başlamasında ve sürdürülmesinde görev alır, amaca yönelme ve ödül arama davranışında artışa sebep olur (30). Duygudurum bozukluğu olan hastalardan alınan BOS örneklerinde; NE metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG) konsantrasyonlarındaki yükseklik, akut mani veya depresyonun atipik semptomları ile ilişkilendirilmiştir (32).
- *Dopaminerjik sistem:* Beyindeki dopaminerjik yolaklardan mezo-limbik yolak, duygu dışa vurumunda, öğrenme ve zevk almada; mezo-kortikal yolak ise isteklendirme, yoğunlaşma ve amaca yönelik işlemlerin başlatılmasının düzenlenmesine yardım etmektedir (30). BOS'daki major DA metaboliti olan homovalinik asidin (HVA) depresyonda azalmış olduğu pek çok çalışmada

saptanmıştır (31). 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

Stresle ilişkili cevaplarda görevli olan adrenal, tiroid ve büyüme hormonu yolakları duygudurum bozuklukları üzerine etkilidir. Kortizol, strese yanıt olarak HPA aksı tarafından salınan birincil hormondur ve çeşitli fizyolojik sistemlerin homeostazisini korumaya çalışır (33). HPA aks modülasyonunda temel rol oynayan transkripsiyon faktörlerinden biri de glukokortikoid reseptörüdür (GR) ve GR, FK506 bağlayıcı protein 51 (FKBP51) dahil olmak üzere birçok şaperon ve ko-şaperonu içeren geniş moleküler bir komplekse bağlıdır. Yüksek seviyelerde FKBP51'in, artan kan kortizol seviyeleri ile birlikte GR duyarsızlığına yol açtığı, glukokortikoidlere kronik maruziyetin ise insan Fkbp5 geninde DNA metilasyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. BPB tanılı hastalarda gösterilen artmış FKBP51 seviyeleri ve artmış Fkbp5 metilasyonunun bozulmuş GR yanıtına ve HPA aksında negatif geri-bildirimde bozukluğa sebep olduğu; artmış kortizol seviyelerinin hastalığın patofizyolojisi, gelişimi ve ilerlemesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (34). BPB'da diurnal ritimde bozulma, deksametazon supresyon testine yetersiz yanıt da HPA aksı bozukluğunun bir sonucudur (35).

Bipolar Bozukluk patofizyolojisinde tiroid hormonunun da rolü olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Subklinik hipotiroidizm; BPB'a en fazla eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğudur ve kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu bilinmektedir (36). Yapılan çalışmalarda; tedaviye dirençli hızlı döngülü BPB hastalarında mevcut tedaviye eklenen yüksek doz levotiroksin replasmanının iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (37).

2.1.3.4. İkincil Haberciler Hipotezi

Beyindeki nörotransmitterler; hedef dokudaki reseptörlerle etkileşime girerek, hücre zarında ve hücre içi ikincil haberciler aracılığıyla hücre içinde bir dizi biyokimyasal sürecin başlamasına neden olmaktadır. Reseptörlere bağlı G

proteinleri, birçok hücre içi enzimlere bağlanarak, cAMP, siklik guanozin monofosfat (cGMP) ve fosfotidil inositol gibi ikincil habercilerin oluşumunu düzenlerler. Yapılan çalışmalarda BPB'da hem cAMP sinyal yolaklarında negatif regülatör olarak davranan moleküllerin transkripsiyon seviyelerinin hem de G protein bağlı reseptörlerin gen ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (38). Ayrıca, BPB tedavisinde kullanılan lityum ve valproik asidin, fosfatidil inositol sinyal yolağı üzerinden etkilerinin olduğu gösterilmiştir (39).

2.1.3.5. İyon Sistemleri

Bipolar bozuklukta manik dönemde hücre içi sodyumun azalmış, potasyum ve su tutulumunun artmış olduğu; depresif dönemde ise tam tersi bir durumun meydana geldiği belirlenmiştir. Tedavide kullanılan duygudurum düzenleyici antiepileptik ilaçların sodyum kanallarını bloke ederek etki göstermesi; kalsiyum kanal blokerlerinin duygudurum düzenleyici etkilerinin saptanması, bu iyon sistemlerinin BPB etiyolojisindeki rollerine dikkat çekmektedir (40).

2.1.3.6. Yapısal ve İşlevsel Beyin Görüntüleme

Klinik semptomoloji ve altta yatan nöral değişiklikler arasındaki bağlantılar; nörogörüntülemenin BPB ile ilgili biyobelirteçlerin tanımlanmasına katkıda bulunup bulunmayacağı konusunu gündeme getirmektedir.Bu alanda yapılan incelemelerde BPB tanılı ötimik yaşlı hastaların, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, amigdala ve parahipokampal girus metabolizmasında bilateral artış, dorsolateral prefrontal korteks metabolizmasında ise bilateral azalma gösterilmiş olup (41); bu durumun sözel bellek performansında düşüklük ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (42). Bazı çalışmalarda depresyonda da limbik bölgelerde (amigdala, hipokampüs, parahipokampal girus) metabolizma artışı gösterilmiş olup, bu durumun tedaviye dirençli ve hızlı döngülü BPB depresif epizod hastalarına özgü olduğu düşünülmektedir. Manik epizod hastalarında yapılan görüntüleme çalışmaları klinik zorluklar nedeniyle daha kısıtlı olmakla birlikte, prefrontal korteks bölgelerinde hipometabolizma, limbik bölgelerde ise hipermetabolizma varlığı sıklıkla gösterilmiştir (43). Bunun yanısıra depresif bozukluklarda sıklıkla gözlenen anormallik; periventriküler bölgeler, bazal gangliyonlar ve talamus gibi subkortikal bölgelerdeki hiperintensite sıklığındaki artıştır. Bu hiperintensite alanlarının,

yineleyici duygudurum dönemlerinin nörodejeneratif etkilerini gösteriyor olabileceği varsayılmaktadır. Yine depresif dönem hastalarında pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında en fazla görülen bulgu anterior beyin metabolizmasında azalmadır ve sıklıkla sol tarafta daha belirgindir, mani döneminde ise kıyaslama yapıldığında sağ hemisfer metabolizmasında azalma daha fazla görülmektedir (44).

2.1.3.7. İnflamasyon

Bipolar bozukluğu olan hastalarda immün işlevlerde belirgin değişimlerin varlığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Yüksek IL-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışında (sickness behaviour)" görülen psikomotor retardasyon, anoreksiya, uyku düzensizliği, ilgi kaybı, halsizlik gibi belirtilerin depresyonun vejetatif belirtileriyle örtüştüğü düşünülmektedir. Pro-inflamatuar sitokinlerin BPB'un farklı atak dönemlerinde, farklı düzeylerde arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bipolar depresyonda; haptoglobulin, alfa-1-antitripsin, CRP gibi akut faz proteinlerinde artışın yanı sıra hem depresif hem de manik epizodlarda hücresel immünitede artış izlendiği bildirilmektedir (22).

2.2. İNFLAMASYON

Hücre zedelenmesine yol açan ekzojen ve endojen uyarılar, vaskülarize bağ dokularında inflamasyon adı verilen kompleks bir reaksiyona yol açar. İnflamasyon hücre hasarına yol açan etkeni olduğu kadar, yıkım sonucunda ortaya çıkan nekrotik doku ve hücreleri de ortadan kaldırmayı amaçlayan koruyucu bir yanıttır (45).

2.2.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon; lökositlerin zedelenme bölgesine ulaşmasıyla, zedelenmeye karşı ani ve erken oluşan bir yanıttır, nispeten kısa sürelidir ve birkaç dakika ile birkaç gün içerisinde sonlanır. Vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışıyla karakterize "vasküler değişiklikler" ve lökositlerin mikrodolaşımdan ayrılarak zedelenme bölgesinde kümelenmesi ve aktivasyonunu kapsayan "hücresel olaylar" olmak üzere iki önemli komponenti vardır (45).

2.2.2. İnflamasyonun Kimyasal Mediatörleri

Tipik olarak karaciğer tarafından sentezlenip plazmada bulunabilirler veya inflamasyon bölgesindeki hücreler tarafından lokal olarak üretilirler.

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 asit 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 edici faktör (TAF)
6. Sitokinler (koloni stimüle edici faktörler, büyüme faktörlerinin bir kısmı, interlökinler, kemokinler)
7. Büyüme faktörleri

Resolvin ailesinin de ortaya çıkmasını sağlayan araşidonik asit metabolitlerinin inflamasyonda önemli görevleri bulunmaktadır. Araşidonik asit metabolitleri, inflamatuar uyarı veya C5a gibi mediyatörlerle fosfolipaz aktivasyonuyla membran fosfolipidlerinden oluşan çoklu doymamış yağ asitleridir (46).

2.2.3. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon, daha uzun sürelidir ve bu süre günler ile yıllar arasında değişebilir. Makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan "mononükleer hücre infiltrasyonu", inflamatuar hücreler tarafından ortaya çıkarılan "doku yıkımı", vasküler proliferasyon ile fibrozisi içeren "onarım" ile karakterize bir süreçtir. Viral enfeksiyonlar, dirençli mikrobiyal enfeksiyonlar (tüberküloz, çeşitli mantarlar vb.),

toksik ajanlara uzun süre maruziyet (silikozis ya da ateroskleroz) ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda görülmektedir (45).

Nöroinflamasyon; ise MSS'nde meydana gelen bağışıklık ile ilişkili süreçleri ifade eden bir terim olarak tanımlanabilir. Bu terim hem MSS'nin özellikle mikroglialar tarafından düzenlenen immün cevabı için, hem de periferik immün sistemin santral nörofizyolojiyi düzenleyici etkisi için kullanılabilmektedir. Normal koşullarda kemik iliği kaynaklı inflamatuar hücreler kan beyin bariyeri nedeniyle MSS'ne sınırlı geçiş yapabilmekteyken, enfeksiyon veya bir hasar nedeniyle bu bariyer bozulduğunda, periferik inflamatuar hücreler MSS'ne geçiş yapabilir ve nöroinflamasyona neden olabilir. Bu duruma ek olarak mikroglialar, yaralanma veya hastalığın patolojisiyle ilişkili olarak bazı morfolojik değişikliklere uğrar ve pro-inflamatuar sitokinler (IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ gibi), kemokinler, glutamat, NO, reaktif oksijen türleri (ROT) gibi gliotransmitterler açığa çıkarırlar, böylece nöron-glia ilişkisinde bir dengesizlik meydana gelir. Ancak onarım süreci de, yine mikroglialardan fenotipik bazı değişiklikler sonucu anti-inflamatuar olan IL-4, IL-10, IL-13'ün salınmasıyla sağlanmaktadır (47).

Nöroinflamasyonun bağlama göre değişken olduğunu ve nörolojik hastalıklarda, MSS hasarında ya da enfeksiyonlarında, fizyolojik streste ya da periferik enfeksiyonlarda oluşan inflamatuar süreçlerin her birinin kendine özgü olduğunu söylemek gerekir. Bunların hepsindeki ortak nokta inflamatuar uyarana karşı MSS bağışıklık hücrelerinin aktive olarak sitokin, kemokin ve ikincil mesajcılar oluşturmasıdır. Bu durumlara dair farklılığı yaratan ise inflamatuar maruziyetin geçici ya da kronik olup olmamasıdır. Geçici inflamatuar yanıtlar organizma için yararlı iken; kronik inflamasyon maladaptiftir ve nöronal plastisiteyi ve beyindeki homeostatik dengeyi bozar (48).

2.3. BİPOLAR BOZUKLUKTA İNFLAMASYON

Bipolar bozukluk ve immün disfonksiyon ilişkisi ilk olarak; lityumun duygudurum düzenleyici etkisinde, immün modülasyonun anahtar rolü olduğunu varsayan Horrobin ve Lieb tarafından 1981 yılında gündeme getirilmiştir. Sonrasında ise, ataklar ve iyileşmelerle seyreden multiple skleroz (MS) gibi

inflamatuar hastalıklara benzer bir seyri olan BPB'un da immün sistem tarafından yönlendirildiğini ileri sürmüşlerdir (49).

Bipolar bozuklukta inflamasyonun varlığına dair en önemli göstergelerden bir tanesi, komorbid inflamatuar hastalıkların BPB'da yüksek oranda görülmesidir. Bir inflamatuar hastalık varlığında hem lokal hem de sistemik inflamatuar yanıt başlar, periferal olarak salınan pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-2, IL-6, TNF-α gibi) sistemik dolaşımdaki seviyelerinde artış meydana gelir ve artmış olan pro-inflamatuar sitokinler belirli oranlarda MSS'ne penetre olur (50). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda BPB'da; inflamatuar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, otoimmün tiroidit, MS ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalık oranlarının yüksekliği tutarlı olarak ortaya konulmuştur. Benzer bir etkiyle kronik enfeksiyonların da MSS'nde inflamasyonu tetiklediği düşünülmekte olup, veriler toxoplasma gondii gibi enfeksiyonların prevalansının BPB'da anlamlı olarak arttığını göstermektedir (49).

Bunun yanı sıra; inflamasyonda anahtar rol oynayan sitokinlerin serum veya BOS ölçümleri, BPB'da inflamasyonun değerlendirilmesinde belirleyici olmuştur. BPB hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında sitokin seviyelerini karşılaştıran bir meta-analizde; sIL-2R, TNF-α, sTNF-R1, IL-6R ve IL-4 seviyelerinin BPB hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (6,51). Duygudurum ile ilişkili sitokin seviyeleri de araştırılmış ve bu bağlamda, depresif epizodlar sırasında TNF-α, IL-6, IL-1β, sTNF-R1 ve kemokinlerden C-X-C motif kemokin ligand (CXCL10)'un serum düzeylerinin yükselmiş olduğu; manik dönemler sırasında ise serum IL-6, TNF-α, sTNF-R1, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), CXCL10, CXCL11 ve IL-4 düzeylerinin sıklıkla yükseldiği saptanmıştır. Ötimik dönemlerde ise sadece sTNF-R1 yüksekliğinin bir inflamatuar belirteç olabileceği belirlenmiştir (51). Kauer-Sant'Anna ve arkadaşları, bir çalışmada proinflamatuar sitokinlerden IL-6 ve TNF-α'nın, hastalığın hem erken (<3 yıllık hastalık süresi) hem de geç evrelerinde (>10 yıllık hastalık süresi) yükseldiğini, ancak anti-inflamatuar sitokin olan IL-10'un sadece erken dönemde artmış olduğunu bulmuşlardır. Bir başka çalışmada, hastalık süresi arttıkça pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiş olup, hastalık progresyonu ile inflamasyon eğiliminin arttığı düşünülmektedir (52).

Sistemik dolaşımdaki sitokinler, kan beyin bariyerini geçemeyecek kadar büyük moleküllerdir. Ancak; sirkümventriküler organlar gibi kan beyin bariyerinin olmadığı alanlardan, endotelden salgılanan sitokin spesifik taşıyıcı moleküllerine bağlanarak veya sitokin sinyallerini beynin çeşitli çekirdeklerine ileten vagal afferent yolların aktivasyonu ile sitokinlerin MSS'ne geçtiği hipotezleri öne sürülmektedir (53). Serum örneklerinde artmış sitokinlerin, BOS örneklerinde de arttığının gösterilmesi bu geçişi kanıtlar niteliktedir (51). Hayvan modellerinde yapılan son araştırmalar, sitokin ve diğer sinyal moleküllerinin MSS'ne doğrudan girebilmesini sağlayan, beynin kendi lenfatik akımının varlığını da öne sürmüştür (54).

Kronik inflamasyon varlığında; pro-inflamatuar sitokinler, MSS'nin makrofajları olan mikrogliyaların uzamış aşırı aktivasyonuna neden olurlar. Normal fizyolojik koşullarda mikroglialar; daha sık kullanılan sinir devrelerine daha fazla yer ve enerji sağlayabilmek amacıyla, kullanılmayan nöral devrelerin budanmasını sağlarlar. Ancak BPB'da aşırı aktive olmuş mikrogliaların, duygudurum ve bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli olan nöronal devrelerde (prefrontal korteks, amigdala, hipokampus, insula ve anterior singulat korteks gibi) anormal bir şekilde budanmaya neden olduğu düşünülmektedir (55). Aktive mikroglialardan salınan sitokinler ise inflamasyonu ve mikroglia aktivasyonunu daha da arttırarak pozitif-geribildirim döngüsüne neden olabilir. Tüm bunlara ek olarak mikrogliyaların aşırı aktivasyonu; lokal oksidatif strese yol açan ROT üretimini artırarak, önemli nöral döngülerde dejenerasyona ve azalmış nöroplastisiteye neden oluyor olabilir (56).

Yakın zamandaki immünolojik analizler, mikrogliaların M1 veya M2 yönündeki polarizasyonunun, inflamasyonun artması ve baskılanması arasındaki dengeyi kontrol etmede önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Dinlenim halindeki mikroglialar; lipopolisakkarit (LPS) veya IFN-γ varlığında klasik olarak aktive edilerek (M1 polarize mikroglia); IL-1β, IL-6, TNF-α, CC-kemokin ligand 2 (CCL2), ROT ve nitrik oksit (NO) gibi pro-inflamatuar sitokinler/mediyatörler üretebilir ve bakteriyel/viral enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir rol oynar hale gelirler. Diğer taraftan, IL-4 ve IL-13 ise mikrogliaların alternatif aktivasyonunu tetiklerler (M2 polarize mikroglia). M2 mikroglialar, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 ve beraberinde RvD1 ve lipoksinA4 (LXA4) gibi lipid mediatörlerinin salınımıyla M1 mikroglial inflamasyonu baskılar. Bu düzenleme nedeniyle;

mikrogliaların M1/M2 fenotiplerinin hem psikiyatrik hastalıkların hem de diğer nöroinflamasyonla ilişkili hastalıkların relaps ve remisyonlarla seyretmesine neden olduğu düşünülmektedir (57).

Oksidatif stres; ROT ve ROT'ni nötralize etmeyi sağlayan antioksidanlar arasındaki denge bozulduğunda meydana gelir. Yapılan çalışmalarda BPB'da, ROT'nin arttığı ve antioksidanların azalmış olduğu saptanmıştır (58). Unipolar depresyonda geleneksel antidepresanlara yanıtın, azalmış oksidatif stres ile ilişkisi saptanmış olup genel olarak duygudurum bozukluklarının etkili tedavisinde oksidatif stresin azaltılmasının rolü olabileceği düşünülmektedir (59).

İmmün disfonksiyon ve BPB arasındaki anlamlı etkileşim göz önüne alındığında, bağışıklık sistemi BPB tedavisinde potansiyel bir hedef olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle BPB'un tedavisinde güncel yaklaşım, anti-inflamatuar ajanların replase edilmesinin hastalığı modifiye edebileceği yönündedir. Yapılan bir meta-analizde; nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, omega-3 çoklu doymamış yağ asidleri, N-asetilsistein ve pioglitazonun kombinasyonlarının bipolar bozukluk tedavisindeki antidepresan etkinlikleri incelenmiş; genel olarak bu anti-inflamatuar ajanların iyi tolere edilebildiği, orta derecede ve istatiksel olarak anlamlı antidepresan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (60).

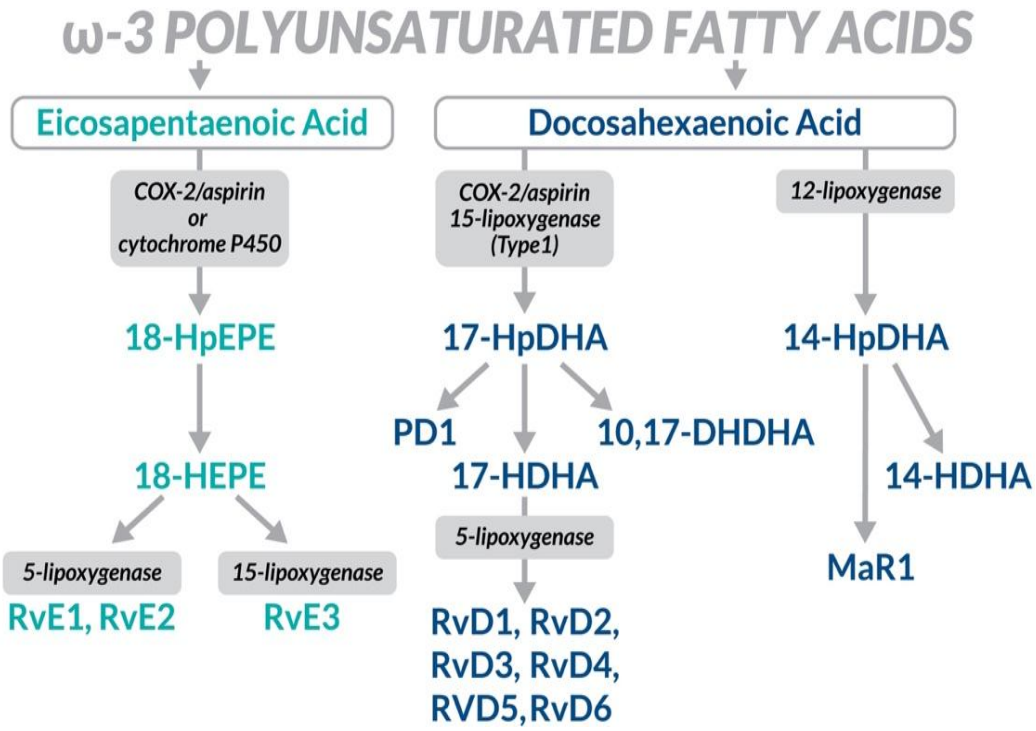
2.4. RESOLVİN D1 VE İNFLAMASYON

İnflamasyonun rezolüsyon fazının da, biyokimyasal mediyatörler ve reseptör sinyal yolakları tarafından düzenlenmiş aktif bir süreç olduğu gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda çoklu doymamış yağ asitlerinden türeyen küçük, lokal etkili endojen otakoidlerin yeni sınıfları yani lipoksinler, D ve E serisi resolvinler, (nöro) protektinler ve maresinler tanımlanmıştır. Bu uzmanlaşmış "specialized pro-resolving mediators (SPM)", aşırı inflamasyonu önler ve mikroorganizmaların ve apopitotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını destekler, böylece rezolüsyonu ve dokunun homeostazisine geri dönmesini kolaylaştırır. Çalışmalar, bu mediatörlerin inflamatuar süreç içerisinde zamanla arttığını göstermektedir (11).

İnsan beyni çoklu doymamış yağ asitleri açısından oldukça zengindir ve çoklu doymamış yağ asitleri, nöronal hücre zarlarının önemli bir bileşenini oluşturur.

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri fetal somatik ve merkezi sinir sistemi gelişimi için önemlidir, memeliler bu yağ asitlerini sentezleyemediklerinden dolayı bu süreç maternal beslenme ve emzirme ile ilişkilendirilmektedir (61). Yaşlanma sürecinde beyinde doymamış yağ asitlerinin azaldığı belirlenmiş olup bir retrospektif çalışmada eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) omega-3 yağ asitlerinden zengin balık yağı tüketiminin Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı tanılı hastaların yanı sıra normal bireylerde de artmış beyin hacmi ve artmış bilişsel kapasite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

Omega-3 yağ asitlerinden EPA ve DHA; bir dizi enzimsel reaksiyonla, resolvinler olarak adlandırılan güçlü lipid mediatörlerine dönüştürülür. Resolvinler; akut inflamasyon cevabının rezolüsyon fazında hücre-hücre etkileşimleri sırasında üretilirler, inflamasyon alanlarına daha fazla nötrofil girişini durdururlar ve eksüdasyonu azaltırlar. RvD1; DHA'in en önemli metabolitlerinden biridir ve çözünebilir özelliğe sahip bir mediatör olarak bilinmektedir. DHA, önce 15-lipooksijenaz (15-LOX) enzimi ile 17S-hidroperoksi-DHA (17S-HDHA)'ya dönüştürülür ve daha sonra sırasıyla 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve hidrolaz enzimleriyle reaksiyona uğrayarak RvD1oluşur (63).



Şekil 1: Omega-3 doymamış yağ asidinden RvD1 ve diğer mediatörlerin sentezlenmesi (64)

Resolvin D1; etkilerini G protein bağlı reseptörler üzerinden göstermektedir ve bu reseptörlerin insan myeloid hücrelerinin (polimorfonükleer nötrofil-PMN, monosit, makrofajlar gibi) yüzeylerinde yer alan, ALX/FPR2 ve GPR32 oldukları belirlenmiştir. İnsan PMN'lerinde RvD1'in düşük konsantrasyonlarının (1 nmol/L) GPR32 reseptörüne duyarlıyken, yüksek konsantrasyonlarının (10 nmol/L) ALX/FPR2 üzerinden etkili olduğu ve temel etkilerinin bu reseptör üzerinden olduğu gösterilmiştir (65). Bu reseptörlerin artmış üretimi, RvD1'e cevaben makrofajların apopitotik PMN'leri fagositozunu arttırırken, reseptörlerde meydana gelen bir yetersizlik RvD1'e cevabın azalmasına neden olmaktadır (14). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hipokampal nöronlara ALX/FPR2 reseptör inhibisyonu yapan PBP10 veya WRW4 uygulandığında akson ve dendrit uzunluklarının azaldığı saptanmıştır. Bu reseptörlerin MSS'nde dağılımına bakıldığında; öğrenme, hafıza, denge ve nozisepsiyonda önemli fonksiyonları olduğu öne sürülmüş olup bu etkilerinin Araşidonik Asit/LXA4 veya DHA/RvD1 tarafından indüklenen aksonal ve dendritik büyümeye aracılık etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (66).

RvD1'in ayrıca insan PMN'lerde, reseptör bağımlı etkiyle aktin polimerizasyonunu azaltarak ve endotelyal adezyonu sağlayan CD11b'nin yüzey ekspresyonunu baskılayarak; PMN infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (14). Bu anti-inflamatuar etkisinin yanısıra, apopitotik hücrelerin ve bakterilerin makrofajlarca fagositozunu arttırarak inflamasyonun rezolüsyonunu sağlayıcı etkileri nedeniyle rezolüsyon süresini kısalttığı, enfeksiyonun kontrolünü sağladığı ve bakterileri eradike etmekte gerekli olan antibiyotik ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (67).

Yapılan çalışmalarda immün yanıt da dahil olmak üzere birçok hücresel süreçte düzenleyici olan mikroRNA (miR)'ların, rezolüsyonda rol alıp almadıkları araştırılmış ve RvD1'in in vivo olarak miR-21, miR-146b, miR-219'nın ekspresyonunu uyarırken miR-208a'nın ekspresyonunu baskıladığı ve bu etkilerini ALX/FPR2 ve GPR-32 reseptörleri ile etkileşime girerek oluşturduğu saptanmıştır. Bununla birlikte RvD1'in bu miR'ları düzenleyerek anti-inflamatuar sitokin olan IL-10'un artmasına, nötrofil ve monositler için güçlü bir kemoatraktan olan lökotrien-B4 (LTB4)'ün azalmasına neden olduğu; TNF-α aracılı fosforilasyonu baskılayarak NF-KB gibi pro-inflamatuar sinyal yolaklarını bloke ettiği bildirilmiştir (68).

RvD1'in ayrıca; IL-4 indüklü mikrogliaların M2 polarizasyonunun

oluşmasını, STAT-6 ve PPAR-γ sinyal yolakları üzerinden arttırdığı gösterilmiş olup MSS hastalıklarındaki inflamatuar reaksiyonu düzenleyebileceği düşünülmüştür (69).

2.5. METABOLİK SENDROM

Metabolik Sendrom (MetS); insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların iç içe girdiği ölümcül bir endokrinopatidir (70). MetS; genel popülasyonda KAH oranını 2 kat, mortalite oranını 1,5 kat arttırması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (71).

MetS sıklığı, coğrafi bölgelere, etnik kökene, kullanılan tanımlamalara, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermekle birlikte, birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ila %30 unu etkilediği bildirilmektedir (72).

MetS'un tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Temel olarak, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenmenin sendromun seyrini alevlendirdiği bilinmektedir (70).

MetS için farklı tanı kriterleri önerilmiş olmakla birlikte mevcut tanımlamaların hepsi klinik kullanımda kolaylık sağlamayı amaçlar ve tanıda benzer eşik değerlerine sahiptir. Bunlardan en çok kullanılanlardan bir tanesi 2001 NCEP ATP III olmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (73)

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)**

2.6. METABOLİK SENDROM, BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda, MetS oranı ortalama %37,3 saptanmış olup, MetS gelişme riski sağlıklı kontrollere göre 2 kat daha fazladır. Yapılan çalışmalar, hastaların yaklaşık yarısında abdominal obezitenin ve hipertansiyonun var olduğunu, %40'ında ise HDL ve trigliserid seviyelerinin bozulmuş olduğunu bildirmiştir (74).

Artan kanıtlar, MetS'un BPB'a eşlik etmesi durumunda hastalığın klinik seyrenin daha kötü olduğunu, depresyon oranları ile intihar riskinin arttığını ve işlevselliğin belirgin azaldığını göstermektedir (75). MetS'u olan BPB hastalarında, hem MetS'u olmayan BPB hastalarına hem de genel popülasyona kıyasla diyabet ve kardiyovasküler hastalık oranlarının anlamlı derecede arttığı ve buna bağlı olarak yaşam beklentisinin 10-20 yıl azalmış olduğu da bilinmektedir (76). Genel anlamda BPB'da; kullanılan psikotrop ilaçların, sağlıksız yaşam tarzının ve beslenmenin, nöroendokrin ve immüno-inflamatuar disregülasyonun ve ortak genetik yatkınlığın MetS riskini arttırdığı üzerinde durulmaktadır (77).

Bipolar bozukluk hastalarında sıklıkla HPA aks disfonksiyonuna bağlı hiperkortizolemi görülmekte olup, kortizolün en tipik etkilerinden biri yağ dokusunun yeniden dağılımı sonucu abdominal bölgede yağ birikimidir ve bu durum uzun vadede, abdominal obeziteye yol açabilir. Bunun yanı sıra; hiperkortizolizme bağlı olarak gelişen hiperglisemi, insülin direnci, androjen üretiminde artış ve hipertansiyon da MetS'un özellikleri ile ilişkilidir (78).

Aynı zamanda; sigara ve alkol kullanımı, düşük kaliteli diyetler (besinsel öğelerden fakir, yüksek kalorili diyetler) ve egzersiz eksikliği gibi olumsuz yaşam tarzı faktörleri BPB hastalarında oldukça yaygındır ve bu durum hastalar arasında metabolik anormalliklerin daha yüksek prevalansını açıklayabilir. Ancak yapılan çalışmalarda sigara, MetS ve BPB ilişkisi ile ilgili veriler tutarsızlık göstermekte; fiziksel hareketsizlik ve kötü beslenmenin kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklı olmadığı durumda dahi BPB'da MetS sıklığının arttığı bildirilmektedir (79).

Metabolik sendrom ve BPB'un birlikte ortaya çıkması, psikotropik ajanlara bağlı kilo alımı ve glukoz-lipid metabolizması bozukluklarıyla da ilişkilendirilmiş olup bu durum sıklıkla lityum, valproik asit ve atipik antipsikotiklerin (olanzapin ve

klozapin gibi) kullanımına bağlı ortaya çıkmaktadır. Ancak BPB hastalarında obezite ve anormal glukoz metabolizmasının varlığı, modern psikotrop ajanlar kullanılmaya başlamadan çok önce de bildirilmiştir (77).

Son dönemde yaygın olarak, muhtemel bir aracı faktör olduğu düşünülen immün disfonksiyonun; BPB'da diyabet, obezite, dislipidemi ve MetS oranlarında artışa neden olduğunun üzerinde durulmaktadır. Metabolik bozukluklarla ilişkili kronik inflamasyonu kolaylaştıran anahtar faktörlerden biri, visseral yağ dokusunun yani santral obezitenin mevcudiyeti olabilir, ki pek çok kanıt BPB'da artmış bel çevresi oranlarını göstermektedir (80). Abdominal yağ dokusu, kronik düşük dereceli inflamasyonun doğrudan bir kaynağı olup; IL-6, TNF-α ve CRP dahil olmak üzere pro-inflamatuar sitokinlerin ve adipokinlerin (adipositlerden salgılanan sitokinler) üretimini artırır (81). CRP ve diğer inflamatuar faktörlerin yüksekliği ise hem MDB'un hem de BPB'un gelişimi için risk faktörleri olarak gözükmektedir (82,83).

Hem BPB hem de obezite; fronto-striatal-limbik devrede değişiklikler ve inflamatuar, metabolik ve endokrin sistemlerde düzensizlik ile belirgin olan multisistemik sendromlardır. Özellikle ortak inflamatuar süreçlerden etkilenmeleri nedeni ile bu sendromlar inflamasyonun farklı iki yüzü gibi düşünülmektedir (84). Obezite varlığında adipositler hipertrofiye uğramakta ve adipositlerde trigliserid depoları artmaktadır. Buna cevaben adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu artmakta, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı uyarılmakta ve beraberinde pro-inflamatuar adipokin olan leptinin üretimi artarken anti-inflamatuar adipokin olan adiponektinin üretimi azalmaktadır. Bunun sonucunda ise adipoz dokuda insülin direnci gelişmektedir (85).

Leptin, enerji alımını ve harcanmasını düzenleyen ve adipositler genişlediğinde beyni uyararak iştahı ve davranış değişikliklerini ayarlayan bir yapıya sahiptir (84). Epidemiyolojik kanıtlar, hayat boyu bir depresyon öyküsü olan bireylerin serum leptin düzeylerinde yükselme olduğunu ve yüksek serum leptin düzeyinin, 5 yıllık bir periyodda major depresif bir dönem başlamasını öngördüğünü bildirmektedir (86). Leptin yüksekliği, leptin direncine neden olmakta ve bu durum MDB ve BPB'da atipik özelliklerle ilişkilendirilmektedir (87). Adiponektinin ise sistemik enerji metabolizmasında ve insülin sensitivitesinde dengeleyici özelliklerinin yanı sıra; insan monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerinden IL-10, IL-

1Ra gibi moleküllerin salgılanmasını uyararak anti-inflamatuar etkisinin olduğu bilinmektedir (88). BPB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla düşük adiponektin düzeyleri tespit edilmiş olup; düşük adiponektin düzeyleri olan hastaların daha fazla duygudurum epizodu geçirdikleri, daha fazla depresif semptomlarının olduğu ve işlevsellik seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (87). Bununla birlikte, adiponektin seviyelerinin, antidepresan tedaviyi takiben remisyona giren hastalarda da azalmış olduğu ve Beden Kitle Endeksi (BMI) ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (89).

2.7. METABOLİK SENDROM VE RESOLVİN-D1 İLİŞKİSİ

Metabolik Sendrom ve özellikle onun ilişkili olduğu bozukluklardan obezite, adipoz dokunun kronik inflamasyonu ile ilişkilendirilmekte olup inflamasyonun rezolüsyon sürecine girmesi, metabolik dengenin yeniden sağlanması için kritik öneme sahip olabilir. Resolvinler; prekürsörleri olan DHA ve EPA'dan farklı olarak, piko-nanomolar aralıkta anti-inflamatuar özellikler göstererek kronik inflamasyonu frenleyici etki gösterebilmektedirler (15).

Obez yağ dokusunda, sağlıklı yağ dokusuna kıyasla RvD1 ve RvD2'nin daha düşük seviyelerde olduğu; obez dokuya RvD1 uygulandığında monositlerin, lökotrien B4 (LTB4) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemoatraktanlara cevaben adipositlere olan adhezyonunun ve transadipoz migrasyonunun belirgin azaldığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bununla birlikte, RvD1'in obez dokuda azalmış olan adiponektin üretimini ve sekresyonunu arttırıcı etki gösterdiği, anti-inflamatuar olan IL-10'u arttırırken pro-inflamatuar olan leptin, TNF-α, IL-12 ve IL-1β'yı azaltarak inflamatuar cevabı azalttığı gösterilmiştir (15).

Hellman ve arkadaşları; diyabetik obez db/db (leptin reseptör kusurlu) farelere günlük 2 μg/kg RvD1'in 8/16 gün boyunca intraperitonal uygulamasının, açlık glisemisini ve insülin rezistansını önemli ölçüde azalttığını, glukoz toleransını ise arttırdığını saptamıştır. Bunun yanı sıra RvD1'in, adipoz dokuda klasik polarize makrofaj toplanmasını >%50 azalttığı, makrofajların M2 polarizasyonunun belirteci olan Mgl-1 ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiş olup RvD1'in obezitenin neden olduğu diyabetin tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (90).

Omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkileri bilinmekte olup, insülin sensitivitesini düzenleyici etkileri de hayvan modellerinde gösterilmiştir. Leptin kusurlu (ob/ob) farelere omega-3 yağ asitlerinden zengin diyet verildiğinde, adipoz dokuda insülin sensitivitesinin ve adiponektinin ekspresyonunun arttığı bildirilmiş olup diyetle alınan omega-3 yağ asitlerinin, RvD1 sentezinde biomarker olan 17-hidroksi-DHA seviyeleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunula birlikte, omega-3'ün tedavi amaçlı kullanımının metabolik inflamasyonu azaltabileceği öngörülmüştür (91). Diyetle alınan omega-6 yağ asitlerinin omega-3 yağ asitlerine dönüştürülmesini sağlayan *desaturaz* enzimini kodlayan *fat-1* geninin, aşırı ekspresyonunun da fareleri obezite ilişkili insülin rezistansından koruduğu gösterilmiştir (92).

Tang ve arkadaşları ise; diyabetik yara iyileşmesinde gecikmenin, DHA'nın rezolüsyon mediatörlerinin sentezinde aracı olan 17-HDHA gibi monohidroksi formlara dönüşümünde bozulmaya bağlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda, bu farelerin yaralarında RvD1 reseptörlerinden biri olan TRPV1'in ekspresyonunun azaldığı belirlenmiş, obezite ve diyabette görülen rezolüsyon defektinin hem bozulmuş mediatör sentezine hem de reseptör ekspresyonunda azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür (93).

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 ve BPB I depresif epizod tanısı konmuş olan erkek hastalar, rastgele seçim yöntemiyle alınmış olup prospektif izlemleri tarafımızca yapılmıştır. Örneklem yalnız erkek hastalardan oluşturularak, kadınlara özgü hormonal değişikliklerin inflamasyon belirteçleri üzerindeki olası etkileri, karıştırıcı etken olmaktan uzaklaştırılmıştır. Takiplerde YMDÖ skoru<5 ve HMDÖ skoru<7 olduktan sonra en az 8 hafta daha bu skorları sürdüren tam remisyon kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniklerimize başvurmuş, kendisinde ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalığı olmayan, yaş ve sigara kullanım 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 protokolü, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

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 hastalar çalışmaya davet edilmiştir. DSM-5 tanı ölçütlerine göre BPB I tanısı konmuş 44 mani dönemi, 35 depresyon dönemi, 18-65 yaş arası erkek hasta rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniklerimize başvurmuş, kendisinde ve birinci derece yakınlarında BPB tanısı olmayan, yaş ve sigara kullanımına göre eşleştirilmiş,

sağlıklı 41 gönüllü, çalışmaya kontrol grubu olarak alınmıştır. Bütün katılımcılara önceden, DSM-5 tanı ölçütleri esas alınarak klinik görüşme uygulanmıştır. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak doldurmaları istenmiştir. Hastaların klinik özelliklerine ait veriler, hastayla ve önemli yakınlarıyla yapılan görüşmelerden ve medikal kayıtlarının yeniden incelenmesiyle elde edilmiş ve sosyodemografik veri formu klinisyen tarafından doldurulmuştur. Hastaların affektif semptomlarının değerlendirilmesi amacıyla YMDÖ ve HMDÖ (17 soruluk) kullanılmıştır. DSM-5 tanı ölçütlerine göre karma özellikler gösteren mani ya da depresyon dönemi hastaları çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin fiziksel muayenesi yapılmış, >8 saat açlık sonrası 10 cc. biyokimya tüplerine kan örnekleri alınmış, MetS ile ilişkili parametreleri (boy, kilo, tansiyon arterial değeri, bel çevresi) ölçülmüştür. Hastanede yatan hastalar günlük olarak değerlendirilirken ayaktan tedavi ünitesinden izlenen hastalar ve taburcu edilen hastalar haftalık olarak kontrollere çağırılmıştır. Takip eden süreçte YMDÖ skoru<5 ve HMDÖ skoru<7 olarak ölçülen hastalar, sonrasında en az 8 haftalık süreyle bu skorları sürdürmesi durumunda tam remisyon halinde olarak değerlendirilmiş; yeniden kan basıncı, boy, kilo, bel çevresi ve kan örnekleri değerlendirmeye alınmıştır. Manik dönem hastalarından 32'si, depresif dönem hastalarından 27'si çalışmayı tamamlayabilmiştir, çalışmayı tamamlayamayan hastaların 16'sı takibe devam etmek istememiş, 2'si tam remisyon koşullarını sağlayamamış, 1'inde exitus gerçekleşmiştir.

Alınan kan örneklerinin serumları Bilim Laboratuvarı'nda ayrılıp; -80ºC'de derin dondurucuda saklanmıştır. Alınan bu serumlarda RvD1, biyokimya ve hemogram tetkikleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler uygulanmıştır.

- **İçerme ölçütleri**

1. 18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı kriterlerine göre BPB I manik epizod ve BPB I depresif epizod tanısı konulmuş, karma özellikler gösteren belirleyicisini karşılamayan hastalar,

2. Akut dönem tedavisi sonrasında en az 8 hafta boyunca HMDÖ Skoru<7 ve YMDÖ Skoru<5 olarak değerlendirilen ötimik hastalar
3. 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 bipolar bozukluk tanısı 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
6. Otoimmün hastalıkların varlığı veya immünsupresif tedavi altında olunması

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. 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 (94). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (95).

3.3.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HMDÖ)

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 (96); Akdemir ve ark. tarafından 1996 yılında Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (97). 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 RvD1 düzeyinin spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

- Bu amaçla çalışmada 100 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 2: 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 50 µl Streptavidin-HRP eklenmiştir.
- Hasta örneklerinin kuyucuklarına ise; 40 µl 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.

- Reaksiyon sonrası oluşan kolorometrik renk değişikliği (absorbans değeri), 450 nm'lik filtreler kullanılarak spektrofotometre (ELISA okuyucusu) ile ölçülmüştür.

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

İstatistik analizler IBM SPSS versiyon 21.0 (IBM Corp. Released 2012. Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük, en büyük, frekans, yüzde olarak verildi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin testi ve McNemar testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlere ait gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. Üç grup arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığı Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Grup içi önce-sonra karşılaştırmalarında bağımlı gruplarda t testi ve Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik için $p<0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER

Araştırma grubu; 32 manik, 27 depresif dönemde bulunan BPB I tanılı hastaları ve yaş ile sigara kullanımı eşleştirilmiş 41 sağlıklı kontrolü içermektedir. Örneklem grubu sadece erkeklerden oluşturulmuştur. Manik dönemdeki hastaların yaş ortalaması 38,0±11,6 (n=32), depresif dönemdeki hastaların yaş ortalaması 40,4±10,5 (n=27) ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise 39,0±10,7 yıl (n=41) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından istatiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır (p=0,703) (Tablo 3).

Hastalığın başlangıç yaşı açısından değerlendirildiğinde, manik dönemdeki hastaların başlangıç yaşı 26,1±9,1 yıl iken, depresif dönemdeki hastaların ise 23,3±7,3 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir (p=0,251). Manik dönemdeki hastaların hastalık süresi 11,6±9,6 yıl, depresif dönemdeki hastaların hastalık süresi 16,6±9,8 yıl olarak saptanmış olup; hastaların hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur (p=0,014) (Tablo 3).

Hastaların toplam geçirdikleri atak sayılarına bakıldığında; manik dönemdeki hastaların ortalama 6,3±4,4 epizod, depresif dönemdeki hastaların ortalama 9,9±6,7 epizod geçirdiği tespit edilmiş olup; toplam geçirdikleri atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır (p=0,012). Hastaneye toplam yatış sayıları açısından değerlendirildiğinde; manik dönemdeki hastaların toplam yatış sayısının 4,5±3,9, depresif dönemdeki hastaların toplam yatış sayısının 4,4±4,5 olduğu görülmüştür. Hastaların toplam hastaneye yatış sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir (p=0,832) (Tablo 3).

Tablo 3: Manik dönem ve depresif dönem hastaların klinik özellikleri

	Mani Ortalama±SS (n=32)	Mani Ortanca (min-max)	Depresyon Ortalama±SS (n=27)	Depresyon Ortanca (min-max)	p
Yaş (yıl)	38,0±11,6	37 (18-62)	40,4±10,5	39 (21-64)	0,703*
Hastalık süresi (yıl)	11,6±9,6	9 (0-40)	16,6±9,8	16 (3-39)	**0,014****
Başlangıç yaşı (yıl)	26,1±9,1	23 (16-52)	23,3±7,3	21 (14-38)	0,251**
İlk tedavi yaşı (yıl)	26,4±8,9	24 (16-52)	25,7±8,8	25 (14-44)	0,696**
Toplam atak sayısı	6,3±4,4	5 (1-19)	9,9±6,7	7 (2-27)	**0,012****
Manik epizod sayısı	4,7±3,2	4 (1-16)	4,1±4,1	3 (1-19)	0,120**
Depresif epizod sayısı	1,4±1,2	1 (0-4)	4,7±3,3	4 (1-13)	**<0,001****
Hipomani sayısı	2,0±1,3	1 (1-4)	2,2±1,7	2 (1-7)	0,876**
Karma dönem sayısı	1,7±1,2	1 (1-3)	1,3±0,6	1 (1-2)	0,659**
Toplam hastane yatışı	4,5±3,9	3 (1-17)	4,4±4,5	3 (0-20)	0,832**

SS: Standart Sapma *:Kruskal Wallis testi, **:Mann Whitney U Testi

Manik dönemde olan hastaların %59,4'ünde, depresif dönemde olan hastaların %74,1'inde ve sağlıklı grupta bulunanların ise; %63,4'ünde sigara kullanımının olduğu görülmüştür. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmemiştir (p=0,480) (Tablo 4-6).

Birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında; manik dönemdeki hastaların %32,3'ünün yakınlarında BPB, %12,9'unun yakınında unipolar depresyon ve %6,5'inin yakınında şizofreni olduğu belirlenmiştir. BPB depresif dönemdeki hastaların %18,5'inin yakınında BPB, %3,7'sinin yakınında unipolar depresyon ve %11,1'inin yakınında şizofreni olduğu saptanmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında akrabada hastalık durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4-6, Şekil 2).

Mani dönemi, depresif dönem ve kontrol grupları arasında medeni durum, öğrenim durumu açısından anlamlı derecede fark saptanmazken (sırasıyla $p=0,058$, $p=0,051$); çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur, farkın nedeni hem mani hem de depresif dönem hastalarının daha az oranlarda çalışıyor olmasıdır ($p<0,001$) (Tablo 4-6, Şekil 3-5).

Hastaların diğer sosyodemografik veri özellikleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 4-6).

Tablo 4: Çalışmaya katılan manik dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler

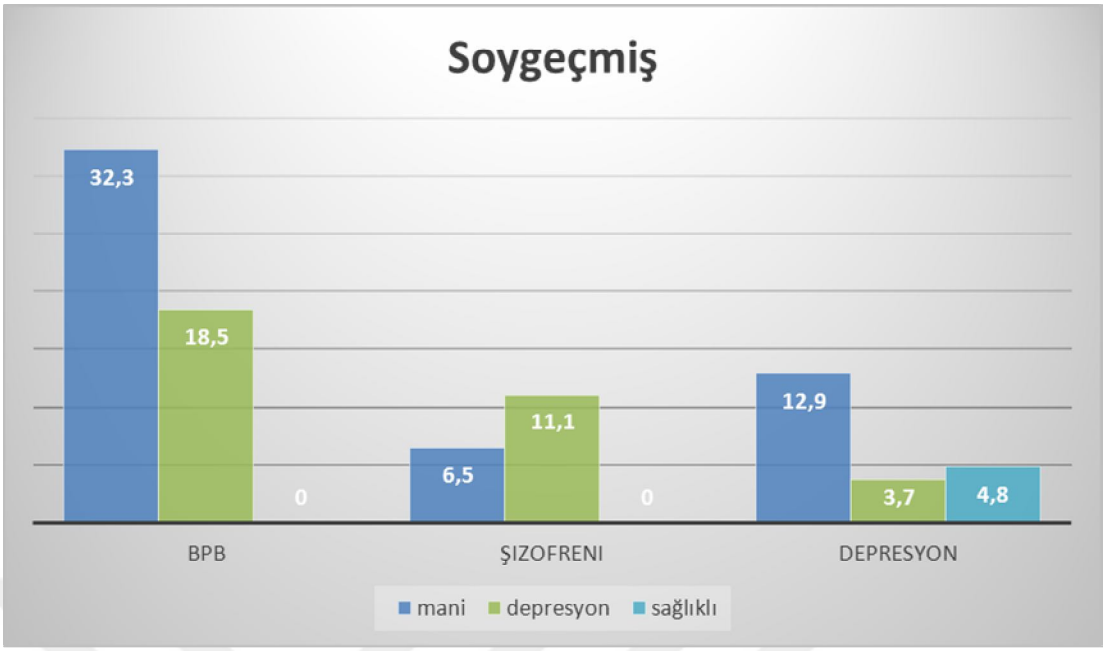
		Sayı (n=32)	%
Medeni durum	**Evli**	14	43,8
	Bekâr	17	53,1
	Boşanmış–Dul	1	3,1
Yaşadığı yer	**Köy**	1	3,1
	İlçe	1	3,1
	Şehir merkezi	30	93,8
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	1	3,1
	İlkokul	15	46,9
	Ortaokul	6	18,8
	Lise	4	12,5
	Üniversite	6	18,8
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	15	46,9
	Emekli	4	12,5
	İşsiz	5	15,6
	Çalışamıyor	8	25,0
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	10	32,3
	Şizofreni	2	6,5
	Unipolar depresyon	4	12,9
	Alkol-PAM kullanımı	2	6,5
Sigara kullanımı	**Yok**	13	40,6
	Var	19	59,4

Tablo 5: Çalışmaya katılan depresif dönemdeki hastalara ait sosyodemografik veriler

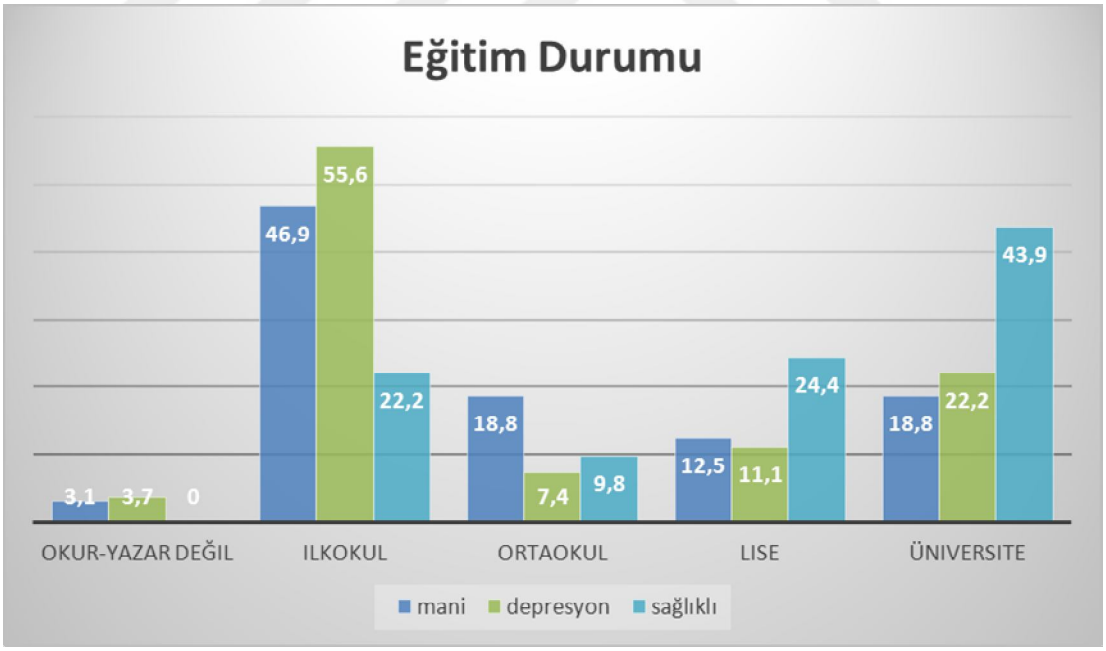
		Sayı (n=27)	%
Medeni durum	**Evli**	16	59,3
	Bekâr	9	33,3
	Boşanmış–Dul	2	7,4
Yaşadığı yer	**Köy**	0	0
	İlçe	0	0
	Şehir merkezi	27	100
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	1	3,7
	İlkokul	15	55,6
	Ortaokul	2	7,4
	Lise	3	11,1
	Üniversite	6	22,2
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	10	37,0
	Emekli	5	18,5
	İşsiz	4	14,8
	Çalışamıyor	8	29,6
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	5	18,5
	Şizofreni	3	11,1
	Unipolar depresyon	1	3,7
	Alkol ve PAM kullanımı	3	11,1
Sigara kullanımı	**Yok**	7	25,9
	Var	20	74,1

Tablo 6: Çalışmaya katılan sağlıklı kontrollere ait sosyodemografik veriler

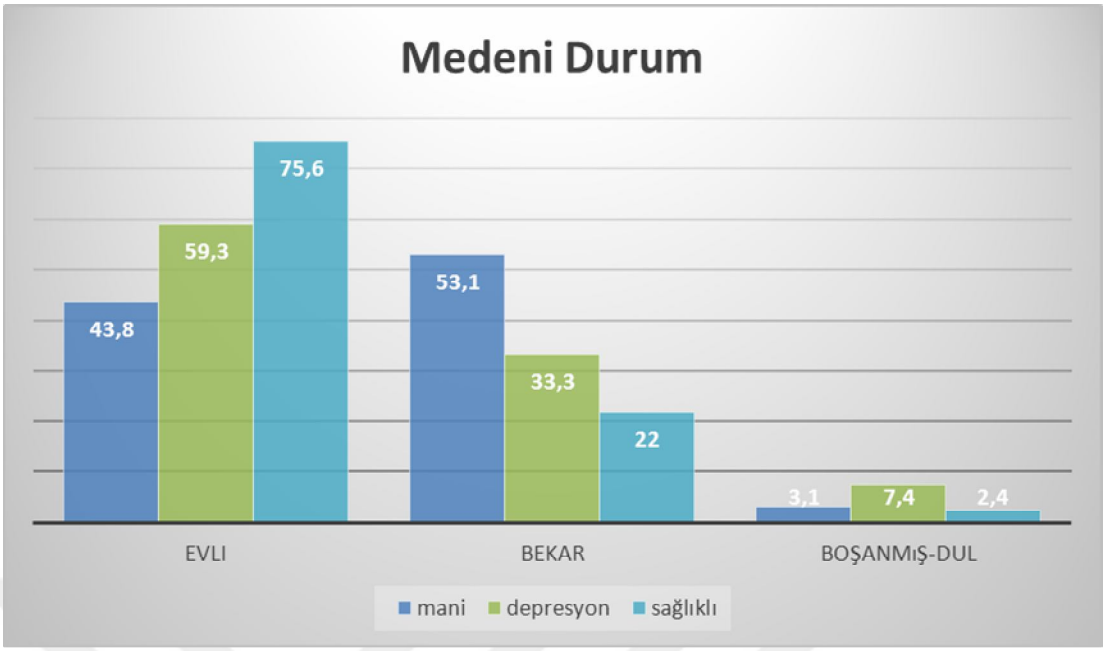
		Sayı (n=41)	%
Medeni durum	**Evli**	31	75,6
	Bekâr	9	22,0
	Boşanmış–Dul	1	2,4
Yaşadığı yer	**Köy**	0	0
	İlçe	1	2,4
	Şehir merkezi	40	97,6
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	0	0
	İlkokul	9	22,0
	Ortaokul	4	9,8
	Lise	10	24,4
	Üniversite	18	43,9
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	40	97,6
	Emekli	1	2,4
	İşsiz	0	0
	Çalışamıyor	0	0
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozuklık**	0	0
	Şizofreni	0	0
	Depresyon	2	4,8
	Alkol ve PAM kullanımı	0	0
Sigara kullanımı	**Yok**	15	36,6
	Var	26	63,4



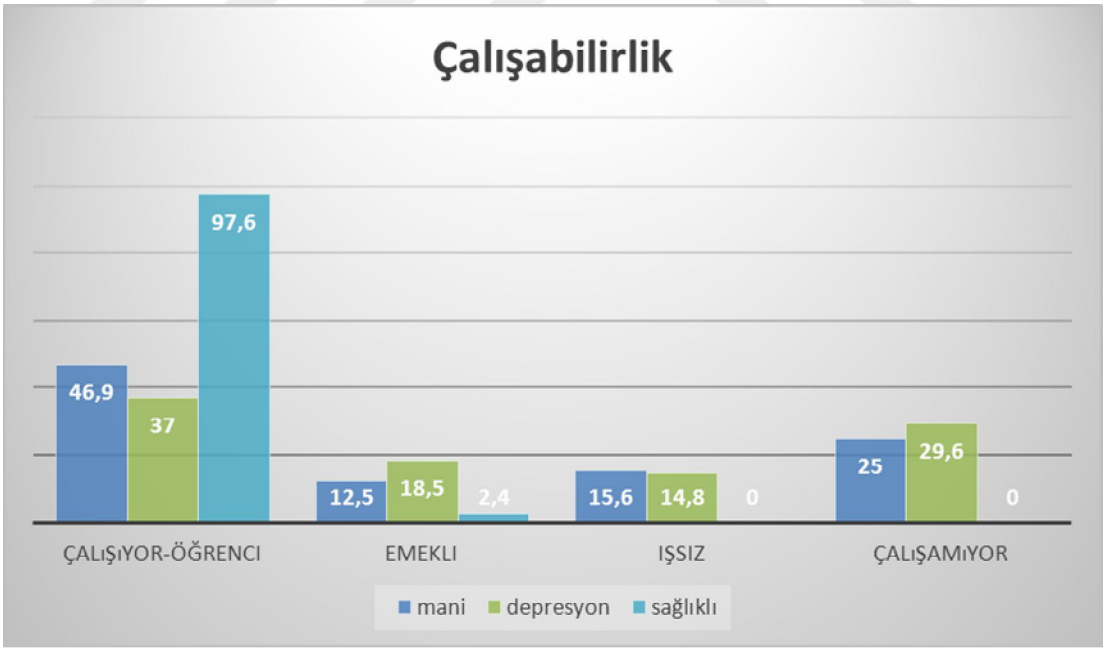
Şekil 2: Çalışmaya Katılan Mani- Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Soygeçmişlerine Ait Veriler (%)



Şekil 3: Çalışmaya Katılan Mani-Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Eğitim Durumlarına Ait Veriler (%)



Şekil 4: Çalışmaya Katılan Mani-Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Medeni Durumlarına Ait Veriler (%)



Şekil 5: Çalışmaya Katılan Mani-Depresyon ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Çalışabilirlik Durumlarına Ait Veriler (%)

Manik dönemdeki hastaların ilk epizodlarına bakıldığında; %71,9'unun manik epizod, %18,8'inin depresif epizod, %3,1'inin ise hipomanik epizod olduğu görülmüştür. Depresif dönemdeki hastaların ilk epizodlarına bakıldığında ise; %40,7'si manik epizod, %48,1'i depresif epizod ve %3,7'si karma epizod olarak tespit edilmiştir. Manik dönemdeki hastaların %25'inin, depresif dönemdekilerin %44,4'ünün ilk epizodlarından önce stresör faktöre maruz kaldıkları (yaşam olayı) öğrenilmiştir (Tablo 7, 8).

Manik dönemdeki hastaların %9,4'ünün antidepresan ile kayma yaşadığı tespit edilmiştir ve bu dönemdeki hastaların %34,4'ünde hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği saptanmıştır. Manik dönemdekilerin %90,6'sının yaşam boyu en az bir atağında psikotik semptomlarının olduğu görülmüştür. Bunların da %55,2'sinde psikotik semptomların duygudurumla uyumlu olduğu, %44,8'inde ise uyumsuz olduğu tespit edilmiştir. Manik dönemdeki hastaların %25,0'ının tedaviye uyumunun olmadığı, %53,1'inin kısmen uyduğu ve sadece %21,9'unun tedaviye uyduğu saptanmıştır (Tablo 7).

Depresif dönemdeki hastaların %14,8'inde antidepresan ile kayma olduğu ve bu grubun %25,9'unda hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği saptanmıştır. Depresif dönemdekilerin %74,1'inin yaşam boyu en az bir atağında psikotik semptom tespit edilmiş olup; bu psikotik semptomların da %60,0'ının duygudurumla uyumlu olduğu görülmüştür. Depresif dönemdeki hastaların %48,1'inin tedaviye uyumlu, kalan %51,9'unun ise kısmen uyumlu olduğu bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 7: Manik dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri

		Sayı (n=32)	%
İlk epizod	**Mani**	23	71,8
	Depresyon	6	18,8
	Hipomani	1	3,1
	Ayırt edilemeyen	2	6,3
Psikotik semptom (Yaşam boyu)	**Yok**	3	9,4
	Var	29	90,6
Psikotik semptomların duygudurumla uyumu	**Uyumsuz**	13	44,8
	Uyumlu	16	55,2
Mevsimsel özellik	**Yok**	19	59,4
	Var	11	34,4
	Yetersiz bilgi	2	6,2
İntihar girişimi	**Yok**	24	75,0
	Var	8	25,0
İntihar şekli	**Ası**	3	37,5
	İlaç	1	12,5
	Kesici alet	0	0,0
	Yüksekten atlama	2	25,0
	Diğer	2	25,0
Koruma altında epizod varlığı	**Yok**	26	81,3
	Var	6	18,7
Yaşam olayı (ilk epizoddan önce)	**Yok**	18	56,3
	Var	8	25,0
	Yetersiz bilgi	6	18,7
Tedaviye uyum	**Yok**	8	25,0
	Var	7	21,9
	Kısmi	17	53,1

Tablo 8: Depresif dönem hastaların psikiyatrik özgeçmişleri

		Sayı (n=27)	%
İlk epizod	**Mani**	11	40,7
	Depresyon	13	48,2
	Hipomani	1	3,7
	Ayırt edilemeyen	2	7,4
Psikotik semptom (Yaşam boyu)	**Yok**	7	25,9
	Var	20	74,1
Psikotik semptomların duygudurumla uyumu	**Uyumsuz**	8	40,0
	Uyumlu	12	60,0
Mevsimsel özellik	**Yok**	19	70,4
	Var	7	25,9
	Yetersiz bilgi	1	3,7
İntihar girişimi	**Yok**	18	66,7
	Var	9	33,3
İntihar şekli	**Ası**	1	11,1
	İlaç	6	66,7
	Kesici alet	1	11,1
	Yüksekten atlama	1	11,1
	Diğer	0	0,0
Koruma altında epizod varlığı	**Yok**	13	48,1
	Var	14	51,9
Yaşam olayı (ilk epizoddan önce)	**Yok**	11	40,7
	Var	12	44,5
	Yetersiz bilgi	4	14,8
Tedaviye uyum	**Yok**	0	0
	Var	13	48,1
	Kısmi	14	51,9

Mani dönemi sonrası remisyona giren hastaların kullandıkları farmakolojik tedavilere bakıldığında; antipsikotik ilaçlar, valproik asit (VPA), lityum (Li), kullandıkları görülmüştür. Hastaların %87,5'inin antipsikotik, %53,1'inin VPA, %50'sinin Li kullanıyor olduğu belirlenmiştir. Antipsikotik dozu ortalaması 100 mg klorpromazapine eşdeğer olarak ortalama 491,7±371,0 mg/gün (min:66,6 mg/gün, maks:1566,6 mg/gün), VPA 1323,5±439,8 mg/gün (min:500 mg/gün, maks:2000 mg/gün), Li 1050±289,8 mg/gün (min:600 mg/gün, maks:1500 mg/gün) şeklinde tespit edilmiştir (Tablo 9).

Depresif dönem sonrası remisyona giren hastaların kullandıkları farmakolojik tedavilere bakıldığında antipsikotik, VPA, Li, KBZ, lamotrijin ve antidepresan kullandıkları görülmüştür. Hastaların %85,1'inin antipsikotik, %66,6'sının Li, %25,9'unun VPA, %22,2'sinin lamotrijin, %18,5'inin antidepresan, %3,7'sinin ise KBZ kullanıyor olduğu belirlenmiştir. Antipsikotik ilaç kullanımı ortalama 547±414,5 mg/gün (min:66,6 mg/gün, maks:1400 mg/gün), Li 1250±212,1 mg/gün (min:900 mg/gün, maks:1500 mg/gün), VPA 1214,2±267,2 mg/gün (min:1000 mg/gün, maks:1500 mg/gün), lamotrijin 187,5±54,1 mg/gün (min:100 mg/gün, maks:250 mg/gün) ve bir hastanın da KBZ 400 mg/gün kullandığı tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Tam remisyon halindeki hastaların aldıkları farmakolojik tedaviler

	Mani sonrası remisyon ortalama doz±SS	Mani sonrası remisyon median (min.-maks.)	Depresyon sonrası remisyon ortalama doz±SS	Depresyon sonrası remisyon median (min.-maks.)
Antipsikotik (mg/gün)*	491,7±371,0	400(66,6-1566,6)	547±414,5	500(66,6-1400)
Valproik Asit (VA) (mg/gün)	1323,5±439,8	1500(500-2000)	1214,2±267,2	1000(1000-1500)
Lityum (Li) (mg/gün)	1050±289,8	1200(600-1500)	1250±212,1	1200(900-1500)
Karbamazepin(KBZ) (mg/gün)	-	-	400	400
Lamotrijin (mg/gün)	-	-	187,5±54,1	200(100-250)

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

4.2. RVD1 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mani dönemindeki RvD1 düzeyi ortalama 27,9±38,5 (min:2,7-maks:162,9), depresyon dönemindeki RvD1 düzeyi ise ortalama 11,5±4,0 (min:4,6, maks:17,2), kontrol grubunun ortalama RvD1 değeri ise 8,2±4,4 ng/ml (min:1,3, maks: 17,2) olarak ölçülmüş olup gruplar arasında ilk ölçüm RvD1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farkın nedeni kontrol grubuna ait değerlerin mani ve depresyon dönemlerine ait değerlerden anlamlı derecede düşük olmasıdır (sırası ile $p<0,001$, $p=0,019$). Mani dönemi ve depresyon dönemi gruplarına ait RvD1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır ($p=0,937$) (Tablo 10).

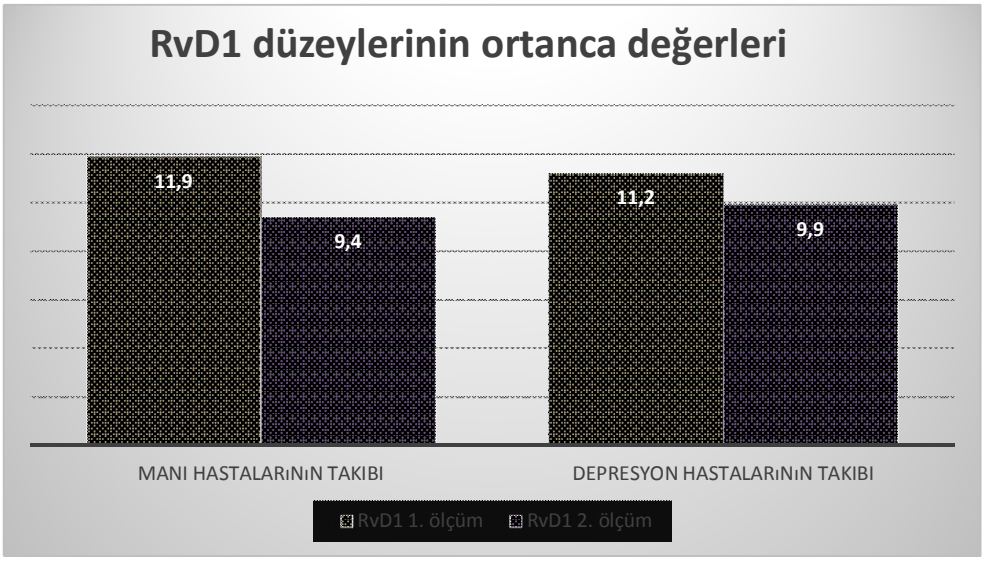
Hastaların takiplerinde tam remisyon dönemindeki RvD1 değerleri incelendiğinde; mani dönemi sonrası tam remisyona giren hastaların ortalama RvD1 değeri 11,4±7,2 ng/ml (min:1,0- maks:31,2), depresif dönem sonrası tam remisyona giren hastaların ortalama RvD1 değeri 12,6±7,0 ng/ml (min:5,6- maks:29,6) olarak saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında ikinci RvD1 ölçümleri açısından istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık tespit edilmiştir ($p=0,033$). Farkın nedeni kontrol grubuna ait değerlerin depresyon grubuna ait değerlerden istatiksel olarak anlamlı düşük olmasıdır ($p=0,044$). Manik dönem hastalarının tam remisyon dönemindeki RvD1 ölçümü ile depresif dönem hastalarının tam remisyon dönemindeki RvD1 ölçümü arasında istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır ($p=1,000$) (Tablo 10).

Mani dönemi ve takipte tam remisyon döneminde ölçülen RvD1 değerleri karşılaştırıldığında, ilk ölçüm ve ikinci ölçüm değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmıştır, ikinci ölçümlere ait değerler ilk ölçümlere göre anlamlı derecede düşmüştür ($p=0,017$). Depresyon dönemi ve takipte tam remisyon döneminde ölçülen RvD1 değerleri karşılaştırıldığında ise ilk ölçüm ve ikinci ölçüm değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır ($p=0,581$) (Tablo 10, Şekil 6).

Tablo 10: Grupların RvD1 değerlerinin karşılaştırılması

	Atak dönemi Ortalama değeri±SS (ng/ml)	Atak dönemi Ortanca değeri (min.-maks.)	Remisyon dönemi Ortalama değeri±SS (ng/ml)	Remisyon dönemi Ortanca değeri (min.-maks.)	P Değeri**
Mani dönemi	27,9 ± 38,5	11,9 (2,7-162,9)	11,4 ± 7,2	9,4 (1,0-31,2)	**0,017**
Depresyon dönemi	11,5 ± 4,0	11,2 (4,6-17,2)	12,6 ± 7,0	9,9 (5,6-29,6)	0,581
Kontrol	8,2 ± 4,4	8,4 (1,3-17,2)	-	-	
P değeri*	**<0,001**		**0,033**		

SS: Standart Sapma *: Kruskal Wallis testi **:Wilcoxon işaretli sıralar testi



Şekil 6: RvD1'in birinci ve ikinci ölçümlerinin karşılaştırılması

Resolvin D1'in klinik parametrelerle korelasyonuna bakıldığında; sadece mani döneminde Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin toplam skoruyla arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatiksel olarak anlamlı derecede korelasyon (r_s=-0,411, p=0,019) saptanmıştır. Hem mani hem depresyon döneminde RvD1'in manik epizod sayısı ile pozitif yönde, zayıf-orta düzeyde korele olduğu ancak istatiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (mani grubunda r_s=0,322, p=0,078; depresyon grubunda r_s=0,375, p=0,054). Diğer klinik parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11: RvD1'in hastaların klinik parametreler ile ilişkisi

	Mani-r_s	Mani-p değeri	Depresyon-r_s	Depresyon-p değeri
Yaş (yıl)	0,271	0,134	0,271	0,171
Hastalık süresi (yıl)	0,334	0,067	0,031	0,877
Manik epizod sayısı	0,322	0,078	0,375	0,054
Depresif epizod sayısı	-0,394	0,131	0,111	0,581
Toplam yatış sayısı	0,143	0,442	0,144	0,474
Toplam epizod sayısı	0,245	0,184	0,192	0,338
Young Mani Skoru	**-0,411**	**0,019**	-	-
Hamilton Skoru	-	-	-0,145	0,472

RvD1: Resolvin D1. r_s = Spearman korelasyon katsayısı

Resolvin D1'in, inflamatuar belirteçlerle korelasyonuna bakıldığında mani döneminde nötrofil sayısı ile pozitif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel anlamlılığa yakın korelasyon olduğu (r_s=0,297, p=0,099) ancak istatiksel olarak anlamlı derecede olmadığı tespit edilmiştir. Depresyon döneminde ise RvD1 ile WBC sayısı arasında istatiksel olarak anlamlı olmasa da istatiksel anlamlılığa yakın derecede, negatif yönde, zayıf-orta düzeyde korelasyon bulunmuştur (r_s=-0,324, p=0,099). RvD1 ile diğer inflamatuar belirteçlerden sedimentasyon, CRP, lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: RvD1'in hastaların inflamatuar belirteçleri ile ilişkisi

	Mani-r_s	Mani-p değeri	Depresyon-r_s	Depresyon-p değeri
WBC	0,099	0,589	-0,324	0,099
Sedimentasyon	0,141	0,440	0,110	0,585
CRP	0,196	0,282	-0,113	0,573
Nötrofil	0,297	0,099	-0,251	0,207
Lenfosit	-0,042	0,820	-0,171	0,395

RvD1: Resolvin D1 r_s = Spearman korelasyon katsayısı

RvD1'in, MetS parametreleri ile ilişkisine bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: RvD1'in hastaların MetS kriterleri ile ilişkisi

	Mani-r_s	Mani-p değeri	Depresyon-r_s	Depresyon-p değeri
Sistolik TA	0,051	0,781	0,048	0,810
Diastolik TA	0,124	0,499	-0,144	0,475
AKŞ	0,280	0,120	-0,120	0,550
Bel çevresi	0,210	0,248	-0,077	0,704
TG	-0,195	0,285	0,155	0,441
HDL	0,132	0,472	-0,166	0,408

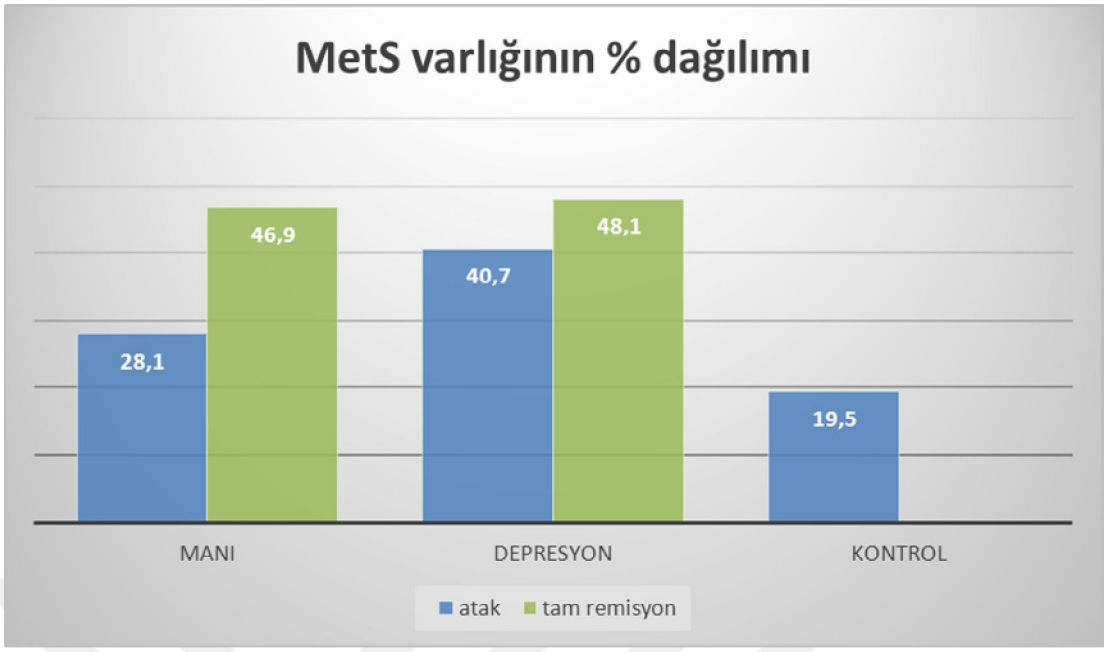
RvD1: Resolvin D1, r_s =Spearman korelasyon katsayısı

Hem mani döneminde hem de depresyon dönemlerinde, MetS olan ve olmayan gruplar arasında RvD1 değerlerinde istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (mani dönemi için p=0,834, depresyon dönemi için p=0,863). Aynı zamanda manik epizod sonrası tam remisyon dönemi ve depresif epizod sonrası tam remisyon döneminde, MetS olan ve olmayan gruplar arasında RvD1

değerlerinde de istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,895, p=0,308). Bununla birlikte hastaların hem mani ve depresyon dönemlerinde hem de tam remisyon dönemlerinde, MetS olan ve olmayan gruplarda karşılaştırma yapıldığında RvD1'in atak dönemi ile tam remisyon dönemi arasındaki değişimi, mutlak değer olarak da, yüzde değişim olarak da istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

4.3. METABOLİK SENDROM KRİTERLERİNİN VE DİĞER LABORATUAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Başlangıçta mani dönemi, depresyon dönemi ve sağlıklı kontrol grupları arasında MetS varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (p=0,162). Ancak hastaların tam remisyon dönemindeki ölçümleri ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında üç grup arasında MetS varlığı yönünden istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,016), kontrol grubunda diğer iki gruba göre MetS varlığı istatiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (p<0,05). Mani dönemi hastalarının 32'sinden 9'unun (%28,1), remisyon döneminde ise 15'inin (%46,9) MetS kriterlerini karşıladığı belirlenmiştir, ancak MetS varlığı açısından hastaların birinci ve ikinci ölçümleri arasında istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (p=0,109). Depresyon dönemi hastalarının ise 27'sinden 11'inin (%40,7), remisyon döneminde ise 13'ünün (%48,1) MetS kriterlerini karşıladığı saptanmıştır, ancak MetS varlığı açısından hastaların birinci ve ikinci ölçümleri arasında istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (p=0,727). Kontrol grubunun ise %19,5'inde MetS varlığı saptanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7: MetS mani-depresyon atak/remisyon dönemlerinde ve kontrol grubunda yüzde dağılımı

Tablo 14'te tüm grupların MetS kriterlerinin ortalama değerleri standart sapmaları ile beraber gösterilmiştir. Gruplar arasında; sistolik TA, diyastolik TA, AKŞ ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,329, p=0,395, p=0,831, p=0,147). Yalnızca HDL ve TG değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,035, p=0,004). Bu farklılık; HDL değerinin depresif dönem grubunda mani dönemi ve kontrol gruplarından anlamlı derecede düşük, TG değerinin ise depresif dönem grubunda diğer iki gruptan anlamlı yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 14).

Tablo 14: MetS kriterlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Mani ortalama ± SS	Mani tam remisyon ortalama ± SS	P	Depresyon Ortalama ± SS	Depresyon tam remisyon Ortalama ± SS	P	Kontrol	P
Sistolik TA (mmHg)	117,0±8,9	123,4±11,8	**0,006***	115,9±8,9	122,8±9,6	**0,001***	119,3±10,6	0,329***
Diyastolik TA (mmHg)	73,8±7,1	76,4±10,3	0,179*	75,9±6,4	76,7±8,3	0,646*	75,6±7,0	0,395***
AKŞ (mg/dl)	96,3±29,0	99,7±18,4	0,052**	96,3±19,8	99,9±15,3	0,151*	93,1±23,7	0,831***
Bel Çevresi (cm)	102,2±16,9	109,3±15,5	**<0,001***	101,0±10,6	104,7±10,8	**0,006***	96,4±11,1	0,147***
HDL (mg/dl)	44,4±12,8	41,7±12,5	0,113**	37,9±11,6	37,7±9,7	0,647**	43,9±11,0	**0,035****
TG(mg/dl)	136.8±91,9	203,2±133,9	**0,001****	225,8±173,6	196,2±132,3	0,290**	138,1±66,1	**0,004****

*Bağımlı gruplarda t testi **Wilcoxon işaretli sıralar testi ***Tek yönlü ANOVA ****Kruskal Wallis

Takip sürecinde mani dönemi hastalarının tam remisyon sağlandığı dönemde yapılan değerlendirmelerinde bel çevresinin (p<0,001), sistolik TA'nın (p=0,006) ve total kolesterol (p<0,001), LDL kolesterol (p<0,001), TG (p=0,001, Cl (p=0,030) değerlerinin istatiksel olarak anlamlı derecede arttığı; WBC (p=0,009), nötrofil (p=0,007) değerlerinin istatiksel olarak anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir. Hastaların sedimentasyon, CRP düzeylerinde atak dönemi ve tam remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 14,15).

Depresyon dönemi hastalarının takipte tam remisyon sağlandığı dönemde yapılan değerlendirmelerinde ise bel çevresinin (p=0,006), sistolik TA'nın (p=0,001), CRP (p=0,004) düzeyinin istatiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmış olup, WBC, sedimentasyon, nötrofil değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 14,15).

Hastaların ve kontrol grubunun diğer inflamatuar ve metabolik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve bu değerlerin istatiksel olarak karşılaştırılmaları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Atak ve remisyon döneminde diğer inflamatuar ve metabolik parametrelerin değişimi

	Mani dönemi	P	Depresyon dönemi	P	Kontrol
WBC (103 /uL)	8,9±2,4		8,0±1,8		7,8±1,9
WBC 2 (103 /uL)	7,9±2,4	**0,009****	8,1±1,8	0,791*	
Sedimentasyon (mm/saat)	7,4±11,0		4,4±4,1		3,9±5,6
Sedimentasyon 2 (mm/saat)	6,7±8,2	0,678**	5,6±4,8	0,193**	
CRP (mg/L)	0,9±1,3		0,4±0,6		0,2±0,5
CRP 2 (mg/L)	1,3±2,4	0,808**	2,5±7,5	**0,004****	
Nötrofil (103/uL)	5,6±2,1		4,5±1,3		4,4±1,3
Nötrofil 2 (103/uL)	4,7±2,2	**0,007****	5,1±1,5	0,130**	
HbA1c (%)	5,5±0,7		5,6±1,0		5,6±1,1
HbA1c 2 (%)	5,5±0,6	0,404*	5,5±0,5	0,342*	
Lenfosit(103/mm3)	2,4±0,8		2,6±0,6		2,6±0,7
Lenfosit 2 (103/mm3)	2,4±0,5	0,984**	2,2±0,5	**<0,001***	
Total kolesterol(mg/dl)	162,8±27,2		190,0±64,4		199,7±38,2
Total kolesterol 2(mg/dl)	198,4±42,7	**<0,001***	187,9±45,3	0,755**	
LDL(mg/dl)	90,6±26,3		113,1±67,2		127,7±34,7
LDL 2(mg/dl)	116,0±36,3	**<0,001****	113,2±34,8	0,160**	

*Bağımlı gruplarda t testi **Wilcoxon işaretli sıralar testi

5. TARTIŞMA

Nöroinflamasyon terimi; hem MSS'nin özellikle mikroglialar tarafından düzenlenen immün cevabı için, hem de periferik immün sistemin santral nörofizyolojiyi düzenleyici etkisi için kullanılabilmektedir. Normal koşullarda kemik iliği kaynaklı inflamatuar hücreler kan beyin bariyeri nedeniyle MSS'ne sınırlı geçiş yapabilmekteyken, enfeksiyon veya bir hasar nedeniyle bu bariyer bozulduğunda, periferik inflamatuar hücreler MSS'ne geçiş yapabilir ve nöroinflamasyona neden olabilir (47). Geçici inflamatuar yanıtlar organizma için yararlı iken; kronik inflamasyon maladaptiftir ve nöronal plastisiteyi ve beyindeki homeostatik dengeyi bozmaktadır (48).

Son zamanlarda, duygudurum bozukluklarının ortaya çıkması ve gidişatında doğal ve edinsel immün sistemin patolojik katkılarının olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. BPB'da, otoimmün hastalıkların daha yüksek oranlarda görüldüğü (49), akut duygudurum dönemlerinin CRP gibi akut faz proteinleri, sitokin profilleri (51) ve ROT'lerindeki (58) değişimlerle ilişkili olduğu ve anti-inflamatuar tedavi protokollerinin duygudurum düzenleyici etkilerinin olabileceği (60) bildirilmektedir.

Resolvinler; güçlü anti-inflamatuar ve inflamasyonun rezolüsyonunu sağlayıcı özellikleri olan, omega-3 yağ asitlerinden DHA'in enzimatik reaksiyonuyla oluşan biyoaktif metabolitlerdir (11). RvD1, fizyolojik olarak DHA'nın 15-LOX ve 5-LOX ile ardışık oksijenasyonuyla üretilmektedir (63) ve doğrudan doğruya ALX/FPR2 ve GPR32 gibi G protein bağlı reseptörleri aktive etmektedir (65). RvD1'in inflamatuar süreç içerisinde zamanla arttığı (11), aşırı lökosit infiltrasyonunu sınırlandırdığı (63), pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azalttığı (68), makrofajların fagositozunu düzenlediği (67) ve rezolüsyon fazında gerekli olan miRNA'ların ekspresyonunu arttırıcı olduğu (68) bilinmektedir. Beraberinde

RvD1'in, makrofajların M2 fenotipi yönünde polarizasyonuna aracılık ederek MSS hastalıklarındaki inflamatuar reaksiyonu düzenleyebileceği düşünülmektedir (69).

RvD1 molekülünün, MSS'ndeki nöronları apopitozisten ve nöroinflamasyondan koruması, anti-inflamatuar etkiler göstermesi; etiyolojisinde inflamasyonun da rol aldığı düşünülen BPB ile RvD1'in ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada BPB mani-depresyon dönemi ve aynı hastaların tam remisyon dönemleri arasındaki RvD1 değerlerindeki olası farklılıklar prospektif olarak incelenmiş olup çalışmamız bu alanda yapılan ilk prospektif çalışmadır.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN TARTIŞILMASI

Çalışmamızın ilk olarak sosyodemografik verilerini değerlendirdiğimizde yaş ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamış olması inflamasyon ve MetS kriterlerinin etkilenmemesi bakımından önemlidir. Sigara kullanımının; makrofaj, nötrofil, eosinofil sayısında ve pro-inflamatuar CRP, IL-1β gibi moleküllerin miktarında artışa neden olarak hem pulmoner hem sistemik immün değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (98).

Çalışmamızda birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında; en sık BPB tanısının var olduğu belirlenmiş olup, önceki çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur (99). Beraberinde sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında BPB hastalarında çalışma oranlarının istatiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu, istatiksel olarak anlamlı olmasa da evli olanların daha az, öğrenim sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da BPB hastalarının %60'ında genel anlamda işlevsellik kaybının var olduğu; sıklıkla özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevler, finansal konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zamanları geçirme konusunda problemler yaşadıkları gösterilmiştir (100).

Bipolar bozukluk hastalarından mani dönemindeki hastaların ilk epizodlarının %71,9'unun manik epizod, %18,8'inin depresif epizod olduğu; depresif dönem hastalarının ilk epizodlarının %48,1'inin depresif epizod, %40,7'sinin manik epizod olduğu değerlendirilmiş olup, genel bilgimiz erken ya da geç başlangıçlı tüm olguların yaklaşık %50'sinin ilk epizodunun depresyon olduğu yönündedir (101). Bizim elde ettiğimiz sonuçlarda mani dönemi verileriyle çelişiyor gibi görünmekle birlikte, bu durum yetersiz sorgulama yapılması veya hasta ya da hasta yakınlarının

depresif dönemlere göre daha gürültülü olan mani dönemlerini daha iyi hatırlamasından kaynaklanıyor olabilir.

Hastaların kullandıkları tedaviler tam remisyon döneminde değerlendirildiğinde; mani dönemi sonrası tam remisyona giren hastaların %87,5'inin antipsikotik kullanıyor olduğu %53,1'inin VPA, %50'sinin ise Li kullandığı görülmüştür. Depresyon dönemi sonrası tam remisyona giren grupta ise %85,1'inin antipsikotik kullandığı, %66,6'sının Li, %25,9'unun VPA, %22,2'sinin lamotrijin ve %18,5'inin antidepresan kullandığı belirlenmiştir. En fazla kullanılan ilaç grubunun antipsikotikler olması literatürden farklı veri sunmaktadır. Gültekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların iyilik halinde en sık lityumun kullanılıyor olduğu, Li ve VPA'dan sonra antipsikotik kullanımının üçüncü sırada geldiği ve %41 oranında antipsikotik kullanıldığı belirlenmiştir (102). Çalışmamızda antipsikotik kullanımının yüksek oranlarda saptanması; hastanemizin psikiyatri biriminde dal hastanesi olmasıyla, başvuran hastaların daha ağır klinik gidiş ve yüksek yatış oranlarına sahip olmasıyla ve hem mani dönemi hem de depresyon dönemi hastalarının yaşam boyu en az bir atağında psikotik semptom oranlarının yüksek oranlarda olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

5.2. RESOLVİN D1 VE BİPOLAR BOZUKLUK İLİŞKİSİNİN TARTIŞILMASI

Literatür tarandığında çalışmamızın, RvD1 ile ilgili psikiyatri alanında yapılan ilk izlem çalışması olduğu görülmektedir. Çalışmamızın başlıca bulgusu; RvD1'in hem manik hem de depresif dönemde kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğu, takipte mani döneminden tam remisyon dönemine geçişte RvD1 değerinin anlamlı derecede düştüğü ancak depresyon döneminden tam remisyon dönemine geçişte düşüşün istatiksel olarak anlamlı derecede olmadığıdır.

Sistemik ve otoimmün hastalıklarda RvD1'in fonksiyonunu araştıran çalışmalar incelendiğinde; Taylan ve ark. 2015 yılında, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile RvD1 ilişkisini araştırmış, ataklarla seyreden otoimmun bir hastalık olan FMF tanılı 29 hastanın hem atak döneminde hem de remisyon döneminde ve 30 sağlıklı kontrolde serum RvD1, hs-CRP, serum amiloid A seviyelerine bakılmıştır. Hastaların atak dönemlerinde serum RvD1 ve hs-CRP seviyelerinin kontrol grubuna

göre anlamlı yüksek olduğu; remisyon dönemlerinde ise RvD1 seviyesinin kontrol grubuna kıyasla halen yüksek seyrederken hs-CRP seviyesinde anlamlı derecede farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte RvD1'in inflamasyonun klasik biomarkerlarından hs-CRP ile korele olduğu gösterilmiştir (103). FMF tanılı hastalarda, inflamasyona RvD1 aktivasyonunun eşlik ettiğinin gösterilmiş olması bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri olarak dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda mani döneminden tam remisyon dönemine geçişte RvD1 değerleri anlamlı olarak düşmüş, kontrol grubuyla arasında anlamlı fark kalmamıştır ancak depresyon döneminden tam remisyon dönemine geçişte RvD1 değerlerindeki düşüşte anlamlı derecede farklılık saptanmamış, kontrol grubuna kıyasla RvD1'in halen yüksek seyrettiği bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların takiplerinde CRP değerlerinin mani ve depresyon dönemleri ve tam remisyon dönemleri arasındaki değişimi de incelenmiş; mani döneminden tam remisyon dönemine geçişte anlamlı derecede farklılık saptanmazken depresyon döneminden tam remisyon dönemine geçişte CRP düzeylerinin istatiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuş olup RvD1 ile CRP düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bununa birlikte, mani döneminden tam remisyon dönemine geçişte inflamatuar belirteçlerden WBC, nötrofil anlamlı derecede düşerken, depresif dönemden tam remisyon dönemine geçişte anlamlı derecede değişim saptanmadığı görülmüştür. RvD1'in nötrofil infiltrasyonunu azalttığı, pro-inflamatuar molekülleri baskıladığı bilinmekte olup manik dönem hastalarında WBC, nötrofil düşüşüne RvD1'in aracılık etmiş olabileceği, ancak depresyondan tam remisyona geçişte uzamış subklinik inflamasyona bağlı hem WBC, nötrofil değerlerinde hem de RvD1 değerlerinde anlamlı derecede değişikliğin olmadığı, bununla birlikte CRP'nin de yüksek seyrettiği düşünülebilir.

2016 yılında Luo ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada; deneysel otoimmun nörit etiyopatogenezinde endojen ve ekzojen RvD1'in etkileri araştırılmıştır (104). Bu çalışmada hem RvD1'in, hem de onu sentezleyen enzimin (12/15 LOX) ve reseptörlerinin (ALX/FPR2), otoimmun nöritin iyileşme aşamasının başında periferik sinir sisteminde artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca RvD1'in farmakolojik olarak bloke edilmesinin otoimmun nöriti olan farelerde periferik sinir sistemlerinde inflamasyonun rezolüsyonunu geciktirirken; ekzojen RvD1 ile terapötik tedavi uygulanmasının inflamasyonun yeniden düzenlenmesini sağladığı görülmüştür.

Burada RvD1'in, inflamasyonu düzenleyici etkisini apoptotik moleküllerin fagositozunu arttırarak ve TGF-β'yı uyararak oluşturduğu belirlenmiş, RvD1'in nöropatilerin tedavisinde önemli bir hedef molekül olabileceği bildirilmiştir (104). Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda; inflamasyonun yoğun olduğu ve inflamatuar hücrelerin hızlıca pik yaptığı durumlarda, hızlı bir şekilde inflamasyonun rezolüsyonunun sağlandığı; ancak inflamatuar hücrelerin kademeli arttığı durumlarda, rezolüsyonun geciktiği gösterilmiştir (105). Bizim araştırmamızda RvD1 mani döneminde depresif döneme göre daha yüksek bulunmuş olup; manide daha şiddetli bir inflamasyona reaktif olarak RvD1'in daha fazla arttığı, depresyon döneminde ise muhtemel daha düşük seviyeli inflamasyonun kademeli artışına bağlı olarak rezolüsyonun gecikmiş olduğu, dolayısıyla depresif hastaların tam remisyon döneminde dahi RvD1'in yüksek seyrettiği düşünülmüştür.

MSS hastalıklarında RvD1 düzeylerinin incelendiği çalışmalar özellikle Alzheimer ve MS hastalıklarında yoğunlaşmaktadır. RvD1 ile ilgili yapılan ilk çalışmalara bakıldığında nöropsikiyatrik hastalıklar içerisinde sıklıkla Alzheimer Hastalığı (AH)'nda etkilerinin araştırıldığı görülmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada periferik kan mononükleer hücreleri incelemesinde, sağlıklı kontrollerden farklı olarak AH'nın makrofajlarının Amiloid-β (Aβ) plaklarını fagosite edemedikleri, ancak in vitro koşullarda RvD1 uygulandığında fagositozun arttığı, RvD1'in bu etkisini GPR32 reseptörü üzerinden gösterdiği, beraberinde RvD1'in IL-1Ra'yı uyarırken IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinleri baskılayarak anti-inflamatuar süreç oluşturabildiği, nöroprotektif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında, düşük DHA alımının ya da RvD1'in zayıf anabolik üretiminin AH'na neden olabileceği düşünülmüştür (106). İnflamatuar hastalıklarda genel olarak inflamasyonla uyumlu bir artış gösteren RvD1'in, AH'da görülen etkileri, RvD1'in MSS'de farklı mekanizmalarla fonksiyon gösterdiğini düşündürmektedir.

Klinik nöropsikiyatri alanında RvD1 ile ilgili sınırlı sayıda yapılan çalışmalardan birinde, Prüss ve ark.'nın MS tanılı hastalarda pro-rezolüsyon lipid mediatörlerini incelemiş olduğu görülmektedir (107). Bu araştırmada, ataklarla seyreden tipte olan 20 MS hastası, hastalığın şiddetine göre hafif ve ağır seyirli olarak iki gruba ayrılmış ve bunların BOS ile serumlarında RvD1, nöroprotektin D1, 15-HETE, PGE2, LXA4 lipid mediatörlerinin seviyelerine bakılmıştır. Araştırmada;

RvD1 düzeylerinin "ağır seyirli" grupta BOS örneklerinde anlamlı ölçüde artmış olduğu belirlenmiş, RvD1'in hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Öncesinde yapılan bir çalışmada pro-rezolüsyon mediatörlerinin; inflamatuar süreçte 72 saatlik değişimleri incelenmiş, inflamasyonun şiddetine bağlı olarak iki farklı profil sergiledikleri saptanmıştır (105). Buna göre, inflamasyona cevaben "erken çözücüler (early resolvers)"in rezolüsyonun başlangıç aşamasında düşük seviyede olup giderek artma eğiliminde olduğu ve inflamasyonun tam rezolüsyonunu sağladığı; ancak "gecikmiş çözücüler (delayed resolvers)"in ilk salındıkları aşamada çok yüksek seviyede olup kısa süreli bir zirve yaptıktan sonra azaldığı ve kronik inflamatuar hastalıklardan korunma açısından yetersiz kaldığı bildirilmektedir (105). MS hastalarının değerlendirildiği çalışmada tüm BOS numuneleri, inflamatuar relaps sırasında veya kısa süre sonra alındığı için; hastalığı ağır seyreden grubun "gecikmiş çözücüler" özellikleri taşıdığı düşünülmüştür. Yine bu araştırmada bahsedilen ikinci bir açıklama ise; hastalığı ağır seyreden grubun BOS'larında muhtemelen artmış hücre sayısı nedeniyle lipid mediyatör yapısında rezolüsyon agonistlerinin sentez kapasitesinin artmış olabileceğidir (107). Temel olarak bu çalışmada RvD1'in reaktif bir artışından bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda da, RvD1'in hem manik hem de depresif ataktan hemen sonra ölçüldüğünde anlamlı yüksek olup takipte düşüşe geçmesi, RvD1'in BPB'da "gecikmiş çözücü" olarak görev yaptığı görüşünü desteklemekte, dolaylı olarak BPB'un etiyopatogenezinde kronik inflamasyonun rolüne işaret etmektedir.

Bipolar bozuklukta anti-inflamatuar moleküllerin dönemlere özgü durumlarını inceleyen çalışmalar açısından literatür tarandığında, araştırmaların çoğunluğunun sitokinlerle ilgili olduğu görülmektedir. BPB'da duygudurum ile ilişkili sitokin seviyelerinin geniş kapsamlı değerlendirmesinde ise manik ataklar sırasında pro-inflamatuar olan IL-6, TNF-α'nın yanı sıra anti-inflamatuar olan sTNF-R1, IL-1Ra ve IL-4'ün arttığı belirlenmiştir (51). BPB'da inflamatuar moleküllerin uzunlamasına değerlendirildiği çalışmalar daha kısıtlı sayıdadır. Tsai ve ark.'nın yaptığı takip çalışmasında; 33 BPB tanılı hastanın akut mani, kısmi remisyon ve tam remisyon dönemlerinde hsCRP, IL-1Ra, sTNF-R1 düzeyleri ölçülmüş, akut dönemde her üç değerin yükseldiği, IL-1Ra'nın kısmi remisyonda düşüşe geçtiği, tam remisyonda tamamen düştüğü, hsCRP ve sTNF-R1 düzeylerinin her dönemde

yüksek olduğu belirlenmiştir. Anti-inflamatuar olan IL-1Ra'daki değişim nedeniyle; BPB ve inflamasyon arasındaki ilişkinin manik hecmeye özgü olarak meydana gelen doğal immün yanıtın monosit/makrofaj aktivasyonuna bağlı IL-1 kaskadı üzerinden olduğu düşünülmüştür (108). RvD1'in etkilerini, doğal immün yanıt hücrelerinden nötrofillerin infiltrasyonunu azaltıp, makrofajların apopitotik hücreleri ve bakterileri fagositozunu arttırarak, beraberinde IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını baskılayarak gösterdiğini ele aldığımızda; çalışmamızda manik hecmede RvD1'in yükselip tam remisyon döneminde düşüyor olması, bu veriyi desteklemektedir. RvD1'in, IL-1Ra'yı uyarıcı etkilerinin de olduğu bilindiğinden, mani hastalarındaki bu değişime RvD1'in aracılık etmiş olabileceğini düşündürmektedir.

BPB'da depresif ataklar sırasında ise pro-inflamatuar olan TNF-α, IL-6, IL-1β'nın ve anti-inflamatuar olan sTNF-R1'in arttığı belirlenmiştir (51). Depresif hastaların uzunlamasına incelendiği bir çalışmada 32 BPB depresif atak tanısı almış hastanın; atak, kısmi remisyon ve tam remisyon dönemlerinde hsCRP, sIL-2R, sIL-6R, sTNF-R1, IL-1Ra düzeyleri ölçülmüş, her üç fazda da kontrol grubuna göre tüm değerlerin yüksek seyrettiği, remisyon döneminde anlamlı bir düşüşün olmadığı belirlenmiştir. Bu durum yazarlar tarafından, depresyonda persistan bir inflamasyonun var olduğu olarak yorumlanmıştır (109). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, RvD1 hem depresif dönemde hem de takipte tam remisyon döneminde, sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek saptanmış olup, farklı bir alt tip olarak BPB depresyonda olası kronik inflamasyona reaktif olarak RvD1 artışının olabileceği ancak inflamasyonun rezolüsyonun tamamlanamaması nedeniyle RvD1 yüksekliğinin devam ettiği öngörülmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; RvD1'in reseptörlerinden olduğu bilinen ALX/FPR2 reseptörünün hipokampal nöronlarda inhibisyonuna bağlı, akson ve dendrit uzunluklarının azaldığı saptanmıştır. Bu reseptörlerin MSS'nde dağılımına bakıldığında; öğrenme, hafıza, denge ve nozisepsiyonda önemli fonksiyonları olduğu öne sürülmüş olup bu etkilerinin Araşidonik Asit/LXA4 veya DHA/RvD1 ilişkili olarak indüklenen aksonal ve dendritik büyümeye aracılık etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (66). Shao ve ark.'nın 2016'da yapmış olduğu bir çalışmada ise prefrontal beyaz cevherdeki aksonal transportta rol alan tanımlanmış 6 protein; BPB

ve şizofreni tanılı hastalarda ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda immunoblotting ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemleriyle bakılmış olup; BPB tanılı hastalarda akson ilişkili proteinler, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şizofreni tanılı hastalarda da bu proteinler sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. Bu veriler BPB'da prefrontal beyaz cevherde akson ile ilişkili proteinlerde defisit olduğuna dair kanıtlar olarak yorumlanmış olup; bu hastalıkta MSS'nde aksonal yoğunlukta azalma veya aksonal fonksiyon bozukluğu olabileceğine dikkat çekilmektedir (110). RvD1'in etkilerini ALX/FPR2 reseptörü üzerinden gösterdiği ve ALX/FPR2 inhibisyonunun akson ve dendrit boylarında kısalmaya neden olduğu, beraberinde BPB'da aksonal proteinlerde hasarlanmanın var olduğu bilgileri birlikte ele alındığında; çalışmamızda BPB akut dönemlerinde saptanan yüksek RvD1 seviyelerinin muhtemel aksonal dejenerasyona reaktif olarak ortaya çıkmış olabileceğini öngörmekteyiz.

Duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde inflamatuar süreçlerin rolü olduğu düşünüldüğünden, anti-inflamatuar ve inflamasyonu çözücü özellikler gösteren RvD1'in tedavide kullanılabilirliği de gündeme gelmiş olup bu amaçla hayvan deneyleri yapılmıştır. Gilbert ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı çalışmada miyokard enfarktüsü (MI) sonrası gelişen depresyon benzeri belirtilerle RvD1'in ilişkisi incelenmiştir. Bu amaçla sıçanların MI geçirmesi sağlanmış ve iskemik dönemde veya reperfüzyonun başlangıcından hemen sonra tek doz RvD1 uygulamış olup, RvD1 uygulanan farelerde enfarktın boyutunun küçüldüğü, beraberinde bu grupta MI sonrası depresyon benzeri davranışların azaldığı saptanmıştır. RvD1'in iskemik bölgelerde nötrofil kümelenmesini baskılayıp, dolayısıyla depresyon benzeri semptomlara neden olan IL-1β ve TNF-α'yı azaltarak antidepresan etki gösterdiği düşünülmüştür (111). Ishikawa ve ark. da 2017 yılında benzer şekilde, 5 hafta "kronik-öngörülemeyen stres" modeli uygulanan farelerde tek doz intracerebroventriküler RvD1 uygulamasının depresyon benzeri davranışları hızlı (2 saat içinde) ve sürekli (24 saate kadar) olarak anlamlı ölçüde azalttığını saptamış, mTORCH1 sinyal ilişkili nöroplastik değişikliklerin bu etkiyi sağlıyor olabileceğini öne sürmüştür (112). Bizim çalışmamızda da akut dönemlerdeki RvD1 artışı ve bu artışın mani döneminde nötrofil sayılarıyla pozitif korele olması; RvD1'in vücudun

akut dönemlerde oluşan ve nötrofillerin de aracılık etmiş olabileceği muhtemel bir inflamatuar duruma yanıt olarak yükseldiğini düşündürmektedir.

RvD1'in hem mani hem de depresyon döneminde manik epizod sayısı ile pozitif yönde zayıf-orta korele olması, beraberinde mani döneminden tam remisyona geçişte anlamlı düşüyor olması, hastalığın mani dönemlerinin değerlendirilmesi açısından önemli olabilir. RvD1, mani dönemlerinde daha çok yükselerek anti-inflamatuar dengeyi kurmaya çalışıyor olabilir. Bununla birlikte mani döneminde RvD1'in Young Mani Derecelendirme Ölçeği toplam skoru ile negatif korele olması dikkat çekmektedir. Buna göre; mani şiddeti arttıkça RvD1 değerinin düştüğü ve mani dönemi grubunda diğer gruplara göre daha iyi RvD1 cevabı verilmesine rağmen grup içinde hastalığın şiddeti arttıkça RvD1'in de o ölçüde azaldığı ve yetersiz kaldığı söylenebilir.

Araştırmamızda; RvD1'in MetS kriterleri ile ilişkisine bakıldığında ise istatiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Hem mani döneminde hem de depresyon dönemlerinde, MetS olan ve olmayan gruplar arasında RvD1 değerlerinde istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (mani dönemi için p=0,834, depresyon dönemi için p=0,863). Aynı zamanda manik epizod sonrası tam remisyon dönemi ve depresif epizod sonrası tam remisyon döneminde, MetS olan ve olmayan gruplar arasında RvD1 değerlerinde de istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,895, p=0,308). Bununla birlikte hastaların hem mani ve depresyon dönemlerinde hem de tam remisyon dönemlerinde, MetS olan ve olmayan gruplarda karşılaştırma yapıldığında RvD1'in atak dönemi ile tam remisyon dönemi arasındaki değişimi, mutlak değer olarak da, yüzde değişim olarak da istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Ancak metabolik parametreler ile RvD1 ilişkisini inceleyen çalışmalar gözden geçirildiğinde; pek çoğunda omega-3 ya da RvD1'in eksojen uygulanması sonrası elde edilen verilerin sunulduğu ve RvD1'in metabolik parametreleri in vitro olarak iyileştirdiğinin saptandığı görülmektedir. Claria ve arkadaşları; obez dokuya RvD1 uygulandığında monositlerin adipositlere LTB4 ve MCP-1 gibi kemoatraktanlara cevaben olan adhezyonunun ve transadipoz migrasyonunun belirgin azaldığını bildirilmişlerdir. Bununla birlikte, RvD1'in obez dokuda azalmış olan adiponektin üretimini ve sekresyonunu arttırıcı etki gösterdiği, anti-inflamatuar olan IL-10'u

arttırırken pro-inflamatuar olan leptin, TNF-α, IL-12 ve IL-1β'yı azaltarak inflamatuar cevabı azalttığı gösterilmiştir (79). Bir başka çalışmada ise leptin kusurlu (ob/ob) farelere omega-3 yağ asitlerinden zengin diyet verildiğinde, adipoz dokuda insülin sensitivitesinin ve adiponektin ekspresyonunun arttığı bildirilmiş olup diyetle alınan omega-3 yağ asitlerinin, RvD1 sentezinde biomarker olan 17-hidroksi-DHA seviyeleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (81). Çalışmamızda olduğu gibi MetS kriterleri ve endojen RvD1'in ilişkisini inceleyen klinik veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve avantajlı yönleri bulunmaktadır. Örneklemi yalnız erkek hastalardan oluşturmamızın sebebi; kadınlara özgü hormonal değişikliklerin inflamasyon belirteçleri üzerindeki olası etkilerini karıştırıcı etken olmaktan uzaklaştırmaktır (113). 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 derecede farklılık bulunmaması, yaş ve sigaranın inflamatuar süreçler üzerindeki olası etkilerini ortadan kaldırmış olup çalışmamızın avantajları arasında bulunmaktadır. BPB tanılı mani dönemi ve depresyon döneminde olan hastaların ayrı ayrı kontrol grubuyla kıyaslanması, aynı hastaların prospektif olarak izlenerek tam remisyon dönemleriyle de kıyaslanması çalışmamızın en önemli avantajı sayılabilmektedir. Diğer yandan katılımcı sayısının azlığı, takiplerde hastaların bir kısmının çalışmaya devam etmek istememesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasında bulunmaktadır. RvD1'in inflamasyon sürecindeki seyrinin tam olarak bilinmemesi de çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamız, BPB tanılı hastaların manik-depresif dönemlerinde ve takipte tam remisyon dönemlerinde RvD1 değerlerinin prospektif olarak incelendiği ilk çalışmadır. Yaptığımız çalışmadaki bulgular neticesinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamızın başlıca bulgusu; RvD1'in hem manik hem de depresif dönemde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, takipte mani döneminden tam remisyon dönemine geçişte RvD1 değerinin anlamlı derecede düştüğü ancak depresyon döneminden tam remisyon dönemine geçişte düşüşün istatiksel olarak anlamlı derecede olmadığıdır. Bununla birlikte mani döneminden tam remisyon dönemine geçişte inflamatuar belirteçlerden WBC, nötrofil anlamlı derecede düşerken; depresif dönemden tam remisyon dönemine geçişte WBC ve nötrofil düzeylerinde anlamlı derecede değişim saptanmadığı, CRP düzeyinin ise anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Elde edilen veriler bir arada değerlendirildiğinde; RvD1'in mani dönemi hastalarında WBC, nötrofil düşüşüne aracılık etmiş olabileceğini ancak depresyon döneminden tam remisyon dönemine geçişte uzamış subklinik inflamasyon nedeniyle hem WBC, nötrofil değerlerinde hem de RvD1 değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını, CRP düzeylerinin de yükseldiğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, mani ve depresyon dönemlerindeki RvD1 artışı ve bu artışın mani döneminde nötrofil sayılarıyla pozitif korele olması; RvD1'in akut dönemlerde oluşan ve nötrofillerin de aracılık etmiş olabileceği muhtemel bir inflamatuar duruma yanıt olarak yükseldiğini düşündürmektedir.

RvD1, mani döneminde depresif döneme göre daha yüksek bulunmuş olup; manide daha şiddetli bir inflamasyona reaktif olarak RvD1'in daha fazla arttığı, depresyon döneminde ise muhtemel daha düşük seviyeli inflamasyonun kademeli

artışına bağlı olarak rezolüsyonun gecikmiş olduğu, dolayısıyla depresif hastaların tam remisyon döneminde dahi RvD1'in yüksek seyrettiği düşünülmüştür.

RvD1'in hem mani hem de depresyon döneminde manik epizod sayısı ile pozitif yönde zayıf-orta korele olması, aynı zamanda mani döneminden tam remisyona geçişte anlamlı düşüyor olması, hastalığın mani dönemlerinin değerlendirilmesi açısından önemli olabilir. RvD1, mani dönemlerinde daha çok yükselerek anti-inflamatuar dengeyi kurmaya çalışıyor olabilir. Bununla birlikte mani döneminde RvD1'in Young Mani Derecelendirme Ölçeği toplam skoru ile negatif korele olması dikkat çekmektedir. Buna göre; mani şiddeti arttıkça RvD1 değerinin düştüğü ve mani döneminde diğer gruplara göre daha iyi RvD1 cevabı verilmesine rağmen grup içinde hastalığın şiddeti arttıkça RvD1'in de o ölçüde azaldığı ve yetersiz kaldığı söylenebilir.

Bizim çalışmamızda RvD1'in hem manik hem de depresif dönemlerden hemen sonra ölçüldüğünde anlamlı yüksek olup takipte düşüşe geçmesi, RvD1'in BPB'da "gecikmiş çözücü" olarak görev yaptığı görüşünü desteklemektedir. Gecikmiş çözücülerin ilk salındıkları aşamada çok yüksek seviyede olup kısa süreli bir zirve yaptıktan sonra azaldığı ve kronik inflamatuar hastalıklardan korunma açısından yetersiz kaldığı bildirilmekte olup, bu durum dolaylı olarak BPB'un etiyopatogenezinde kronik inflamasyonun rolüne işaret etmektedir.

RvD1'in etkilerini ALX/FPR2 reseptörü üzerinden gösterdiği ve ALX/FPR2 inhibisyonunun akson ve dendrit boylarında kısalmaya neden olduğu, aynı zamanda BPB'da aksonal proteinlerde hasarlanmanın var olduğu bilgileri birlikte ele alındığında; çalışmamızda BPB mani ve depresyon dönemlerinde saptanan yüksek RvD1 seviyelerinin muhtemel aksonal dejenerasyona reaktif olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak RvD1'in BPB'da nörodejenerasyondaki rolünü anlamak için daha geniş ve tüm BPB evrenini temsil edebilecek hasta gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda aynı hastaların prospektif izlemi yapılmış olup atak ve tam remisyon dönemlerindeki RvD1 ve diğer belirteçlerin düzeyleri incelenmiştir. Ancak ilerde yapılacak olan çalışmalarda, kısmi remisyon döneminde de ölçümlerin yapılmasının süreç hakkında daha ayrıntılı bilgi vereceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Rihmer, Z., Angst, J. (2005). Mood Disorders Epidemiology Comprehensive Textbook of Psychiatry (8. Baskı). Sadock, B. J., Sadock, V. A. (Eds.), (s.1575-1582). Philedelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

2. Rao, J. S., Harry, G. J., Rapoport, S. I., Kim, H. W. (2010). Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Molecular psychiatry*, *15*(4):384-92.

3. Kalelioglu, T., Akkus, M., Karamustafalioglu, N., Genc, A., Genc, E. S., Cansiz, A., & Emul, M. (2015). Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry research*, *228*(3), 925-927.

4. Avramopoulos, D., Pearce, B. D., McGrath, J., Wolyniec, P., Wang, R., Eckart, N., ... & Coneely, K. (2015). Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: a genome wide study for interactions with genetic variation. *PloS one*, *10*(3), e0116696.

5. Maes, M., Delange, J., Ranjan, R., Meltzer, H. Y., Desnyder, R., Cooremans, W., & Scharpé, S. (1997). Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Research*, *66*(1), 1-11.

6. Munkholm, K., Braüner, J. V., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2013). Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, *47*(9), 1119-1133.

7. Evans-Lacko, S. E., Zeber, J. E., Gonzalez, J. M., & Olvera, R. L. (2009). Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the United States. *The Journal of clinical psychiatry*, *70*(10), 1461-1466.

8. Goldstein, B. I., Kemp, D. E., Soczynska, J. K., & McIntyre, R. S. (2009). Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(8), 1078-90.

9. Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., ... & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *American Journal of Psychiatry*, *170*(3), 265-274.

10. Leboyer, M., Soreca, I., Scott, J., Frye, M., Henry, C., Tamouza, R., & Kupfer, D. J. (2012). Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?. *Journal of affective disorders*, *141*(1), 1-10.

11. Serhan, C. N., & Petasis, N. A. (2011). Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chemical reviews*, *111*(10), 5922-5943.

12. Khan, M. Z., & He, L. (2017). The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. *Neuropharmacology*, *113*, 639-651.

13. Sun, Y. P., Oh, S. F., Uddin, J., Yang, R., Gotlinger, K., Campbell, E., ... & Serhan, C. N. (2007). Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(13), 9323-9334.

14. Krishnamoorthy, S., Recchiuti, A., Chiang, N., Yacoubian, S., Lee, C. H., Yang, R., ... & Serhan, C. N. (2010). Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(4), 1660-1665.

15. Clària, J., Dalli, J., Yacoubian, S., Gao, F., & Serhan, C. N. (2012). Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *The Journal of Immunology*, 189(5):2597-605.

16. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR). (2007). Köroğlu, E. (çeviri ed.), (s.489-615). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

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

18. Sadock, B.J., Sadock, V.A. (2016). Kaplan & Sadock, Davranış Bilimleri/ Klinik Psikiyatri. Bozkurt, A. (çeviri ed.), (s.348-349). Ankara: Güneş Kitapevi.

19. Basso, L. A., Argimon, I. I. D. L., & Arteche, A. (2013). Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, *35*(2), 99-105.

20. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... & Ladea, M. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, *68*(3), 241-251.

21. Hirschfeld, R., Lewis, L., & Vornik, L. A. (2003). Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64: 161-174.

22. Işık, E. (2013). İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar. Işık, E., Işık, U., Işık, Y. (eds.), Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar (s.325-382). Ankara: Rotatıp.

23. Arisoy, Ö., & Oral, E. T. (2009). Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştirmalar: Bir Gözden Geçirme. *Turk Psikiyatri Dergisi*, *20*(3): 282-293.

24. Öztürk, M. O., Uluşahin, N. A. (2015). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları (13. Baskı) (s. 310-312). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti..

25. Baytunca, M. B., Aydın, R., & Erermiş, S. (2014). Bipolar bozukluğun genetik altyapısı. *The Journal of Pediatric Research*, *1*(2), 49-53.

26. Menezes, I. C., von Werne Baes, C., Lacchini, R., & Juruena, M. F. (2018). Genetic biomarkers for differential diagnosis of major depressive disorder and bipolar disorder: a systematic and critical review. *Behavioural brain research*. pii: S0166-4328(17)30364-9.

27. Ghadirivasfi, M., Nohesara, S., Ahmadkhaniha, H. R., Eskandari, M. R., Mostafavi, S., Thiagalingam, S., & Abdolmaleky, H. M. (2011). Hypomethylation of the serotonin receptor type‐2A Gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric *Genetics*, 156(5), 536-545.

28. Nohesara, S., Ghadirivasfi, M., Mostafavi, S., Eskandari, M. R., Ahmadkhaniha, H., Thiagalingam, S., & Abdolmaleky, H. M. (2011). DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, *45*(11), 1432-1438.

29. Akula, N., Barb, J., Jiang, X., Wendland, J. R., Choi, K. H., Sen, S. K., ... & Lipska, B. K. (2014). RNA-sequencing of the brain transcriptome implicates dysregulation of neuroplasticity, circadian rhythms and GTPase binding in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, *19*(11), 1179.

30. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8. Baskı). (2007). Aydın, H., Bozkurt, A. (Çeviri Eds.), (s.1559-1717). Ankara: Güneş Kitabevi.

31. Walderhaug, E., Varga, M., San Pedro, M., Hu, J., & Neumeister, A. (2010). The role of the aminergic systems in the pathophysiology of bipolar disorder. In *Behavioral Neurobiology of Bipolar Disorder and its Treatment* (pp. 107-126). Springer, Berlin, Heidelberg.

32. Swann, A. C., Stokes, P. E., Secunda, S. K., Maas, J. W., Bowden, C. L., Berman, N., & Koslow, S. H. (1994). Depressive mania versus agitated depression: biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biological psychiatry*, *35*(10), 803-813.

33. Peters, A., Conrad, M., Hubold, C., Schweiger, U., Fischer, B., & Fehm, H. L. (2007). The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *293*(1), R83-R98.

34. Fries, G. R., Vasconcelos-Moreno, M. P., Gubert, C., Santos, B. T. M. Q. D., Sartori, J., Eisele, B., ... & Kapczinski, F. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *18*(1).

35. Cervantes, P., Gelber, S., Kin, F., Nair, V. N., & Schwartz, G. (2001). Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *26*(5), 411-416.

36. Bonnin, C. M., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Torrent, C., Franco, C., Pacchiarotti, I., Vieta, E. (2010). Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitarythyroid axis. *Actas Esp Psiquiatr*, *38*(4), 223-228.

37. Bauer, M. S., & Whybrow, P. C. (1990). Rapid cycling bipolar affective disorder: II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: A preliminary study. *Archives of General Psychiatry*, *47*(5), 435-440.

38. Tomita, H., Ziegler, M. E., Kim, H. B., Evans, S. J., Choudary, P. V., Li, J. Z., ... & Speed, T. P. (2013). G protein-linked signaling pathways in bipolar and major depressive disorders. *Frontiers in genetics*, *4*, 297.

39. Harwood, A. J. (2005). Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Molecular psychiatry*, *10*(1), 117-26.

40. Yazıcı, O., Kora, K., Üçok, A., Tunalı, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, *55*(2-3), 133-142.

41. Brooks III, J. O., Hoblyn, J. C., Woodard, S. A., Rosen, A. C., & Ketter, T. A. (2009). Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, *43*(5), 497-502.

42. Brooks III, J. O., Rosen, A. C., Hoblyn, J. C., Woodard, S. A., Krasnykh, O., & Ketter, T. A. (2009). Resting prefrontal hypometabolism and paralimbic hypermetabolism related to verbal recall deficits in euthymic older adults with bipolar disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(12), 1022-1029.

43. Brooks III, J. O., & Vizueta, N. (2014). Diagnostic and clinical implications of functional neuroimaging in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, *57*, 12-25.

44. Sadock, B.J., Sadock, V.A. (2016). Kaplan & Sadock, Davranış Bilimleri/ Klinik Psikiyatri. Bozkurt, A. (çeviri ed.), (s.351). Ankara: Güneş Kitapevi.

45. Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins, S. L. (2003). Robbins Temel Patoloji (7. Baskı). Çevikbaş, U. (çeviri ed.), (s.34-55). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

46. Kuralay, F., & Çavdar, Z. (2006). İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg*, *16*(3), 143-152.

47. Bhattacharya, A., Derecki, N. C., Lovenberg, T. W., & Drevets, W. C. (2016). Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology*, *233*(9), 1623-1636.

48. Halaris, A., Leonard, B. E. (eds). (2013). İnflammation in Psychiatry. Mod Trends Pharmacopsychiatry (pp. 1-19). Basel: Karger.

49. Rosenblat, J., & McIntyre, R. (2017). Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain sciences*, *7*(11), 144.

50. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, *9*(1), 46-56.

51. Barbosa, I. G., Bauer, M. E., Machado-Vieira, R., & Teixeira, A. L. (2014). Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural plasticity*, *2014*, 360481.

52. Kauer-Sant'Anna, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Bond, D. J., Lam, R. W., Young, L. T., & Yatham, L. N. (2009). Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early-vs. late-stage bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*(4), 447-458.

53. Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*, *27*(1), 24-31.

54. Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., ... & Harris, T. H. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, *523*(7560), 337-341.

55. Frick, L. R., Williams, K., & Pittenger, C. (2013). Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clinical and Developmental Immunology*, *2013,* 608654.

56. Stertz, L., Magalhães, P. V., & Kapczinski, F. (2013). Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Current opinion in psychiatry*, *26*(1), 19-26.

57. Nakagawa, Y., & Chiba, K. (2014). Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. *Pharmaceuticals*, *7*(12), 1028-1048.

58. Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., ... & Magalhães, P. V. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *35*(3), 804-817.

59. Jiménez-Fernández, S., Gurpegui, M., Díaz-Atienza, F., Pérez-Costillas, L., Gerstenberg, M., & Correll, C. U. (2015). Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 76, 1658–1667.

60. Rosenblat, J. D., Kakar, R., Berk, M., Kessing, L. V., Vinberg, M., Baune, B. T., ... & McIntyre, R. S. (2016). Anti‐inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta‐analysis. *Bipolar disorders*, 18(2), 89-101.

61. Das, U. N. (2013). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathobiology of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *42*, 122-134.

62. Daiello, L. A., Gongvatana, A., Dunsiger, S., Cohen, R. A., Ott, B. R., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(2), 226-235.

63. Recchiuti, A. (2013). Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins & other lipid mediators*, *107*, 64-76.

64. Barden, A., Mori, T. (2015). Measurement of lipid mediators of resolution of inflammation after omega-3 fatty acid supplementation ın humans. Figure 1. Available from: https://www.caymanchem.com/Article/2224

65. Norling, L. V., Dalli, J., Flower, R. J., Serhan, C. N., & Perretti, M. (2012). Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptor-dependent actions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *32*(8), 1970-1978.

66. Ho, C. F. Y., Ismail, N. B., Koh, J. K. Z., Gunaseelan, S., Low, Y. H., Ng, Y. K., ... & Ong, W. Y. (2018). Localisation of Formyl-Peptide Receptor 2 in the Rat Central Nervous System and Its Role in Axonal and Dendritic Outgrowth. *Neurochemical Research*, 43(8):1587-1598.

67. Chiang, N., Fredman, G., Bäckhed, F., Oh, S. F., Vickery, T., Schmidt, B. A., & Serhan, C. N. (2012). Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature*, *484*(7395), 524-528.

68. Recchiuti, A., Krishnamoorthy, S., Fredman, G., Chiang, N., & Serhan, C. N. (2011). MicroRNAs in resolution of acute inflammation: identification of novel resolvin D1-miRNA circuits. *The FASEB Journal*, *25*(2), 544-560.

69. Li, L., Wu, Y., Wang, Y., Wu, J., Song, L., Xian, W., ... & Shang, Y. (2014). Resolvin D1 promotes the interleukin-4-induced alternative activation in BV-2 microglial cells. *Journal of neuroinflammation*, *11*(1), 72.

70. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. (2009) Metabolik Sendrom Kılavuzu (s.7-13). Ankara: Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş.

71. Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., ... & Eisenberg, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(14), 1113-1132.

72. Grundy, S. M. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *28*(4), 629-636.

73. Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, *285*(19), 2486-2497.

74. Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., ... & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *American Journal of Psychiatry*, *170*(3), 265-274.

75. McIntyre, R. S., Danilewitz, M., Liauw, S. S., Kemp, D. E., Nguyen, H. T., Kahn, L. S., ... & Kim, B. (2010). Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *Journal of affective disorders*, *126*(3), 366-387.

76. Czepielewski, L., Daruy Filho, L., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Revista brasileira de psiquiatria*, *35*(1), 88-93.

77. de Almeida, K. M., Moreira, C. L., & Lafer, B. (2012). Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know?. *CNS neuroscience & therapeutics*, *18*(2), 160-166.

78. Abraham, S., Rubino, D., Sinaii, N., Ramsey, S., & Nieman, L. K. (2013). Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: A cross‐sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity*, 21(1), E105-E117.

79. Bly, M. J., Taylor, S. F., Dalack, G., Pop‐Busui, R., Burghardt, K. J., Evans, S. J., ... & Ellingrod, V. L. (2014). Metabolic syndrome in bipolar disorder and schizophrenia: dietary and lifestyle factors compared to the general population. *Bipolar disorders*, 16(3), 277-288.

80. Silarova, B., Giltay, E. J., Dortland, A. V. R., Van Rossum, E. F., Hoencamp, E., Penninx, B. W., & Spijker, A. T. (2015). Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *Journal of psychosomatic research*, *78*(4), 391-398.

81. Mathieu, P., Lemieux, I., & Després, J. P. (2010). Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *87*(4), 407-416.

82. Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., & Nordestgaard, B. G. (2016). Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. *The British journal of psychiatry*, *208*(2), 138-145.

83. Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, *150*(3), 736-744.

84. Soczynska, J. K., Kennedy, S. H., Woldeyohannes, H. O., Liauw, S. S., Alsuwaidan, M., Yim, C. Y., & McIntyre, R. S. (2011). Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular medicine*, *13*(2), 93-116.

85. de Melo, L. G. P., Nunes, S. O. V., Anderson, G., Vargas, H. O., Barbosa, D. S., Galecki, P., ... & Maes, M. (2017). Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *78*, 34-50.

86. Pasco, J. A., Jacka, F. N., Williams, L. J., Henry, M. J., Nicholson, G. C., Kotowicz, M. A., & Berk, M. (2008). Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *Journal of affective disorders*, *107*(1-3), 221-225.

87. Mansur, R. B., Rizzo, L. B., Santos, C. M., Asevedo, E., Cunha, G. R., Noto, M. N., ... & Brietzke, E. (2016). Adipokines, metabolic dysfunction and illness course in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, *74*, 63-69.

88. Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H., Enrich, B., & Tilg, H. (2004). Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, *323*(2), 630-635.

89. Pinar, M., Gulsun, M., Tasci, I., Erdil, A., Bolu, E., Acikel, C., & Doruk, A. (2008). Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*(1), 135-139.

90. Hellmann, J., Tang, Y., Kosuri, M., Bhatnagar, A., & Spite, M. (2011). Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *The FASEB journal*, *25*(7), 2399-2407.

91. González-Périz, A., Horrillo, R., Ferré, N., Gronert, K., Dong, B., Morán-Salvador, E., ... & Clària, J. (2009). Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by ω-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *The FASEB journal*, *23*(6), 1946-1957.

92. White, P. J., Arita, M., Taguchi, R., Kang, J. X., & Marette, A. (2010). Transgenic restoration of long-chain n-3 fatty acids in insulin target tissues improves resolution capacity and alleviates obesity-linked inflammation and insulin resistance in high-fat–fed mice. *Diabetes*, *59*(12), 3066-3073.

93. Tang, Y., Zhang, M. J., Hellmann, J., Kosuri, M., Bhatnagar, A., & Spite, M. (2013). Proresolution therapy for the treatment of delayed healing of diabetic wounds. *Diabetes*, *62*(2), 618-627.

94. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*, *133*(5), 429-435.

95. Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., & Erten, E. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, *13*(2), 107-114.

96. Williams, J. B. (1988). A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*, *45*(8), 742-747.

97. Akdemir, A., Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H., İşcan, N., & Özbay, H. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, *4*(4), 251-259.

98. Shiels, M. S., Katki, H. A., Freedman, N. D., Purdue, M. P., Wentzensen, N., Trabert, B., ... & Goedert, J. J. (2014). Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *106*(11).

99. Akkaya, C., Altın, M., Kora, K., Karamustafalıoğlu, N., Yaşan, A., Tomruk, N., & Kurt, E. (2012). Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, *22*(1), 31-42.

100. Rosa, A. R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez‐Moreno, J., ... & Vieta, E. (2009). Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disorders*, 11(4), 401-409.

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

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

103. Taylan, A., Gurler, O., Toprak, B., Sisman, A. R., Yalcin, H., Colak, A., & Sari, I. (2015). S1000A12, chitotriosidase, and resolvin D1 as potential biomarkers of familial Mediterranean fever. *Journal of Korean medical science*, *30*(9), 1241-1245.

104. Luo, B., Han, F., Xu, K., Wang, J., Liu, Z., Shen, Z., ... & Zhang, Z. (2016). Resolvin D1 programs inflammation resolution by increasing TGF-β expression induced by dying cell clearance in experimental autoimmune neuritis. *Journal of Neuroscience*, *36*(37), 9590-9603.

105. Morris, T., Stables, M., Colville-Nash, P., Newson, J., Bellingan, G., de Souza, P. M., & Gilroy, D. W. (2010). Dichotomy in duration and severity of acute inflammatory responses in humans arising from differentially expressed proresolution pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(19), 8842-8847.

106. Mizwicki, M. T., Liu, G., Fiala, M., Magpantay, L., Sayre, J., Siani, A., ... & Nemere, I. (2013). 1α, 25-Dihydroxyvitamin D 3 and Resolvin D1 Retune the Balance between Amyloid-β Phagocytosis and Inflammation in Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, *34*(1), 155-170.

107. Prüss, H., Rosche, B., Sullivan, A. B., Brommer, B., Wengert, O., Gronert, K., & Schwab, J. M. (2013). Proresolution lipid mediators in multiple sclerosis—differential, disease severity-dependent synthesis—a clinical pilot trial. *PLoS One*, *8*(2), e55859.

108. Tsai, S. Y., Chung, K. H., Wu, J. Y., Kuo, C. J., Lee, H. C., & Huang, S. H. (2012). Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, *136*(1-2), 110-116.

109. Tsai, S. Y., Chung, K. H., Huang, S. H., Chen, P. H., Lee, H. C., & Kuo, C. J. (2014). Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar disorders*, *16*(8), 800-808.

110. Shao, L., Golbaz, K., Honer, W. G., & Beasley, C. L. (2016). Deficits in axon‐associated proteins in prefrontal white matter in bipolar disorder but not schizophrenia. *Bipolar disorders*, 18(4), 342-351.

111. Gilbert, K., Bernier, J., Godbout, R., & Rousseau, G. (2014). Resolvin D1, a metabolite of omega-3 polyunsaturated fatty acid, decreases post-myocardial infarct depression. *Marine drugs*, *12*(11), 5396-5407.

112. Ishikawa, Y., Deyama, S., Shimoda, K., Yoshikawa, K., Ide, S., Satoh, M., & Minami, M. (2017). Rapid and sustained antidepressant effects of resolvin D1 and D2 in a chronic unpredictable stress model. *Behavioural brain research*, *332*, 233-236.

113. Agarwal, S. K., & Marshall, G. D. (1999). Perimenstrual alterations in type-1/type-2 cytokine balance of normal women. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *83*(3), 222-228.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Özge Yüksel ÖKSÜZ

Doğum yeri ve tarihi: LİBYA/ 04.04.1988

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu

İletişim adresi ve telefonu: drozgeyuksel@gmail.com/ 05359509461

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Osman Faruk Verimel İ.Ö.O 1993-1996

Faik Binal İ.O 1996-1998

Beşiktaş İ.Ö.O 1998-2001

Kadir Has Anadolu Lisesi 2001-2005

Uludağ Üniversitesi-Tıp Fakültesi 2005-2011

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru): Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi:

Sapanca İlçe Hastanesi 2011-2012

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları E.A.H 2013-

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

- Association of Catatonic Schizophrenia and Autoimmune Diseases-Ankylosing spondylitis-2014 poster
- Delirium by synthetic cannabinoids acute intoxication- a case report-2014 poster
- Postiktal Psikoz: Olgu Sunumu- 2014 poster
- Schizophrenia Like Psychotic Symptoms In A Patient-2014 poster
- Affektif Şikayetlerle Başvuran Ensefalomalazi Olgusu- 2014 poster
- Hormon Tedavisi Sonrası Manik Epizod Gelişen Olgu Sunumu- 2014 poster
- Olanzapin Tedavisi İle Gelişen NMS Olgusu-2014 poster

- Venlafaksin kullanımı sonucu ortaya çıkan ekimoz, bir vaka sunumu-2015 poster
- Decreased circulating urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) concentration in acute episodes of bipolar disorder; could it be a reflection of axonal injury? - Psychoneuroendocrinology 90 (2018) 122–126.
- Atherogenic index of plasma as a cardiovascular risk marker in manic, depressive, and euthymic stages of bipolar disorder - Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46(1):32-38
- Serum resolvinD1(RVD1) levels in manic- depressive and euthymic stages of male patients with bipolar disorder (2018-poster)
- Electroconvulsive therapy combined with antipsychotic therapy in the treatment of acute schizophrenia inpatients: symptom profile of the clinical response- Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, DOI: 10.1080/24750573.2018.1446729.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

-BDT Eğitimi I. Modül-Hakan Türkçapar

-Cinsel Terapi Eğitimi I. II. III. Modül ve süpervizyon-CETAD

-Aile ve Çift Psikoterapi Eğitimi I. II. Modül ve süpervizyon-İlişki Psikoterapileri Enstitüsü

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

9. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
S.B.Ü. BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
SUAM

03.05.2018

TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU KARARI

İlgi : Asist. Dr. Özge YÜKSEL'in 25.04.2018 tarih ve 14799 sayılı dilekçesi

Hastanemizin Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Hastane Yönetici Başhekimi Doç. Dr. Murat ERKIRAN, Hastane Eğitim Koordinatörü Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU ve üyeler Doç. Dr. Bekir TUĞCU, Doç. Dr. Ayhan KÖKSAL ve Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'in katılımları ile 03.05.2018 tarihinde toplanmış;

Hastanemizin Psikiyatri Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi olarak görev ifa eden Asist. Dr. Özge YÜKSEL'in, Program Yöneticisi tarafından belirlenen Tez Danışmanı Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU eşliğinde yürütülecek olan "Bipolar Bozukluk Hastalarının Manik ve Depresif Dönemleri ile Ötimik Dönemdeki Serum Resolvin-D1 Düzeylerinin Karşılaştırılması" başlıklı tez protokolü ve ekleri 3359 Sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun Ek 9. Maddesine, 06.06.2016 tarih ve 29744 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarına ait Sağlık Tesisleri ve Üniversitelere ait İlgili Birimlerin Birlikte Kullanımı ve İşbirliği Usul ve Esasları Hakkında Yönetmeliği'ne, 26.04.2014 tarih ve 28983 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'ne, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 13.02.2014 tarihli Eğitim Planlama Kurulunun (EPK) Görevlerine Dair Yönergeye dayanarak hazırlanmış olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Yönergesi'ne istinaden kurulumuzca 175 protokol no ile onaylanmıştır.

Ayrıca bilgileri ve ekleri verilen tez protokolü; gerekçesi, amaçları, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde, çalışmanın belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinin, sonuçlarının yayın yapılmasının Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Murat ERKIRAN
Başkan

Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU
Eğitim Koordinatörü

Doç. Dr. Bekir TUĞCU
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
Üye

Doç. Dr. Ayhan KÖKSAL
Nöroloji Kliniği
Üye

Doç. Dr. Gül KARAÇETİN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Üye

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bipolar Bozukluk Hastalarının Manik ve Depresif Dönemleri İle Ötimik Dönemdeki Serum Resolvin-D1 Düzeylerinin Karşılaştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2018/245**

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.07.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	19.07.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	19.07.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	**11.876,16 tl Çalışma Bütçesi Çalışmacı Özge YÜKSEL ÖKSÜZ Tarafından Karşılanacaktır.**
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2018-14-**	**Tarih:06.08.2018**	
	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:	**Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Cengiz KIZILABDULLAH	Biyoloji	Diatest Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel
İmza:

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

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bipolar Bozukluk Hastalarının Manik ve Depresif Dönemleri İle Ötimik Dönemdeki Serum Resolvin-D1 Düzeylerinin Karşılaştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2018/245**

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
	AÇIK ADRESİ:	**Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul**
	TELEFON	**(0212) 414 74 04**
	FAKS	**(0212) 414 74 04**
	E-POSTA	**Gulnur.yilmaz2@saglik.gov.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Prof.Dr.Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU , As.Dr.Özge YÜKSEL ÖKSÜZ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Ruh Sağlığı ve Hastalıkları**			
	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	**11.876,16 tl Çalışma Bütçesi Çalışmacı Özge YÜKSEL ÖKSÜZ Tarafından Karşılanacaktır.**			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	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	☐		
		Diğer ise belirtiniz: **Prospektif Klinik Çalışması**			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel
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

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

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

Oğlu (……/……) Kızı (……/…….)

2º 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		.....