



**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
ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ SERUM LİPOKSİN A4
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Betül KÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2023



**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
ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ SERUM LİPOKSİN A4
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Betül KÜRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat ERKİRAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve mesleğine gösterdiği özveri ile her zaman örnek aldığım, mesleki tecrübelerini ve kültürel birikimini bizlerle cömertçe paylaşan, hastalara yaklaşımından çok şey öğrendiğim, psikanalitik psikoterapiye merakımı uyandıran değerli Başhekimimiz, klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Tez sürecinde üzerimden desteğini, bilgisini ve ilgisini esirgemeyen, çalışma disiplinini örnek aldığım, değerli Doç. Dr. İzgi ALNIAK'a,

9. Psikiyatri servisinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve her birinden çok şey öğrendiğim değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Başak MUTLUER, Uzm. Dr. Özlem Zekiye ÇETİNKAYA, Uzm. Dr. Kumru Ş. METERELLİYOZ, Uzm. Dr. Emine AYDIN, Uzm. Dr. Funda KEÇELİ, Uzm. Dr. Ünal ALTINOK'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Şahap Nurettin ERKOÇ, Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Prof. Dr. E. Cüneyt EVREN, Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM, Prof. Dr. Ayhan KÖKSAL, Uz. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK, Prof. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, bana çalışma ortamının yanı sıra bir aile ortamı da sunan 9. Psikiyatri biriminin asistan hekimleri Dr. Nagehan, Dr. Erengül, Dr. Ecem, Dr. Serhat, Dr. Feride Betül, Dr. Semir, Dr. Tuğçe, Dr. Elif K., Dr. Nur, Dr. Yunus, Dr. Beyza, Dr. Hüseyin, Dr. Emre, Dr. Gülşah, Dr. İmge, Dr. Doğuş, Dr. Balahun, Dr. Elif S., Dr. Muhittin'e ve başta emektar sekreterimiz Tuğba KARA olmak üzere 9. Psikiyatri servisinin yardımsever, özveriyle çalışan tüm hemşire ve personeline,

Sağladıkları sevgi dolu, sıcacık çalışma ortamı için 2. Psikiyatri, 2. Nöroloji ve Bakırköy TRSM ekibine,

Sevgi ve ilgisi ile her daim yanımda olan, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan annem Kader SAYAN'a, varlığından güç aldığım ağabeyim Mustafa SAYAN'a, yanımda olup bu günlerimi görmesini çok istediğim, çok özlediğim rahmetli babam Bülent SAYAN'a,

Beni her yönüyle tamamlayan, desteğini, sevgisini her an hissettiğim yol arkadaşım, eşim Bilal KÜRK'e,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, dünyamı renklendirip güzelleştiren, sonsuz sevgiyi tatmamı sağlayan muzip ruhlu, masum oğlum Metehan'a,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarım,

Sonsuz teşekkürler...

*Dr. Betül KÜRK
İstanbul, 2023*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK.....	5
2.1.1. Bipolar Bozukluk Tanı ve Sınıflandırma.....	5
2.1.2. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi	6
2.1.3. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi	6
2.2. İNFLAMASYON	11
2.2.1. Akut İnflamasyon	11
2.2.2. Kronik İnflamasyon	13
2.2.3. Nöroinflamasyon	13
2.3. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON.....	15
2.4. LİPOKSİN A4 VE İNFLAMASYON	18
3. GEREÇ YÖNTEM	22
3.1. ÖRNEKLEM.....	22
3.2. YÖNTEM.....	22
3.2.1. İşlem.....	22
3.2.2. Araştırmaya Alınma Kriterleri:.....	24

3.2.3. Araştırmadan Dışlama Kriterleri:	25
3.3. GEREÇLER	26
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	26
3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	26
3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDÖ)	26
3.3.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)	27
3.3.5. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ-FAST)	27
3.3.6. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS).....	27
3.3.7. Lipoksin A4'ün Çalışılması ve Hesaplanması.....	28
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER	30
4.2. KLİNİK VERİLER	31
4.3. GRUPLARIN ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	37
4.4. GRUPLARIN LABORATUAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	38
4.4.1. Lipoksin A4 (LXA4) Değerlerinin Karşılaştırılması.....	38
4.4.2. Gruplar Arası İnflamatuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	40
4.4.3. Gruplar Arası Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	42
4.5. KORELASYON ANALİZLERİ	45
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER.....	83
EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU	83
EK-2: SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU	85
EK-3: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	88

EK-4: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	90
EK-5: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	91
EK-6: KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	92
EK-7: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ.....	93



KISALTMALAR DİZİNİ

AA: Araşidonik Asit

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

ATLA4: ATL 15-epi-lipoksin A4

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

BPB: Bipolar Bozukluk

BKI: Beden-Kitle İndeksi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

COX: Siklooksijenaz

CRP: C Reaktif Protein

Dd: Duygudurum dengeleyici

DHA: Doksohekszonik Asit

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EPA: Eikosapentonik Asit

GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)

HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği

HETE: Hidroksi-eikosatetraenoik asid

HPA: Hipotalamik-Pituiter-Adrenal Aks

HPETE: Hidroperoksi-eikosatetraenoik asid

5-HT: Serotonin

IFN- γ : İnterferon Gama

IL: İnterlökin

IL-Ra: İnterlökin reseptör agonisti

KBZ: Karbamazepin

KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

LAM: Lamotrijin

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

Li: Lityum

LOX: Lipoksijenaz

LT: Lökotrien

LXA4: Lipoksin A4

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein 1
MMP-9: Matriks Metalloproteinaz-9
MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NFκB: Nükleer Faktör Kappa B
Nrf-2: Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor 2
PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PPAR γ: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi (Polyunsaturated Fatty Acid)
RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
RvD1: Resolvin D1
SPM: Özelleşmiş ön-çözücü araçları
TGF-β: Transforming growth factor beta
Th1: T helper 1 (Yardımcı T Hücresi)
TIMP1: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü 1
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TNFR1: Tümör Nekrozis Faktör 1 Reseptörü
VPA: Valproik Asit
YKL-40: Chitinase-3-Like Protein 1
YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Merkezi sinir sisteminde mikrogliyal aktivasyon ve M1/M2 dengesi	15
Şekil 2. Prorezolüsyon lipid mediatörlerinin üretimine aracılık eden ana biyokimyasal yolların şematik gösterimi.....	20
Şekil 3. Lipoksin A4 değerlerine ait kutu grafiği	39



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara göre sosyodemografik verilerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 2. Gruplar arası BKİ karşılaştırması	31
Tablo 3. Grupların sigara kullanımlarının karşılaştırması.....	32
Tablo 4. Bipolar bozukluk hastalarının hastalık ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması	34
Tablo 5. Ötimik hastaların almakta olduğu ilaç tedavileri	36
Tablo 6. Gruplara göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	37
Tablo 7. Ötimik grupta geçirilmiş toplam atak sayısına, tedavi uyumuna ve Dd ilaç kullanımına göre MoCA test puanlarının karşılaştırılması	38
Tablo 8. Gruplara göre lipoksin A4 değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 9. Gruplara göre inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması	42
Tablo 10. Gruplara göre metabolik parametrelerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 11. LXA4 düzeylerinin klinik veriler ile korelasyonu	45
Tablo 12. LXA4 düzeylerinin ölçek puanları ile korelasyonu	46
Tablo 13. LXA4 düzeylerinin inflamatuvar parametreler ile korelasyonu	46
Tablo 14. LXA4 düzeylerinin gruplar arasında inflamatuvar parametreler ile korelasyonu	47
Tablo 15. LXA4 düzeylerinin metabolik parametreler ile korelasyonu.....	48
Tablo 16. LXA4 düzeylerinin gruplar arasında metabolik parametreler ile korelasyonu	48

ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARININ MANİK VE ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ SERUM LİPOKSİN A4 DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Son yıllarda bipolar bozukluk (BPB) etiyolojisinde inflamatuvar süreçlerin rolüne ait veriler giderek artmakta olup; akut duygudurum dönemlerinin inflamatuvar parametrelerdeki değişim ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Lipoksin A4 (LXA4) gibi çoklu doymamış yağ asitleri ise; sinir sisteminde bolca bulunmakta, sinaptogenezisi ve nörogenezisi desteklemekte, nöronu apoptozisten ve nöroinflamasyondan korumaktadır. Bu nedenle LXA4'ün BPB etiyolojisinde rolü olabileceği fikrinden hareketle, bu çalışmada; BPB tanısı almış, manik ve ötimik dönemlerdeki hastaların serum LXA4 düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ve BPB'de bilişsel işlevler, genel işlevsellik ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2023 ile Mart 2023 tarihleri arasında hastanemiz psikiyatri kliniklerinde yatırılarak tedavi gören DSM-5 tanı ölçütlerine göre BPB I tanısı almış ve mani atağı döneminde olan 46 erkek hasta ile psikiyatri polikliniklerinde ayaktan tedavi gören, BPB I tanısı almış ve ötimik dönemde olan 48 erkek hasta rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya alınmıştır. Psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden cinsiyet, yaş ve sigara içimi eşleştirilmiş 40 gönüllü kişi çalışmaya kontrol grubu olarak dâhil edilmiştir. Hastalara YMDÖ, HDÖ, PANSS, MoCA ve KİDÖ ölçekleri; sağlıklı gönüllülere MoCA ölçeği uygulanmıştır. Tüm katılımcıların boy ve kilo ölçümleri yapılmış; tam kan sayımı, lipid profili, açlık kan şekeri, sedimentasyon ve CRP tetkikleri yapılmıştır. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun serum LXA4 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Araştırmamızda serum LXA4 konsantrasyonları açısından en yüksek grup mani dönemi, sonra ötimik dönemdeki hastalar olup; en düşük konsantrasyon sağlıklı kontrol grubunda tespit edilmiştir. Ötimik grup ile mani ($p=0,082$) ve kontrol grubu ($p=0,185$) arasında anlamlı bir fark gözlenmezken; serum LXA4 düzeyleri manik dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı

düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,014$). İnflamatuvar belirteçler olarak değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden lökosit ve nötrofil değerleri, hem mani (*sırasıyla* $p=0,007$, $p=0,006$) hem de ötimik grupta kontrol grubuna göre (*sırasıyla* $p=0,027$, $p=0,044$) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ek olarak akut faz reaktanı olan CRP düzeyleri de, mani grubunda, hem ötimik hasta grubuna ($p=0,013$), hem de kontrol grubuna ($p<0,001$) göre anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiş olup; LXA4 düzeyleri ile CRP değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,023$). Çalışmamızda LXA4 seviyeleri ile bilişsel işlevler ve genel işlevsellik düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Nöroprotektif ve anti-inflamatuvar etkileri olduğu bilinen LXA4'ün mani dönemindeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek düzeyde saptanması; BPB'de özellikle de mani döneminde arttığı düşünülen pro-inflamatuvar moleküllere reaktif olarak LXA4'ün yükselerek inflamasyonun çözülmesine aracılık ettiğini düşündürmektedir. Mani atağı dönemindeki bu yüksek LXA4 düzeylerinin mani atağına özgü bir biyobelirteç (trait marker) olabileceğini düşündürmektedir. Ancak LXA4'ün BPB ile ilişkili inflamasyonun etiyolojisindeki rolünü anlamak için, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, Lipoksin A4, Nöroinflamasyon, Bilişsel İşlevler, İşlevsellik

ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM LIPOXIN A4 LEVELS BETWEEN MANIC AND EUTHYMIC BIPOLAR DISORDER PATIENTS AND HEALTHY CONTROLS

Background and aim: In recent years, data on the role of inflammatory processes in the etiology of bipolar disorder (BPD) have been increasing. It has been reported that acute mood episodes may be associated with changes in inflammatory parameters. Polyunsaturated fatty acids, such as Lipoxin A4 (LXA4), are abundant in the nervous system, support synaptogenesis and neurogenesis, and protect neurons from apoptosis and neuroinflammation. Therefore, considering the possible role of LXA4 in the etiology of BPD, we aimed to compare serum LXA4 levels between manic and euthymic bipolar disorder patients and healthy controls and to investigate its relationship with cognitive functions, general functionality, and inflammation markers in BPD.

Method: Forty-six randomly selected male patients with a diagnosis of BPD I manic episodes, hospitalized in tertiary psychiatric clinics, and randomly selected forty-eight male euthymic BPD I outpatients were included as a case group in the study between January and March 2023. The diagnoses were confirmed according to the DSM-5. Forty healthy individuals with no history of a psychiatric disorder, matched for gender, age, and smoking status, were included in the study as a healthy control group. YMRS, HDS, PANSS, MoCA, and FAST scales were applied to the patient group, and the MoCA scale was used in the control group. We measured the body-mass indexes of the study sample. Complete blood count, lipid profile, fasting blood glucose, sedimentation, and CRP tests were performed. Serum LXA4 levels of the groups were measured.

Results: The serum LXA4 concentrations were the highest in manic patients, followed by the euthymic patients and healthy controls, respectively. A statistically significant difference was observed in group comparisons between manic patients and healthy controls ($p=0.014$). The leukocyte and neutrophil counts, evaluated as inflammatory

markers, were statistically significantly higher in both manic ($p=0.007$ and $p=0.006$, respectively) and euthymic groups ($p=0.027$ and $p=0.044$, respectively) than in the control group. In addition, CRP levels, evaluated as an acute phase reactant, were significantly higher in the mania group than in the euthymic ($p=0.013$), and control groups ($p<0.001$). LXA4 levels were positively correlated to the CRP counts ($p=0.023$). No significant correlation was found between LXA4 levels, cognitive functions, and general functionality.

Conclusion: Considering its neuroprotective and anti-inflammatory properties, our finding of significantly higher levels of LXA4 in the manic patients than in the control group suggests that LXA4, which is reactive to pro-inflammatory molecules that are thought to increase in BPD, mediates the resolution of inflammation. In addition, the higher levels of LXA4 during manic episodes may be suggestive of a "trait marker" specific to the manic episode. However, prospective studies with larger patient groups are needed to understand the role of LXA4 in the etiology of BPD-related inflammation.

Keywords: Bipolar disorder, Lipoxin A4, Neuroinflammation, Cognitive Functions, Functionality

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BPB), yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden, hemen her alanda işlev kaybına ve yeti yitimine neden olan, tekrarlayan mani ve depresyon ataklarıyla karakterize kronik bir psikiyatrik bozukluktur. BPB'nin yaşam boyu prevalansı ile ilgili BPB I ve II'yi kapsayan güncel çalışmalar %5'e varan oranlar bildirmektedir (1). Hastalığın başlangıç yaşı 20 yaş civarındadır ve cinsiyetler arası dağılımında farklılık görülmemektedir (2). Bu alanda bir çok çalışma yapılmasına karşın BPB patofizyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır (3).

Hastalık etiyojisine yönelik araştırmalar; genetik çalışmaları, monoamin sistemlerini, ikincil haberci sistemleri ve hücre içi kaskadları, oksidasyon mekanizması ve ürünlerini ve inflamasyon teorisini içermektedir (4). MSS'de pro-inflamatuar sitokinlerdeki artışın serotonin ve dopamin taşıyıcı proteinlerinin ekspresyonunda yükselmeye ve bozulmuş monoamin sinyal iletimine neden olduğu bilinmektedir (5,6). Yapılan araştırmalarda; immünglobulin, kompleman proteinleri, C reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri (7) ve sitokin profillerindeki (8) değişimler ile akut duygudurum dönemlerinin ilişkili olduğu bildirilmektedir (9). BPB tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, mani döneminde olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek interlökin-2 (IL-2), IL-4 ve IL-6 düzeyleri bulunmuş; depresif dönemde olan BPB tanılı hastalarda ise yalnızca pro-inflamatuar sitokin olan IL-6'nın arttığı tespit edilmiştir (10). Bazı çalışmalarda; sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, bipolar hastalarda mani ve depresyon dönemlerinde belirgin yüksek tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeyleri ile artmış yardımcı T hücresi 1 (Th1) aktivitesi sebebiyle pro-inflamatuar sitokin artışı gösterilmiştir (11). Bunlarla beraber BPB hastalarında atak döneminin tedavisi ile ötimik duruma geçişin, periferik inflammatuar belirteçlerin düzeylerini düşürdüğüne işaret eden çalışmalar mevcuttur (12).

BPB ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda inflammatuar belirteçlerin seviyelerindeki değişikliklerin hastalık seyrine, belirti şiddetine, bilişsel belirtilere ve tedavi yanıtına olan etkilerine de yer verilmiştir (13,14). Örneğin; yüksek CRP düzeylerinin BPB'de bilişsel performansla ters orantılı, mani belirti şiddeti ile doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15,16). İntihar girişimi olan

bir grup BPB tanılı hastada yapılan bir çalışmada, beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış IL-6 seviyeleri ile beraber azalmış monoamin aktivitesi gösterilmiştir. Bu durumun aynı zamanda depresif belirti şiddeti ile ilgili de yordayıcı olduğu bildirilmiştir (17). Literatürde antidepresanlara karşı tedavi direncinin özellikle yüksek IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunan araştırmalar mevcuttur (18,19). Kapczinski ve arkadaşlarının biyobelirteçlerden yararlanarak BPB evrelemesi için oluşturdukları modelde artmış TNF- α düzeyleri; hastalık seyrinde ciddi bozulma, devam eden subsendromal belirtiler, hastalık atakları arasında kısalmış ötimi süresi ve tedaviye direncin işareti olarak kabul edilmiştir (20). Rolstad ve arkadaşları BPB'de inflamatuvar bir belirteç olan YKL-40 (chitinase-3-like protein 1)'in BOS'taki seviyelerinin bilişsel bozulma ile ilişkisini bulmuştur (21). Başka çalışmalar da BPB'de bilişsel işlevlerin TNF- α 'nın yol açtığı değişikliklerden etkilendiğini göstermektedir (22).

Duygudurum bozuklukları ve inflamasyon arasındaki ilişkide, son yıllarda inflamasyonun çözülme (rezolüsyon) fazına da dikkat çeken araştırmalar çoğalmaktadır (23). Giderek artan sayıda kanıt, inflamasyonun konağın yaralanmaya verdiği yanıtları azaltmasına ve inflamatuvar sürecin aktif çözülmesine yol açan endojen olarak üretilen lipidler tarafından modüle edilebileceğini göstermektedir (24). Bu prorezolüsyon lipid grubu araçlardan lipoksin, resolvin, protektin ve maresin gibi çoklu doymamış yağ asidi metabolitleri; inflamasyonun etkin ve zamanında çözülmesine katkıda bulunarak güçlü bir nöroprotektif olarak görev yaparlar (25).

Lipoksinler (LXA4 ve LXB4), bir omega-6 çoklu doymamış yağ asidi (ω -6 PUFA) olan linoleik asitten üretilen araşidonik asidin (AA) sıralı lipoksijenaz (LOX) enzim aktiviteleri sonucu oluşan metabolitleridir. Yaralanma bölgesinde bir kez oluşuktan sonra, LX'ler nötrofil alımını baskılar, apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından fagositozunu artırır ve pro-inflamatuvar mediyatörler üretmeyen lojistik olmayan tipte monosit/makrofajların birikimini uyarır (24).

Yapılan çalışmalar, LX'lerin inflamasyonun çözülme fazı ve nöroproteksiyondaki rolünün altını çizmektedir. İskemik inme sonrası merkezi LXA4 tedavisinin nöroprotektif etkilerine odaklanılan bir çalışmada, sıçanların geçici orta serebral arter oklüzyonundan hemen sonra LXA4 analogu ile tedavisinin serebral enfarktüs hacmini, nötrofil infiltrasyonunu ve nöronal apoptozu azalttığı bulunmuştur

(26). Bununla birlikte, diğer inme çalışmaları LXA4'ün, peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör (PPAR) γ aktivasyonunu (27), antioksidan bir enzim olan hem oksijenaz-1'i ve glutatyon üretimini (28) upregüle ettiğini de göstermiştir. Yine yakın tarihli bir çalışmada, genetik tabanlı oluşturulmuş bir sıçan Alzheimer modelinde günde iki kez ATL 15-epi-lipoksin A4 (ATLA4) ile uzun süreli tedavinin, TNF- α , IL-1 β , interferon- γ , IL-6, GM-CSF (Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör), RANTES ve MMP-9 (Matriks Metalloproteinaz-9) gibi pro-inflamatuar mediyatörlerin beyinde üretimini azalttığı, anti-inflamatuar sitokinler olan IL-10 ve TGF- β 'nın beyin seviyelerini arttırdığı, nonlojistik mikrogial hücrelerin birikimini uyardığı ve MSS' de amiloid β klirensini arttırdığı gösterilmiştir (29).

Literatüre baktığımızda; LXA4 eylemlerinin bilişsel işlevleri destekleyebileceğini gösteren çok sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz (30). Bir çalışmada; LXA4 sentezine aracılık eden enzim olan 5-lipoksijenazın (5-LOX) genetik baskılanmasının farelerde öğrenme bozukluğunu arttırdığı, eksojen LXA4'ün uygulanmasının ise; farelerde inflammatuar sitokin üretimini ve hafıza kaybını azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada başlangıçta daha kötü klinik demans derecesine sahip bireylerin BOS'ta daha düşük LXA4 seviyelerine sahip olduğu ve BOS LXA4 konsantrasyonları ile mini-mental test puanları arasında pozitif korelasyon varlığı tespit edilmiştir (31). Bir başka çalışmada; LXA4 metil ester uygulamalarının kronik serebral hipoperfüzyonun neden olduğu bilişsel bozulma üzerinde koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır (32).

Kronik nöroinflamasyon sürecini başlatan hücreler olan mikrogialar, istirahat durumundaki hallerinden M1 ve M2 olarak adlandırılan iki forma dönüşebilirler. M2 mikrogialar, IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin ve beraberinde LXA4 ve resolvin D1 (RvD1) gibi lipid mediyatörlerin salınımıyla M1 mikrogial inflamasyonu baskılar. Bu düzenleme sebebiyle; mikrogiaların M1/M2 fenotiplerinin gerek psikiyatrik hastalıkların gerekse diğer nöroinflamasyonla ilişkili hastalıkların tekrarlayan atak ve iyileşme dönemleri ile seyretmesine neden olduğu düşünülmektedir (33). Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LXA4'ün iskemik inmeden sonra mikrogia polarizasyonunu, Notch sinyal yolu aracılığıyla M1'den M2 fenotipine kaydırarak düzenleyebildiği gösterilmiştir (34).

2020’de Kök ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; LX gibi inflamasyonun çözülme fazında görevli bir çoklu doymamış yağ asidi metaboliti olan RvD1’in BPB’de inflamatuvar süreçteki yerini araştırmıştır. BPB hastalarının mani ve depresyon dönemlerindeki serum RvD1 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerlerde saptanmıştır. Takipte maniden remisyona geçişte RvD1’in anlamlı olarak düştüğü ancak depresyondan remisyona geçişte düşüşün istatikselsel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Depresyon ve mani dönemleri sırasında, anti-inflamatuvar bir lipid mediyatör olan RvD1’in pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar dengesizliğe yanıt olarak artan “gecikmiş bir çözücü” olarak işlev görebileceği belirtilmiştir (35). Yapılan  alışmalarda RvD1’in esas anti-inflamatuvar etkilerinin, LXA4 ile ortak olarak LXA4 reseptör/formil peptid reseptör 2 (ALX/FPR2) reseptörü üzerinden olduğu bildirilmektedir (36).

Özetle, BPB patofizyolojisinde inflamasyon süreçlerinin rolünün araştırıldığı çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmakla beraber, inflamasyonun çözülme fazında aktif rol alan LXA4 ve BPB ilişkisini inceleyen çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Halihazırda bu alanla ilgili literatürdeki araştırmaların sonuçlarından hareketle, nöroinflamasyon sürecinde rol oynadığı gösterilen LXA4’ n BPB hastalarındaki inflamatuvar süreçlerde de etkin rol oynayabileceği, LXA4 düzeylerinin BPB hastalarının atak dönemlerinde ve remisyon dönemlerinde farklılık gösterebileceği, nöroprotektif etkileri göz önünde bulundurulduğunda bilişsel işlevler ve hastalık seyri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla, bu çalışmada BPB tanısı almış bireylerde manik ve ötimik dönemlerdeki hastaların serum LXA4 düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ve LXA4 düzeylerinin, BPB’de bilişsel işlevler, genel işlevsellik ve inflamasyon belirteçleri (CRP, sedimentasyon, lökosit sayısı) ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk (BPB), yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden, tekrarlayan mani ve depresyon ataklarıyla karakterize kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Mani ve depresyon dönemlerinin dışında; bu iki dönemin belirtilerinin beraber gözlenebildiği karma dönemler ile psikotik bulguların gözlenmediği, maniye göre daha ılımlı klinik bulguların görüldüğü hipomani dönemleri de görülebilmektedir. Hastalık bazı kişilerde rezidü belirtilerle seyredebilir ve gerek toplumsal, gerekse mesleki işlevsellikte ciddi bozulmalara sebep olabilir (37).

2.1.1. Bipolar Bozukluk Tanı ve Sınıflandırma

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

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

Bipolar I Bozukluğu tanısı koyabilmek için, en az bir kez mani tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir, mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör 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 majör depresyon dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekmektedir (38).

2.1.2. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

BPB'nin yaşam boyu prevalansı ile ilgili BPB I ve II'yi kapsayan güncel çalışmalar %5'e varan oranlar bildirmektedir (1). Hastalığın başlangıç yaşı yaklaşık 20 yaş civarındadır (2). 18 yaşın altında erken başlangıçlı ve 40-50'li yaşlardan sonra başlayan geç başlangıçlı olgular da görülebilmektedir (39). BPB I için cinsiyet farkı olmamakla birlikte BPB II kadınlarda daha sık görülmektedir (40). Ailesinde BPB tanısı olan kişilerde hastalık görülme riski 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 %1-5'tir (41). Erkek cinsiyette mani, kadın cinsiyette depresif dönemler daha yaygın olarak görülmektedir. Kadınların manik ataklarında karma özellikler daha sık görülmekte; mevsimsellik ve hızlı döngülülük gibi özelliklere daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır (37).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca BPB'nin dünyadaki morbiditenin en sık görülen 6. nedeni olduğu bildirilmiştir. Ayrıca BPB tanılı hastaların yaşam sürelerinin 9,2 yıl azaldığı ve bu hastaların yaklaşık 1/5'inin ölüm nedeninin hastalığa bağlı yeti yitimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (42). BPB tanılı hastaların %25-50'sinin yaşamlarında en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve hastaların yaklaşık %15'inin intihar sonucu öldüğü bilinmektedir (41).

2.1.3. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

Bu alanda bir çok çalışma yapılmasına karşın BPB patofizyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır (3). Yapılan çalışmalar ışığında etiyolojisinde rol oynadığı söylenen başlıca faktörler şunlardır (43).

a) Kalıtım

BPB, birden fazla geni etkileyen ve multifaktöryel bir kalıtım ile genetik geçiş gösteren bir bozukluktur. BPB patofizyolojisinde genetik özelliklerin önemi, aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucunda ortaya çıkan verilerle ortaya konulmuştur (44). Hasta kişilerin birinci derece akrabalarında yaşam boyu BPB görülme riski %8,7 iken; unipolar bozukluk görülme riski %14,1 olarak bildirilmiştir. Birinci derece

akrabalarında BPB tanısı bulunan kişilerde hastalığın gelişme riskinin 10 kat, majör depresif bozukluğu (MDB) görülme riskinin de 3 kat arttığı saptanmıştır (45). İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizi eşlerinde eş hastalanma oranı %45-75 (46), çift yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %16-35 düzeyinde bulunmuştur (47).

Yapılan genetik araştırmalarda voltaj bağımlı kalsiyum kanal etkinliği ile ilişkili bazı genlerde (özellikle CACNA1C) meydana gelen değişimlerin, BPB patofizyolojisinde önemli olabileceği ortaya konulmuştur (48). Yine sinaptik plastisite, nörogenez, hafıza, öğrenme, biliş, duygudurum kontrolü vb. önemli süreçlerde rol oynayan BDNF'nin genetik polimorfizmi ile BPB arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (49,50). Bir diğer potansiyel genetik biyobelirteç de, BPB'de inflamatuvar süreçte rol oynayabileceği düşünülen majör siklik adenosin monofosfat (cAMP) metabolizması izoenzimlerinden olan Fosfodiesteraz-4B'dir (51).

BPB hastalarının tükürük DNA'larından alınan örneklerde kontrol grubuna kıyasla Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) promotöründe ve serotonin reseptörü Tip-2A Gen (HTR2A) T102C polimorfik bölgesinde hipometilasyon gözlemlenmiştir (52,53). BPB hastalarında yapılan postmortem analizlerde de; özellikle anterior singulat girus ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerinde nörotransmitter, nöroplastisite ve hormon reseptörü kodlama ile ilişkili genlerde gen ekspresyonunda down-regülasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (54).

b) Nörotransmitter Değişiklikleri

Biyojenik amin hipotezi; özellikle katekolaminler (noradrenalin ve dopamin) ve serotonin (5-HT) gibi biyojenik aminlerin fizyolojisinde ve metabolizmasındaki anormalliklerin, BPB ve MDB'nin patofizyolojisinde rol oynadığını öne sürmektedir (37).

i. Serotonerjik Sistem:

Serotonerjik sistem; uyku, iştah, metabolizma, beden ısısı ve libidonun düzenlenmesinde rol oynamakta ve yoğun olarak dorsal rafe çekirdeğinde yer almaktadır. Temel olarak beyinde baskılayıcı ve hızlandırıcı etkilerinin yanı sıra dopamin ve noradrenalin ile bağlantılı olarak amaca yönelik davranışları başlatır ve düzenler (4). BPB'de BOS incelemelerinde, 5-HT'nin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

sonucunda, hem depresyon hem de mani döneminin azalmış 5-HT fonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (4). Ayrıca serotonin öncülü olan L-triptofanın yüksek dozlarda mani oluşturmaları, triptofan eksikliğinin ise depresif bozukluk öyküsü olan hastalarda depresif belirtiler ortaya çıkarması, serotoninin BPB etiyolojisinde önemli kılmaktadır (41).

ii. Noradrenerjik Sistem:

Noradrenerjik hücrelerin gövdeleri MSS'de lokus serulusta yer almaktadır. Noradrenalin, kortikal ve limbik uyarının başlamasında ve sürdürülmesinde görev alır; amaca yönelme ve ödül arama davranışında artışa sebep olur (4). Duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde noradrenalinin önemi yeni nesil noradrenerjik etkisi de bulunan antidepresanların kullanımı ile daha çok önem kazanmıştır. Duygudurum bozukluğu olan hastalardan alınan BOS örneklerinde; noradrenalin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) konsantrasyonlarındaki yükseklik, akut mani veya depresyonun atipik belirtileri ile ilişkilendirilmiştir (55). Ayrıca sinapslarda asetilkolin salınmasında yetersizlik tespit edilmesinin; mani etiyolojisinde önemli bir faktör olabileceği ve bu durumun özellikle noradrenalin/asetilkolin oranındaki dengesizlik sonucu olduğu ileri sürülmektedir (56). Noradrenerjik sistem substantia nigra üzerinden dopaminerjik aktiviteyi baskılamaktadır ve antidepresan kullanımı sonrası gelişen manik kayma bu baskılayıcı sistem ile açıklanabilmektedir. Manide var olan aşırı hareketlilikten dopaminin, öforiden ise noradrenalinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (57,58).

iii. Dopaminerjik Sistem:

Beyinde dört temel dopaminerjik yolak bilinmektedir. Bunlar:

- 1-Mezo-limbik yolak
- 2-Mezo-kortikal yolak
- 3-Nigro-striyatal yolak
- 4-Tubero-infundibuler yolak

Mezolimik yolak duygu dışı vurumunda, zevk alma ve öğrenmede rol oynarken, mezokortikal yolak ise; isteklendirme, yoğunlaşma ve amaca yönelik, karmaşık yüksek bilişsel işlemlerin başlatılmasının düzenlenmesine yardım etmektedir (4). Duygudurum bozukluklarında dopaminerjik aktivasyondaki artış, manik ve psikotik belirtilerle ilişkili bulunurken; depresyonda mezolimik dopamin

yolağında fonksiyon bozukluğu olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün aktivasyonunda azalma olabileceği bildirilmektedir (59). Rezerpin gibi dopamin miktarını azaltan ilaçlar (60,61) ve Parkinson gibi dopamin miktarını azaltan hastalıklarda (62), dopaminin depresyonla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bunun tersi olarak amfetamin gibi dopamin miktarını arttıran ilaçlar ise depresyon belirtilerini azaltmaktadır (63).

c) Nöroendokrin Düzenleme

Duygudurum bozukluklarıyla ilişkili ana nöroendokrin yollar stresle ilişkili cevaplarda görev alan adrenal, tiroid ve büyüme hormonu üzerindedir. Strese yanıt olarak hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPA) aksı tarafından salınan birincil hormon olan kortizol, çeşitli fizyolojik sistemlerin homeostazisini korumaya çalışır (64). Depresif bireylerle yapılan çalışmalar, erken dönemde travma öyküsünün HPA aks aktivitesinde artışa ve beraberinde serebral kortekste atrofi veya hacim azalması gibi yapısal değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir (57). BPB’de bazal kortizol düzeyinin ötimik hastalarda yüksek saptanması, diurnal ritimde bozulma, deksametazon supresyon testine yetersiz yanıt, HPA aksı bozukluğunun bir sonucudur (65,66). Tiroid hormon değerlerindeki değişikliklerin BPB patofizyolojisinde rolü olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. BPB’ye en fazla eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğu subklinik hipotiroidizmdir ve kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu bilinmektedir (67). BPB hastalarında TRH’ye TSH yanıtı artmakta, hipertiroidi durumunda duygudurumda yükselme ve hipotiroidi durumun da ise; duygudurumda çökme tablosu görülmektedir (46).

d) İkincil Haberciler Hipotezi

MSS’deki 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 enzimle etkileşime girerek, cAMP, siklik guanozin monofosfat (cGMP) ve fosfotidil inositol gibi ikincil habercilerin oluşumunu düzenlerler. Yapılan çalışmalarda BPB’de hem cAMP sinyal yollarında negatif regülatör olarak davranan moleküllerin transkripsiyon seviyelerinin, hem de G protein bağlı reseptörlerin gen

ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (68). BPB tedavisinde kullanılan lityumun klinik etkilerinde mediyatör olduğu düşünülen fosfatidil inositol sistemi aynı zamanda serotonerjik, adrenerjik, dopaminerjik ve kolinerjik nörotransmitterlerin alt tipleri ile de bağlantılar içermektedir (69). Ayrıca tedavide kullanılan valproik asidin de fosfatidil inositol sinyal yolağı üzerinden etkilerinin olduğu gösterilmiştir (70).

e) İyon Sistemleri

BPB manik dönemde, hücre içi sodyumun azalmış, potasyum ve su tutulumunun artmış olduğu saptanmıştır. Depresif dönemde ise tam tersi bir durum söz konusu olmaktadır. BPB tedavisinde duygudurum düzenleyici olarak kullanılan antiepileptik ilaçların, sodyum kanallarını inhibe ederek etki göstermesi ve kalsiyum kanal blokerlerinin duygudurum düzenleyici etkilerinin gösterilmesi, bu iyon sistemlerinin hastalık etiyolojisindeki rollerini ortaya koymaktadır (71).

f) Yapısal ve İşlevsel Beyin Görüntüleme

Nörogörüntüleme alanında 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 (72); bu durumun sözel bellek performansında düşüklük ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (73). Bazı çalışmalarda depresyonda da amigdala, hipokampus, parahipokampal girus gibi limbik bölgelerde metabolizma artışı gösterilmiş olup, bu durumun tedaviye dirençli ve hızlı döngülü BPB depresif atak hastalarına özgü olduğu düşünülmektedir (74). Manik atak hastalarında yapılan görüntüleme çalışmaları daha kısıtlı olmakla birlikte, prefrontal korteks bölgelerinde hipometabolizma, limbik bölgelerde ise hipermetabolizma varlığı sıklıkla gösterilmiştir (75). Yine depresif dönemdeki hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında en sık görülen bulgu anterior beyin metabolizmasında azalmadır ve sıklıkla sol tarafta daha belirgindir, mani döneminde ise kıyaslama yapıldığında sağ hemisfer metabolizmasında azalma daha fazla görülmektedir (37).

2.2. İNFLAMASYON

İnflamasyon; organizmada enfeksiyon, fiziksel (sıcak-soğuk gibi), kimyasal ve diğer etmenlerin (immun cevap ve iskemi gibi) neden olduğu bir doku hasarına karşı hücrel ve humoral düzeyde oluşan güçlü bir fizyolojik cevaptır. Böyle bir cevabın amacı; hasara neden olan etkeni ve oluşan ürünlerini ortadan kaldırmak, bunları bulunduğu yerde sınırlı tutmak ve kontrol sağlandıktan sonra, hasarlanmış dokuların tamirini ve yenilenmesini sağlamaktır (76,77).

2.2.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon; dokunun hasarlanmasına karşı oluşan ani ve erken bir yanıtıdır; lökositlerin hasarlı bölgeye ulaşmasıyla başlar. Akut inflamasyon birkaç dakika ile birkaç gün içerisinde sonlanır; nispeten kısa sürelidir. Vasküler değişiklikler ve hücrel olaylar olmak üzere iki önemli komponenti vardır (78).

a) Vasküler Değişiklikler

1. Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler:

İnflamasyonda erken dönemde ısı artışı ve kızarıklığın oluşumuna neden olan, arteriollerin kısa süreli vazodilatasyonu ile karakterize değişikliklerdir. Ekstravasküler sıvıya protein kaçıışı nedeniyle dokuda eritrosit stazı meydana gelmekte ve endotel boyunca nötrofil marjinasyonu olmaktadır. Sonrasında nötrofiller emigrasyon ile intersitisyel dokuya göç etmektedirler (78).

2. Vasküler geçirgenlik artışı:

Artmış kan akımı ve vazodilatasyon ile artan intravasküler hidrostatik basıncı, kapillerden sıvı filtrasyonunu artırmaktadır. Bu sıvı başlangıçta transuda niteliğinde olup, zamanla değişip proteinden zengin bir sıvı olan eksuda niteliği alır. İntravasküler ozmotik basınç ile intersitisyel ozmotik basınç arasındaki farkın açılması intersitisyel ödeme sebep olur. Akut inflamasyonda endotel tabakasının geçirgenliği artar ve sitokin mediyatörler (TNF ve IL-1 vb.), endotelial hücre iskeletinin yapısının yeniden düzenlenmesini uyandır (78).

b) Hücresel Olaylar

- 1- Marginasyon ve yuvarlanma
- 2- Adezyon ve transmigrasyon
- 3- Kemotaksi ve aktivasyon:

Hem ekzojen hem de endojen maddeler, lökositlerin hasarlı bölgeye göç etmesi için kemotaktik ajan olarak görev yapmaktadırlar. Bunlar;

- a) Çözülebilir bakteriyel ürünler,
- b) Kompleman sistemin üyeleri,
- c) Araşidonik asit (AA) metabolizmasının lipooksijenaz yolu ürünleri;

özellikle

lökotrien B₄ (LTB₄) ve sitokinler (kemokin ailesi (IL8) vb.) (79).

- 4- Fagositoz ve degranülasyon

c) İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

Karaciğer tarafından sentezlenip plazmada bulunan veya inflamasyon bölgesindeki hücreler tarafından lokal olarak üretilen mediyatörler bulunmaktadır. Bunlar:

1- Vazoaktif aminler: Serotonin, histamin,

2- Plazma proteazları:

- Kininler: Kallikrein, Bradikinin,
- Kompleman sistemi: C3a, C5a, C5b-9
- Koagülasyon-fibrinolitik sistem: fibrin yıkım ürünleri ve fibrinopeptidler

3- Araşidonik asit metabolitleri:

Lipoksin ailesinin de ortaya çıkmasını sağlayan AA metabolitleri, inflamasyonda önemli bir konuma sahiptir. AA inflamatuvar uyarı veya C5a gibi mediyatörlerle fosfolipaz aktivasyonu ile membran fosfolipidlerinden oluşan çoklu doymamış yağ asitleridir. Açığa çıkan AA aşağıdaki 2 yoldan birini izlemektedir (79);

- Siklooksijenaz yolu (prostaglandinler, endoperoksitler, tromboksanlar)
- Lipooksijenaz yolu [lökotrienler, hidroksieikozatetraenoik asit (HETE), hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETE)]

4- Lökosit ürünleri: serbest oksijen radikalleri, lizozomal proteazlar

5- Trombosit Aktive Eden Faktör

6- Sitokinler (koloni stimüle edici faktörler, kemokinler, interlökinler...)

7- Büyüme faktörleri (79).

2.2.2. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu, inflamatuvar hücreler tarafından ortaya çıkarılan doku yıkımı, vasküler proliferasyon ile fibrozisi içeren onarım ile karakterize bir süreçtir. Viral veya dirençli mikrobiyal enfeksiyonlar (tüberküloz, çeşitli mantarlar vb.), toksik ajanlara uzun süre maruziyet, ateroskleroz ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda kronik inflamasyon görülmektedir (78).

2.2.3. Nöroinflamasyon

Periferik dokularda gelişen inflamasyon, sitokinler aracılığı ile MSS'ye iletilmekte ve bu sitokinler de MSS'de bulunan mikroglialar ile astrositleri aktive etmektedir. Mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, sitokin, kemokin, nitrik oksit (NO) ve kompleman proteinleri gibi inflamasyonla ilişkili molekülleri salgılamalarına sebep olmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda bu durum, beyine ya da kan-beyin bariyerine herhangi bir zarar vermeden temizlenebilmektedir. Ancak bu pro-inflamatuvar moleküllerin fazla miktarda ya da kronik biçimde sentezlenmesi, nörotoksisteye sebep olup; nöronların fonksiyon kaybetmesine hatta ölümüne yol açabilmektedir (80).

Sitokinler, kan beyin bariyerini geçemeyecek kadar büyük moleküllerdir. Sitokinlerin MSS'ye giriş yolları için çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bunlar:

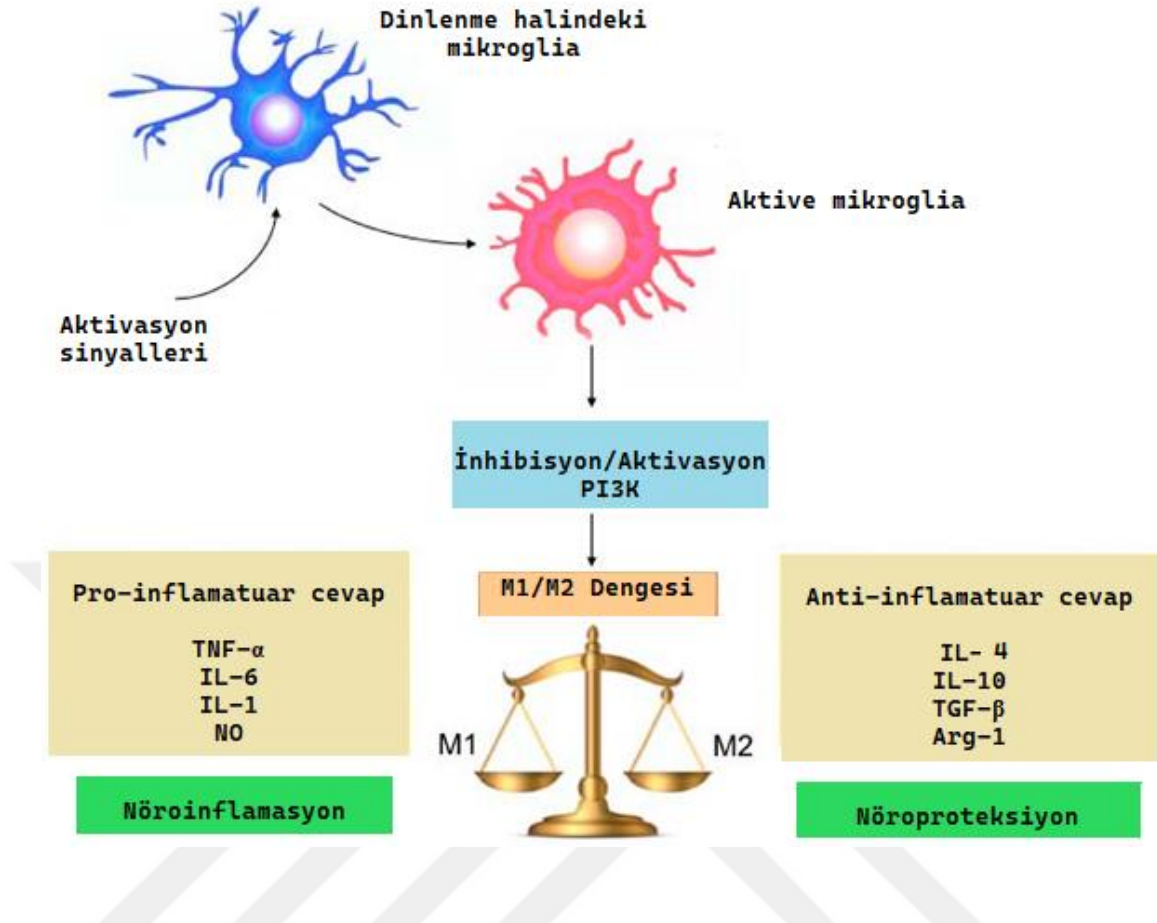
1. Sirkümvatriküler organlar gibi kan beyin bariyerinin olmadığı alanlardan
2. Endotelden salgılanan sitokin spesifik taşıyıcı moleküllerine bağlanarak
3. Sitokin sinyallerini beyin çeşitli çekirdeklerine ileten vagal afferent yolların aktivasyonu ile (81). Sitokinler bu üç yoldan bir ya da birkaçını kullanarak MSS'ye ulaşmakta ve nöroinflamasyonun başlamasına neden olmaktadır.

Sitokinler etkilerini nöroendokrin sistem, HPA aksı, nörotransmitter metabolizması, sinaptik plastisite ve hipokampal nörojenesis, duygudurum, motor aktivite, motivasyon, anksiyete ve alarm sistemini düzenleyen nöral döngüler

üzerinden göstermektedir (82,83). Yaşlanma ile birlikte oluşan beyin sitokinlerindeki artış, beynin immun uyarana duyarlılığını da artırmakta ve nörodejeneratif bozuklukların (Alzheimer Hastalığı gibi) gelişme riskini arttırmaktadır (84).

Nöroinflamasyon kapsamında, nöronlarla mikroglialar arasında iki yönlü ilişkinin söz konusu olduğu bilinmektedir. Nöronlar, mikrogliaların aktivasyonunu sinyaller yoluyla düzenleyerek ya mikrogliaların “izleme modunda” kalmasını sağlamakta; ya da mikrogliaları aktive ederek fagositozu başlatmaktadırlar. Uzun süre pro-inflamatuar sitokinlere maruz kalmış ya da yaşlanmış beyinde bu nöron-glia etkileşimi bozulmaktadır (84).

Nöroinflamasyonda anahtar rolü olan mikroglialar, yaralanma veya hastalığın patolojisiyle ilişkili olarak bazı morfolojik değişikliklere uğrar ve IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi pro-inflamatuar sitokinler, kemokinler, glutamat, NO, reaktif oksijen türleri gibi gliotransmitterler açığa çıkarılırlar. Böylece nöron-glia ilişkisinde bir dengesizlik meydana gelir. Ancak doku onarım süreci de yine mikroglialardan fenotipik bazı değişiklikler sonucu IL-4, IL-10, IL-13 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin salınmasıyla sağlanmaktadır (85) (Şekil 1). Nöroinflamasyonun söz konusu olduğu nörolojik hastalıklarda ortak olarak önemli olan faktör inflamatuvar maruziyetin geçici ya da kronik olup olmamasıdır. Geçici inflamatuvar yanıtlar organizma için yararlı iken; kronik inflamasyon maladaptiftir ve nöronal plastisiteyi ve beyindeki homeostatik dengeyi bozar (86).



Şekil 1. Merkezi sinir sisteminde mikroglial aktivasyon ve M1/M2 dengesi (87). PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz ; IL: interlökin ; TGF:Transforming growth factor ; NO: nitrik oksit ; TNF: tumor necrosis factor ; Arg-1: arginase 1

2.3. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON

Son yıllarda inflamasyon ve BPB ilişkisi ile ilgili araştırmalar giderek artmaktadır (10,88). Duygudurum bozukluklarında inflamasyonun rolü olduğuna dair hipotez ilk olarak 1990'ların başında ortaya çıkmıştır. Smith; koroner arter hastalığı, inme ve romatoid artrit gibi makrofaj aktivitesini arttıran hastalıklarda, depresif bozukluk insidansında da artış olduğunu klinik olarak gözlemlediğini belirterek, “depresyonun makrofaj teorisi”ni yayınlamış; depresyonun makrofajlar tarafından salgılanan sitokin artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (89). Günümüzde otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarına komorbid depresyon prevalansında ciddi derecede yüksek oranlar saptandığı bilinmektedir (90).

BPB’de görülen inflamatuvar ve immün değişiklikleri açıklamaya yönelik çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (91). Bu mekanizmalar:

1. BPB hastalarında hasarla ilişkili moleküler yapılar aracılı inflamasyon hipotezi: BPB hastalarında azalmış hücresel direnç ve artmış apoptozis ile ilgili belirteçler saptanmıştır. Apoptoza uğrayan hücrelerin ise immün yanıtı tetiklediği görülmüştür (91).

2. Mikroglial aktivasyon hipotezi: Mikroglialar beyin gelişimi, nöroplastisite ve inflamasyonda önemli rolü bulunan MSS’nin makrofajlarıdır. BPB hastalarının beyinlerinde, mikroglial aktivasyonun fazla olduğu ve sitokinler aracılığıyla inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (91).

3. HPA aksında işlev bozukluğu: BPB’de CRH’ye ACTH ve kortizol yanıtındaki düzensizliklerin pro-inflamatuvar sitokinlerin üretiminde bir dengesizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür (91).

4. Mikrobiyom ve bağırsak-beyin aksı: Yapılan son çalışmalarda BPB hastalarının bağırsak mikrobiyotası içeriğinde değişiklikler olabileceği ve bağırsaktan dolaşıma sızan bakteriyel translokasyona bağlı bir inflamatuvar yanıt gelişebileceği öne sürülmüştür. Bağırsaklar aracılığıyla tetiklenen bu inflamatuvar süreç, nöroinflamasyonun da bir tetikleyicisi olabilmektedir (91).

Bunların dışında yapılan bazı çalışmalar, BPB’de görülen inflamatuvar yanıt düzensizliklerine, çeşitli genetik ve epigenetik faktörlerin katkısı olduğunu göstermiştir (92).

İmmün sistem hücreleri ve mikroglialardan köken alan sitokinlerin, MSS üzerinde güçlü etkileri olduğu yönünde veriler gittikçe artmaktadır (93). BPB ile ilgili çalışmalar göz önüne alındığında farklı sonuçlar bulunmasına karşın genel anlamda manik ve depresif dönemin pro-inflamatuvar bir süreç olduğu görülmektedir (94,95). BPB’de ötimik dönemde pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte, bazı sitokinlerin ötimik dönemde bile sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (93,96). Yapılan bir araştırmada BPB’de mani döneminde; IL-6, TNF- α , sTNFR1, IL-Ra (reseptör agonisti) ve IL-4 miktarında artış olduğu gösterilmiştir (90). Kısıtlı sayıda yapılan çalışmada; kontrollere kıyasla BPB hastalarının BOS IL-1 β ve IL-8 seviyelerinde artış; IL-6 seviyesinde azalma tespit edildiği bildirilmiştir (97,98).

Brietzke ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, BPB mani dönemindeki hastalarda pro-inflamatuar sitokinler olan IL-2, IL-4 ve IL-6 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulmuştur. Depresif ataktaki hastalarda sadece IL-6'nın yükseldiği tespit edilmiştir. Remisyon ve kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-4 dışında, sitokin seviyeleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Duygudurum belirtilerinin IL-6 ve IL-2 ile pozitif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (10). Yapılan iki meta-analizde periferik kan TNF- α ve IL-4 düzeylerinin BPB hastalarında sağlıklı kontrollere göre yükselmiş olduğu saptanmıştır (12,99). Yine yapılan birçok çalışmada bipolar manik ve depresif ataklarda IL-6 (10) ve CRP ile diğer kemokinlerin (100,101) düzeylerinin yüksekliği de kanıtlanmıştır.

İnflamatuar sitokinler, beyinde mikrogial hücrelerin M1 ve M2 şekillerine transformasyonunu aktive eder, aktive mikrogial hücreler de reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri, sitokin ve kemokin üretimine neden olarak oluşmuş inflamasyonun etkisini genişletirler. Bu değişiklikler astrogliozisi tetikler ve glial indolamin 2,3 dioksijenaz enzimi sayesinde nörotoksik kinürenin metabolitleri ve kinolinik asit artışı ile sonuçlanır (5,102–104). Astrosit fonksiyonlarındaki bu değişim nöroproteksiyonun azalmasına ve inflamatuvar sitokinler ile glutamatın düzeyinin artışıyla sonuçlanır. Artmış olan glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri sayesinde BDNF sentezini baskılar ve proapoptotik kaskadın aktivasyonuna neden olur (105). Pro-inflamatuar sitokinlerdeki artış serotonin ve dopamin taşıyıcı proteinlerinin ekspresyonunda yükselmeye ve bozulmuş monoamin sinyal iletimine neden olur (5,6). İntihar girişimi olan bir grup BPB tanılı hastada yapılan bir çalışmada, artmış IL-6 seviyeleri ile beraber azalmış monoamin aktivitesi gösterilmiştir. Bu durumun aynı zamanda depresif belirti şiddeti ile ilgili de yordayıcı olduğu düşünülmektedir (17).

Normal fizyolojik koşullarda mikrogiallar; daha sık kullanılan sinir devrelerine daha fazla yer ve enerji sağlayabilmek amacıyla, kullanılmayan nöral devrelerin budanmasını sağlarlar (106). Ancak BPB'de aşırı aktive olmuş mikrogialların, prefrontal korteks, amigdala, hipokampus, insula ve anterior singulat korteks gibi duygudurum ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde önemli olan nöronal devrelerde anormal bir şekilde budanmaya neden olduğu düşünülmektedir (106,107). Aktive mikrogiallardan salınan sitokinler ise inflamasyonu ve mikrogia aktivasyonunu daha da arttırarak pozitif geribildirim döngüsüne neden olabilir. Mikrogliyaların aşırı

aktivasyonu; lokal oksidatif strese yol açan reaktif oksijen radikalleri üretimini artırarak, önemli nöral döngülerde dejenerasyona ve azalmış nöroplastisiteye neden oluyor olabilir (108).

BPB'nin depresif ve manik dönemlerinde hücrel immünite artışı da dikkati çekmektedir. BPB hastalarının kan dolaşımında monositer fagositer sistemin sistemik aktivasyonuna işaret eden monosit oranında (CD14+) artış saptanmaktadır (109). Monosit aktivasyonundaki artış hastaların çocuklarında da gösterilmektedir (110). T hücreleri ile ilişkili yapılan çeşitli araştırmalarda, aktive T hücre (CD4+, CD25+) ve B hücrelerinde artış saptanmış olup; sistem Th1 yönüne doğru ilerlemektedir (109,111).

BPB'de inflamatuvar süreçle ilgili olarak, kontrollere kıyasla bazı sitokin dışı moleküllerde de artış saptanmaktadır. Bunlar;

1. Çözünabilir IL-2 reseptörü (sIL-2R) (12,112)
2. Interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1 Ra) (12)
3. Endotel hücre aktivasyonunu gösteren belirteçler: osteoprotegrin, von Willebrand faktör, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) (113)
4. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler (114)
5. Oksidatif stres molekülleri (115)
6. Akut faz proteinleri: Özellikle CRP, BPB hastalarının orbitofrontal korteks hacmi ve bilişsel işlevleri ile negatif korele olan klinik pratikte kullanılabilen bir biyobelirteçtir (116).

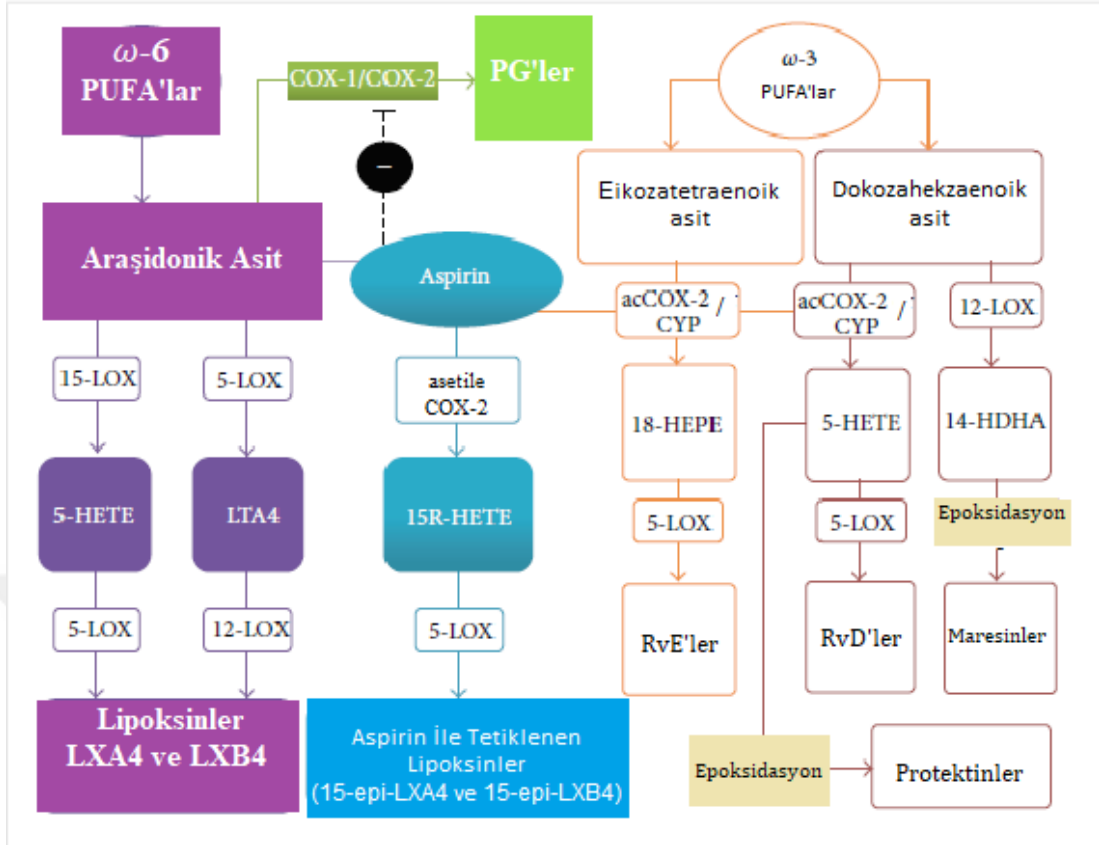
2.4. LİPOKSİN A4 VE İNFLAMASYON

Giderek artan sayıda kanıt, inflamasyonun konağın yaralanmaya verdiği yanıtları azaltmasına ve inflamatuvar sürecin aktif çözülmesine yol açan endojen olarak üretilen lipidler tarafından modüle edilebileceğini göstermektedir (24). Bu endojen proresolüsyon lipid mediyatörler inflamasyondan sonra homeostaziye dönmek için metabolik, hücrel ve doku olaylarını yönlendirerek inflamasyonu aktif olarak çözme potansiyeline sahiptir (117). Özellikle lipoksin A4 (LXA4), protektin D1 ve resolvin

D1 (RvD1) adlı mediyatörlerin; endotel hücreler ve makrofajlar üzerinden lokal inflamatuvar cevabı kontrol ettiği bildirilmektedir (118).

Bilinen tüm proresolusyon lipid mediyatörler siklooksijenaz enzimlerini içeren sıralı adımlarla çoklu doymamış yağ asitlerinden sentezlenir. LX'lerin sentezi için başlangıç noktası, linoleik asitten üretilen bir ω -6 çoklu doymamış yağ asidi olan AA iken; resolvinler ve protektinler, ω -3 çoklu doymamış yağ asitlerinden [eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)] kaynaklanan ürünlerdir (119).

LX'ler etkin anti-inflamatuvar ve immünregülatör özellikler taşıyan, biyoaktif lipid yapılı mediyatörlerdir. LXA4 ve LXB4 bu serinin ana bileşenleridir (120). Güçlü anti-inflamatuvar özellikleri olan LX'ler; enfeksiyon, travma ve inflamasyon stimuluslarına cevap olarak üretilmektedir (121). LX'ler hücre-hücre etkileşimleri esnasında, lipoksijenazların (LOX) katalizlediği reaksiyonlar sonucu üretilir. LX'in karbon 15 epimerleri olan 15-epi-LXA4 ve 15-epi-LXB4 ise aspirinin asetillemediği COX-2 ve 5-LOX enzimlerinin peş peşe katalizlediği reaksiyonlar sonucu üretilir (122) (Şekil 2).



Şekil 2. Prorezolüsyon lipid mediatörlerinin üretimine aracılık eden ana biyokimyasal yolların şematik gösterimi (24). PUFA: çoklu doymamış yağ asidi; COX: siklooksijenaz; LOX: lipoksijenaz; HETE: eikozatetraenoik asit; acCOX-2: asetillenmiş siklooksijenaz-2; CYP: sitokrom P450; LXA4: lipoksin A4; LXB4: lipoksin B4; LTA4: lökatrien A4; RvE: resolvin E serisi; RvD: resolvin D serisi.

Yaralanma bölgesinde bir kez oluştuğundan sonra, LX'ler nötrofil alımını baskılar, apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından fagositozunu artırır ve pro-inflamatuar mediyatörler üretmeyen lojistik olmayan tipte monosit/makrofajların birikimini uyarır. LXA4, lökosit alımına, IL-6 ve TNF- α 'nın inhibisyonuna ve anjiyogeneze aracılık etmek için G protein bağımlı formil peptid reseptörü 2'ye (ALX/FPR2) yüksek afinite ile bağlanır (123). ALX/FPR2 reseptörü ayrıca, anneksin 1, amiloidojenik peptitler, resolvinler ve çeşitli peptitlere de yanıt verir (124).

MSS'de destek, beslenme ve bağışıklık gözetimi gibi çeşitli işlevlere sahip olan, nöroinflamasyonda anahtar rolü olan mikroglialar; aktivasyondan sonra M1 veya M2 fenotiplerine farklılaşırlar (125). M2 tipi mikroglialar ayrıca BDNF, vasküler endotelial büyüme faktörü ve anti-inflamatuar araçları serbest bırakarak inflammatuar hasarı hafifletebilir ve inflamasyonun çözülmesini, doku onarımını ve sinir rejenerasyonunu teşvik edebilir (126). M2 mikroglialar, anti-inflamatuar sitokin olan

IL-10 ve beraberinde RvD1 ve LXA4 gibi lipid mediyatörlerinin salınımıyla M1 mikrogial inflamasyonu baskılar (33). Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LXA4'ün iskemik inmeden sonra mikrogia polarizasyonunu, Notch sinyal yolu aracılığıyla M1'den M2 fenotipine kaydırarak düzenleyebildiği gösterilmiştir (34).

Yapılan birçok çalışma, LX'lerin inflamasyonun çözülme fazı ve nöroproteksiyondaki rolünün altını çizmektedir. İskemik inme sonrası merkezi LXA4 tedavisinin nöroprotektif etkilerine odaklanılan bir çalışmada, sıçanların geçici orta serebral arter oklüzyonundan hemen sonra LXA4 analogu ile tedavisinin serebral enfarktüs hacmini, nötrofil infiltrasyonunu ve nöronal apoptozu azalttığı gösterilmiştir (26). Bununla birlikte, diğer inme çalışmaları LXA4'ün, peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör γ (PPAR) aktivasyonu (27), antioksidan bir enzim olan hem oksijenaz-1 aktivitesini ve glutatyon (28) üretimini upregüle ettiğini de göstermiştir. Sıçanlarda iki taraflı karotid arter tıkanıklığı oluşturularak yapılan bir çalışmada; LXA4 metil ester uygulamalarının kronik serebral hipoperfüzyonun neden olduğu bozulmuş öğrenme ve hafıza becerilerinin iyileştirilmesinde etkili olduğu, hipokampal piramidal hücre kaybını azalttığı, Nrf-2 nükleer transkripsiyonunu arttırdığı ve anti-apoptotik, antioksidan anahtar moleküllerin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (32). Yine yakın tarihli bir çalışmada, genetik tabanlı oluşturulmuş bir sıçan Alzheimer modelinde günde iki kez ATL 15-epi-lipoksin A4 (ATLA4) ile uzun süreli tedavinin, TNF- α , IL-1 β , interferon- γ , IL-6, GM-CSF ve RANTES ve MMP-9 gibi pro-inflamatuar mediyatörlerin beyinde üretimini azalttığı, anti-inflamatuar sitokinler olan IL-10 ve TGF- β 'nın beyin seviyelerini arttırdığı, nonlojistik mikrogial hücrelerin birikimini uyardığı ve MSS' de amiloid β klirensini arttırdığı gösterilmiştir (29).

Lipoksin A4 metil ester (LXA4 ME) uygulamasının; hipokampusta oksidatif hasarı azaltarak ve nöronal apoptozu sınırlayarak nöronal işlevleri iyileştirdiği ve bilişsel bozukluğu azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (127). Wang ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada LXA4 ME uygulamasının miR-22/BAG sinyal yolunu aktive ederek sinir hücrelerini ketamin kaynaklı nörotoksiteden koruyabildiğini göstermiştir (128).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Araştırmaya, Ocak 2023 ile Mart 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Psikiyatri Klinikleri'nde yatarak tedavi gören DSM-5 tanı kriterlerine göre Bipolar Bozukluk-I tanısı olup mani döneminde olan hastalar ile ayaktan tedavi ünitelerinde tedavi gören ötimik dönemdeki hastalar rastgele seçim yöntemiyle dahil edilmiştir. Daha önce herhangi bir psikiyatrik başvurusu olmayıp yapılan psikiyatrik muayenede psikiyatrik bir hastalığının olmadığı düşünülen, birinci derece yakınlarında da psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden yaş, cinsiyet ve sigara içimi eşleştirilmiş gönüllüler çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Kadınlara özgü dönemsel hormonal değişikliklerin inflamasyon belirteçleri üzerindeki olası etkilerini dışlamak amacıyla örneklem yalnızca erkeklerden oluşturulmuştur. Tüm katılımcılara araştırma hakkında sözel ve yazılı olarak bilgi verilmiş, sözel ve yazılı olarak onam alınmıştır.

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'ndan 29.11.2022 tarih, 674 protokol numarası ile ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.12.2022 tarih ve 2022-25-02 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. İşlem

Araştırmanın prior power analizi “G.Power-3.1.9.7” programı kullanılarak yapılmış olup; hesaplamalarda tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA), effect size 0.40 alındığında; $\alpha=0,05$ 'e ve beklenen etki gücü=0.95'e göre 3 grup için toplam örneklem sayısı 102 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmaya, Ocak 2023 ile Mart 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Psikiyatri Klinikleri'nde yatarak tedavi gören DSM-5 tanı kriterlerine göre Bipolar Bozukluk-I tanısı almış, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan manik dönemdeki 48 erkek hasta ile ayaktan tedavi ünitelerinde tedavi gören ötimik dönemdeki 48 erkek hastanın rastgele seçim yöntemiyle dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak mani dönemindeki 2 hasta karma özellikler göstermesi sebebiyle araştırmadan dışlanmış; toplam 46 kişi mani grubu içinde çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniklerimize evlat edinme, göreve başlama vb. nedenlerle başvurmuş, kendisinde ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalığı olmayan, yaş, cinsiyet, sigara ve eğitim durumu eşleştirilmiş 46 sağlıklı gönüllü kişinin çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak kontrol grubundaki 1 kişinin serum örnekleri alındıktan sonra kronik myeloid lösemi tanısı açısından araştırma sürecine girilmiş olması, 1 kişide izole bilirubin yüksekliği saptanması, 4 kişinin de kan alındıktan sonraki 24 saat içinde öksürük, ateş, boğaz ağrısı vb. enfeksiyon klinik belirtilerinin ortaya çıkması üzerine bu kişiler araştırmadan dışlanmış; 40 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma hakkında sözel ve yazılı bilgilendirme sonrası, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı olarak da onam alınmıştır. Buna göre, araştırmanın örneklemini 134 kişi oluşturmuştur.

Araştırmaya katılan BPB tanılı manik dönemdeki hasta grubunda hastaneye yatışının ertesi günü sabah ortalama 10 ile 12 saatlik açlık sonrası antekübital bölgeden LXA4 ölçümlerinin çalışılabilmesi için sarı kapaklı jelli ayırıcı tüpe venöz kan alınmıştır. Yatan hastalarda aynı gün içinde rutin olarak bakılan hemogram, CRP ve sedimentasyon değerleri de kaydedilmiştir. Hastaların tümü sosyodemografik ve klinik özelliklerin değerlendirildiği, araştırmacı tarafından hazırlanmış veri formu ile değerlendirilmiş; ek olarak eski tıbbi kayıtlarından ve yakınlarından da bilgi edinilmiştir. Hastalık şiddetini değerlendirmek için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ), psikotik belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesi için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA), işlevselliğin değerlendirilmesi için Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ-FAST)

uygulanmıştır. DSM-5 tanı ölçütlerine göre mani dönemindeki hastalardan karma özellikler gösterenler çalışmaya alınmamıştır. Hastanenin Ayaktan Tedavi Üniteleri'ne (poliklinik) başvuruda bulunan BPB tanılı ötimik dönemdeki hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden de LXA4 çalışılabilmesi için sabah ortalama 10 ile 12 saatlik açlık sonrası antekübital bölgeden sarı kapaklı jelli ayrıcı tüpe venöz kan alınmış; eşzamanlı alınan ve rutin olarak bakılan hemogram, CRP ve sedimentasyon değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların ötimik dönemde olup olmadıklarının tespiti için araştırmacı tarafından YMDÖ ve HDÖ uygulanmıştır. En az 8 hafta boyunca YMDÖ'den <5, HDÖ'den <7 puan alan hastalar ötimik dönemde kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Ek olarak BPB ötimik dönemde olduğu saptanan hastaların tümü sosyodemografik ve klinik özelliklerin değerlendirildiği, araştırmacı tarafından hazırlanmış veri formu ile değerlendirilmiş; araştırmacı tarafından bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA), işlevselliğin değerlendirilmesi için Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ-FAST) uygulanmıştır. Sağlıklı kontrollere ise hasta grupla karşılaştırma amacıyla kan tetkiklerinin yanı sıra Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) uygulanmıştır.

Lipoksin A4 ölçümü için işlem:

Örnekler alındıktan sonra tüpler ortalama 30 ile 40 dakika dik bir şekilde bekletilmiş ve 3000 rpm ile 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar eppendorf tüplerine pipet yardımıyla alınıp kapağı kapatılarak -80°C de muhafaza edilmiştir. Aynı gün tüm numuneler çalışılmayacağı için alınan serumlar porsiyonlanmış, testten önce numune çözünüp prosedüre uygun şekilde LXA4 düzeyleri Human LXA4 kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler uygulanmıştır.

3.2.2. Araştırmaya Alınma Kriterleri:

Bipolar bozukluk tanılı hastalar için:

- 1- DSM-5'e göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak
- 2- 18-65 yaş arasında olmak
- 3- Okur-yazar olmak

- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve yazılı onam vermek (Vasisi veya yasal temsilcisi olan hastalar için vasinin veya yasal temsilcinin de çalışmaya katılmayı kabul etmesi)

Sağlıklı gönüllüler için:

- 1- 18-65 yaş arası olmak
- 2- Okur-yazar olmak
- 3- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve yazılı onam vermek
- 4- Bilinen psikiyatrik ve tıbbi hastalığının olmaması

3.2.3. Araştırmadan Dışlama Kriterleri:

Bipolar bozukluk tanılı hastalar için:

- 1- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- 2- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- 3- Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı
- 4- Alkol-madde kullanım bozukluğu olması
- 5- Nörolojik komorbidite veya MSS'yi etkileyen tıbbi durumlar; atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser, serebrovasküler olay varlığı
- 6- Devam eden aktif enfeksiyon ve alerjinin varlığı
- 7- Aspleni, glukokortikoid vb. herhangi bir immunsupresif tedavi alıyor olmak

Sağlıklı gönüllüler için:

- 1- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- 2- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- 3- Bilinen psikiyatrik ve tıbbi hastalığının olması
- 4- Birinci derece yakınlarında psikiyatrik bir bozukluk olması
- 5- Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı

- 6- Nörolojik komorbidite veya MSS'yi etkileyen tıbbi durumlar; atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser, serebrovasküler olay varlığı
- 7- Devam eden aktif enfeksiyon ve alerjinin varlığı
- 8- Aspleni, glukokortikoid vb. herhangi bir immunsupresif tedavi alıyor olmak

3.3. GEREÇLER

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Yaş, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik bilgiler ile hastalığa ait klinik özelliklerin (hastalık başlangıç yaşı, atak sayısı, hastane yatış sayısı vb.) değerlendirildiği, araştırmacı tarafından hazırlanmış ayrıntılı görüşme formudur.

3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmecisi tarafından doldurulan bir ölçektir (129). Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin 7 maddesi beşli likert tipinde, diğer dört maddesi ise dokuzlu likert tipindedir. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 44'tür. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (130).

3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDÖ)

Hamilton tarafından 1960'ta depresyonun şiddetinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Tanı koydurucu değildir, depresyonun seyrini izlemek amacıyla kullanılır. 17 maddeden oluşmakta ve ölçek, 17 depresyon belirtisini, üç veya beş dereceli bir boyut üzerinde değerlendirmektedir. Puanlama sonucunda 16-25 arası hafif, 26-40 arası orta, 40 ve üstü ağır depresif sendrom olarak değerlendirilmektedir

(131). Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (132).

3.3.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Nasreddine ve ark. (2005) tarafından hafif düzeyde bilişsel bozukluklar için özel olarak geliştirilen ve değişik bilişsel işlevleri değerlendiren MoCA hızlı bir tarama testidir (133). MoCA’da değerlendirilen işlevler dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MoCA’nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30’dur. Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması Özdilek ve arkadaşları tarafından 2014’te yapılmıştır (134).

3.3.5. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ-FAST)

Rosa ve arkadaşları tarafından 2007’de geliştirilmiştir (135). KİDÖ Türkçe formu Aydemir ve Uykur (2012) tarafından uyarlanmıştır (136). 24 maddeden oluşan ve işlevselliği değerlendiren bir ölçektir. Görüşmeci tarafından değerlendirilen ölçeğin, özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri olmak üzere altı alt boyutu bulunmaktadır. KİDÖ’de yer alan maddeler “hiç zorlanma yok” (0 puan), “çok az zorlanma” (1 puan), “orta derecede zorlanma” (2 puan), “aşırı derecede zorlanma” (3 puan) şeklinde dördü bir Likert tipi ölçek üzerinde yanıtlanmaktadır. Ölçeğin kesme puanı hesaplanmamıştır. Yüksek puan kötü işlevselliği göstermektedir.

3.3.6. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (137). Maddelerin 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her sorudaki yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1= Yok, 2= Çok hafif, 3= Hafif 4= Orta 5= Orta/ağır 6= Ağır 7= Çok Ağır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması, Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (138).

3.3.7. Lipoksin A4'ün Çalışılması ve Hesaplanması

Çalışmamızda Lipoksin A4 düzeylerinin ölçümü için LXA4 (Lipoxin A4) ELISA KIT (Eiabsience Co. Ltd.) kullanılmıştır. Hastalardan alınan serum örneklerinden LXA4 parametresi kolorimetrik ölçüm prensibi ve üretici firmanın önerisi doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Uygulanan yöntem:

- ✓ İnsan LXA4'üne karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanmış 96 kuyucuktan oluşan mikrokuyucuklara serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarda elde edilen standart çözeltileri konuldu.
- ✓ Örneklerde bulunan LXA4 molekülleri antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı.
- ✓ LXA4 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi.
- ✓ Tekrar bir yıkama işleminin ardından avidin ile konjuge edilmiş Horseradish Peroxidase ilave edildi.
- ✓ Antikor ile bağlanmayan enzimlerin uzaklaştırılması için tekrar yıkama işlemi uygulandı.
- ✓ Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi, ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki LXA4 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu.
- ✓ Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa stop solution eklendi.
- ✓ Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 ve 570 nm dalga boylarında ölçüldü.

Sonuçların analizi aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- ✓ Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin LXA4 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 LXA4 sonuçları ng/mL cinsinden hesaplanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Windows için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 29 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, oran, standart sapma, ortanca, yüzde) yapılmıştır. İstatistiksel verilerin normal dağılıma uyup uymadığının değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin ikili grup karşılaştırmalarında Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi, Yates düzeltmesi kullanılmış ve oranlara ait çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelenmiştir. Parametrik olmayan verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi uygulanmış; ikili karşılaştırmalar Mann Whitney-U testi ile incelenmiştir. Parametrik değerlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmış; çoklu karşılaştırmalar Duncan testi ile incelenmiştir. Normal dağılan veriler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson, normal dağılmayan veriler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman's Rho korelasyon analizleri yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Araştırma grubu; 46 manik, 48 ötimik dönemde bulunan BPB I hastalarını ve yaş, sigara ve eğitim durumu eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrolü içermektedir. Örneklem grubu sadece erkek cinsiyetten oluşturulmuştur. Örneklem yaş ortalaması $39,54 \pm 9.79$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,526$). Mani dönemindeki hastaların yaş ortalaması $38,72 \pm 11,77$, ötimik dönemdeki hastaların yaş ortalaması $40,62 \pm 8,45$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $39.18 \pm 8,86$ saptanmıştır (Tablo 1).

Örneklem eğitim yılının ortalaması $11,68 \pm 3,81$ olup, üç grubun da eğitim yılı sayısı 5 ile 20 yıl arası dağılım göstermiştir. Gruplar arasında eğitim yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,560$). Mani dönemindeki hastaların eğitim yılı ortalaması $11,26 \pm 4,28$, ötimik dönemdeki hastaların eğitim yılı ortalaması $12,21 \pm 3,38$ ve kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması ise $11,52 \pm 3,78$ saptanmıştır (Tablo 1).

Medeni durum dağılımlarına bakıldığında; mani ve ötimik dönem hasta gruplarının evli olma oranları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Mani ve ötimik dönem hasta gruplarının boşanmış-dul olma oranları ise kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Mani ve ötimik dönem hasta gruplarında çalışmayanların oranları kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). Kontrol grubun tam/yarım gün çalışma oranları hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 1).

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de ayrıntılı gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

	Ötimik	Mani	Kontrol	Test İst.	p
¹ Yaş	40,62±8,45	38,72±11,77	39,18±8,86	1,286	0,526
² Medeni durum					
Bekar	24 (%50)a	23 (%50)a	13 (32,5)a	20,408	<0,001**
Evli	13 (%27,1)a	15 (%32,6)a	27 (%67,5)b		
Boşanmış-Dul	11 (%22,9)a	8 (%17,4)a	0 (%0)b		
¹ Eğitim Yılı Sayısı	12,21 ± 3,38 12 (5- 16)	11,26 ± 4,28 12 (5-20)	11,52 ± 3,78 12 (5-16)	1,158	0,560
² Çalışma durumu					
Çalışmıyor	11 (%22,9)a	16 (%34,8)a	0 (%0)b	27,882	<0,001**
Çalışıyor (yarım/tam gün)	31 (%64,6)a	22 (%47,8)a	39 (%97,5)b		
Öğrenci	0 (0)a	2 (%4,3)a	0 (%0)a		
Emekli	6 (%12,5)a	6 (%13,0)a	1 (2%,5)a		

¹Kruskal Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, ²Ki-kare testi, Ortalama ± Standart sapma, frekans (%yüzde), *p<0.05, **p<0,01

4.2. KLİNİK VERİLER

Örneklemin beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması 27,48±3,72 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,510$). Ötimik grupta BKİ ortalama değeri 27,94 kg/m², mani grubunda 27,39 kg/m² ve kontrol grubunda 27,03 kg/m² olarak elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arası BKİ karşılaştırması

	Ötimik	Mani	Kontrol	Test ist.	p
¹ BKİ (kg/m ²)	Ortalama ± SS (Min-Max)	Ortalama ± SS (Min-Max)	Ortalama ± SS (Min-Max)		
	27,94 ± 3,08 (21,39-33,89)	27,39 ± 4,22 (18,99-35,84)	27,03 ± 3,82 (21,16-36,04)	0.676	0,510

¹Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), SS: Standart sapma

Mani döneminde olan hastaların %69,6'sında, ötimik dönemdeki hastaların %70,8'inde ve kontrol grupta bulunanların ise %70'inde sigara kullanımının olduğu görülmüştür. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,944$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların sigara kullanımlarının karşılaştırması

¹ Sigara kullanımı	Ötimik	Mani	Kontrol	Test İst.	p
Yok	14 (%29,2)a	14 (%30,4)a	12 (%30)a	0,019	0,991
Var	34 (%70,8)a	32 (%69,6)a	28 (%70)a		

¹Ki-kare testi

Mani dönemindeki hastaların %52,2'sinde, ötimik dönemdeki hastaların ise %37,5'inde 1. derece yakınlarında psikiyatrik hastalık olduğu gözlenmiştir. 1. derece yakınlarında psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında; ötimik gruptaki hastaların %35,4'ünün yakınında BPB, %2,1'inin yakınlarında ise şizofreni tanısı olduğu tespit edilmiştir. Mani dönemindeki hastaların ise; %37'sinin 1. derece yakınlarında BPB, %13'ünün yakınlarında şizofreni olduğu tespit edilmiştir. Gruplara göre ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,124$). Ek olarak gruplar arasında psikiyatrik hastalık dışı kronik hastalık sıklıkları açısından da anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,384$) (Tablo 4).

Mani dönemindeki hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı ve ilk tedaviye başvuru yaşı sırasıyla $24,09 \pm 9,46$ ve $25,00 \pm 9,72$; ötimik dönemdeki hastalarda ise sırasıyla $22,33 \pm 4,71$ ve $22,96 \pm 5,01$ yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında hastalık başlangıç yaşları ve ilk tedavi başlangıç yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,949$ ve $p=0,773$). Ötimik gruptaki hastaların ortalama hastalık süresi $18,13 \pm 8,08$ yıl, mani grubundaki hastaların ortalama hastalık süresi $14,59 \pm 10,16$ yıl olarak saptanmış olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p=0,032$) (Tablo 4).

Mani dönemindeki hastaların ilk hastalık atağının tipi değerlendirilmiş; %87'sinin mani, %8,7'sinin depresyon, %4,3'ünün ise hipomani dönemi olduğu tespit edilmiştir. Ötimik dönemdeki hastaların %54,2'sinin ilk hastalık atağı mani, %43,7'sinin depresyon, %2,1'inin ise hipomani olarak saptanmıştır. Buna göre ilk hastalık atağının tipi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Ötimik grubun %47,9'unda, mani grubunun %76,1'inde ilk hastalık atağında psikotik özellik varlığı tespit edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$). Yaşam boyu en az bir kez psikotik özellikli atak geçirenlerin oranı mani grubunda %95,7, ötimik grupta %75 olarak tespit edilmiş olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,012$). Baskın atak tipi açısından değerlendirildiğinde; iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup, mani dönemindeki hasta grubunun ötimik gruba göre daha fazla mani atağı geçirdiği gözlenmiştir ($p=0,028$) (Tablo 4).

Grupların son hastalık atak tipi ($p<0,001$) ve son hastalık atağında psikotik özellik varlığı ($p<0,001$) açısından anlamlı fark gösterdiği tespit edilmiştir. Buna göre; mani grubunda son atağın mani olması ve psikotik özellikli olma durumu ötimik gruba göre daha fazladır. (Tablo 4). Öte yandan son hastalık atağı, karma özellik varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yaratmamıştır ($p=0,117$) (Tablo 4).

Mani ve ötimik gruptaki hastaların toplam hastalık atağı sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,687$). Bununla birlikte, hastaneye toplam yatış sayıları açısından bakıldığında; manik dönemdeki hastaların toplam yatış sayısı ortalama $4,74\pm 4,03$, ötimik dönemdeki hastaların ise $2,50\pm 2,52$ olarak tespit edilmiş olup; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4).

İki grup arasında hızlı döngülülük ($p=0,487$), mevsimsellik ($p=0,133$) varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ötimik grupta antidepresan ile manik kayma öyküsü hastaların %16,7'sinde gözlenmişken, manik gruptaki hastaların %10,9'unda antidepresan ile manik kayma öyküsü tespit edilmiştir ($p=0,607$). Mani grubundaki hastaların %19,6'sında, ötimik gruptaki hastaların %25'inde geçmişte intihar girişim öyküsü mevcuttur ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte ($p=0,700$); intihar girişim sayıları açısından da iki hasta grubu arasında fark gözlenmemiştir ($p=0,737$) (Tablo 4).

Mani grubundaki hastaların %39,1'inin tedavi uyumunun kötü, %21,8'inin tedavi uyumunun iyi, %39,1'inin ise kısmi ilaç uyumu olduğu tespit edilmiştir. Ötimik gruptaki hastaların ise; %4,2'sinin tedavi uyumunun kötü, %87,5'inin tedavi

uyumunun iyi, %8,3'ünün ise kısmi ilaç uyumu olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında tedavi uyumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Mani grubundaki hastaların %63'ünde, ötimik gruptaki hastaların ise %56,2'sinde ilaç tedavisi altında duygudurum atağı geçirme öyküsü tespit edilmiştir; ancak iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark elde edilmemiştir ($p=0,645$) (Tablo 4).

Tablo 4. Bipolar bozukluk hastalarının hastalık ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması

	Ötimik	Mani	Test ist.	p
³ Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü				
Yok	30 (%62,5)	22 (%47,8)	1,496	0,221
1. derece yakınında var	18 (%37,5)	24 (%52,2)		
² 1.Derece Yakınında Psikiyatrik Hastalık				
Yok	30 (%62,5)	22 (%47,8)	5,762	0,124
BPB	17 (%35,4)	17 (%37)		
Şizofreni	1 (%2,1)	6 (%13)		
Diğer	0 (%0)	1 (%2,2)		
² Psikiyatrik hastalık dışı kronik hastalık				
Yok	38 (%79,17)	38 (%82,60)	1,914	0,384
Var	10 (20,83)	8 (%17,40)		
¹ Hastalık başlangıç yaşı	22,33±4,71 21 (13-32)	24,09±9,46 22 (14-51)	1095,5	0,949
¹ İlk tedavi yaşı	22,96±5,01 21,5 (13-33)	25,00±9,72 22,5 (14-57)	1066,0	0,773
¹ Hastalık süresi (yıl)	18,13±8,08 18,5 (1-36)	14,59±10,16 11,5 (1-43)	820,000	0,032*
² İlk hastalık atağı				
Mani	26 (%54,2)a	40 (%87)b	14,827	<0,001**
Depresyon	21 (%43,7)a	4 (%8,7)b		
Hipomani	1 (%2,1)	2 (%4,3)		
³ İlk hastalık atağında psikotik özellik				
Yok	25 (%52,1)	11 (%23,9)	6,741	0,009**
Var	23 (%47,9)	35 (%76,1)		
² Toplam hastalık atağı sayısı				

<5	16 (%33,3)	19 (%41,3)	0,752	0,687
5-10	14 (%29,2)	13 (%28,3)		
>10	18 (%37,5)	14 (%30,4)		
² Baskın hastalık atağı tipi				
Mani	29 (%60,4)a	40 (%87)b	9,084	0,028*
Depresyon	15 (%31,3)a	4 (%8,6)b		
Hipomani	3 (%6,2)	1 (%2,2)		
Karma	1 (%2,1)	1 (%2,2)		
³ Mevsimsellik				
Yok	24 (%50)	31 (%67,4)	2,254	0,133
Var	24 (%50)	15 (%32,6)		
⁴ Hızlı döngülülük				
Yok	42 (%87,5)	43 (%93,5)	-	0,487
Var	6 (%12,5)	3 (%6,5)		
³ En az bir kez psikotik özellikli atak öyküsü				
Yok	12 (%25)	2 (%4,3)	6,359	0,012*
Var	36 (%75)	44 (%95,7)		
¹ Toplam hastane yatış sayısı	2,50±2,52 2 (0- 10)	4,74±4,03 3 (1-20)	672,500	<0,001**
³ Antidepresan ile manik kayma				
Yok	40 (%83,3)	41 (%89,1)	0,265	0,607
Var	8 (%16,7)	5 (%10,9)		
² Son hastalık atağı tipi				
Mani	25 (%52,08)a	46 (%100)b	29,182	<0,001**
Depresyon	13 (%27,08)a	0 (%0)b		
Hipomani	10 (%20,84)a	0 (%0)b		
⁴ Son hastalık atağında karma özellik				
Yok	44 (%91,67)	46 (%100)	-	0,117
Var	4 (%8,33)	0 (%0)		
³ Son hastalık atağında psikotik özellik				
Yok	30 (%62,5)	4 (%8,7)	27,169	<0,001**
Var	18 (%37,5)	42 (%91,3)		
² Tedavi uyumu				
Yok	2 (%4,2)a	18 (%39,1)b	41,378	<0,001**
İyi	42 (%87,5)a	10 (%21,8)b		
Kısmi	4 (%8,3)a	18 (%39,1)b		
³ İlaç koruması altında atak				

Yok Var	21 (%43,8) 27 (%56,2)	17 (%36,96) 29 (%63,04)	0,212	0,645
³ İntihar girişimi				
Yok Var	36 (%75) 12 (%25)	37 (%80,4) 9 (%19,6)	0,148	0,700
¹ İntihar girişimi sayısı	0,23±0,43 0 (0-1)	0,24±0,57 0 (0-3)	1072,500	0.737

¹Mann-Whitney U testi; ²Ki-kare testi; ³Yates düzeltmesi; ⁴Fisher's Exact testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, Ortalama±Standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum), Frekans (%yüzde), *p<0,05, **p<0,01

Ötimik dönemdeki hastaların almakta olduğu farmakoterapilere bakıldığında; hastaların %16,7'si duygudurum dengeleyici (Dd) monoterapi, %4,2'si antipsikotik monoterapi, %75'i ise Dd ve antipsikotik kombinasyonu kullanmaktaydı. Hastaların %4,2'si ise ilaçsız izlenmekteydi. Ötimik gruptaki hastaların %60,4'ünün lityum (Li), %47,9'unun valproik asit (VPA), %10,4'ünün lamotrijin (LAM), %2,1'inin karbamazepin (KBZ) olacak şekilde Dd kullandığı, %8,3'ünün ise Dd ilaç kullanmadığı gözlenmiştir (Tablo 5). Ötimik gruptaki 8 hasta Li+ VPA, 3 hasta Li + LAM, 2 hasta VPA+LAM, 1 hasta Li + KBZ şeklinde ikili Dd ilaç tedavisi görmektedir.

Tablo 5. Ötimik hastaların almakta olduğu ilaç tedavileri

	Frekans (n=48)	Yüzde (%)
Duygudurum Dengeleyici İlaç Kullanımı:		
Yok	4	8,3
Li	29	60,4
VPA	23	47,9
LAM	5	10,4
KBZ	1	2,1
Kullandığı İlaç Kombinasyonu:		
İlaç yok	2	4,2
Duygudurum Dengeleyici (Dd) Monoterapi	8	16,6
Antipsikotik (Ap) Monoterapi	2	4,2
Dd+Ap kombine tedavi	36	75

Li: Lityum, VPA: Valproik asit, LAM: Lamotrijin, KBZ: Karbamazepin

Not: Tabloda verilen duygudurum dengeleyici (Dd) ilaç kullanımı ile ilgili sıklık (%) bilgilerine kombinasyon şeklinde ilaç kullanımları da dahildir.

4.3. GRUPLARIN ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol gruplarının ölçeklerden aldıkları puanlar ve karşılaştırmaları Tablo 6’da sunulmuştur (Tablo 6). Buna göre, MoCA toplam puanları açısından üç grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 6). Gruplar arası karşılaştırmalara göre ise, mani grubunda MoCA test puanı; ötimik grubun ($p<0,001$) ve kontrol grubunun ($p<0,001$) MoCA test puanından anlamlı derecede düşük saptanmış olup; ötimik ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,089$).

Hasta grubunun ikili grup karşılaştırmalarında, YMDÖ ve KİDÖ ölçek toplam puanları mani ve ötimik grupta anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$) (Tablo 6). Mani grubunda YMDÖ toplam puanı ötimik gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ($p<0,001$), KİDÖ toplam puanı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Mani ve ötimik grup arasında HDÖ toplam puanı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.604$).

Tablo 6. Gruplara göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Ötimik	Mani	Kontrol	Test İst.	p
¹ YMDÖ Toplam Puan	0,13±0,53	31,50±5,92	--	-35.825	<0,001**
¹ HDÖ Toplam Puan	0,10±0,52	0,15±0,36	--	-0.520	0.604
² MoCA Testi Toplam Puan	24,40±3,09a	18,11±4,11b	25,50±3,19a	60.777	<0,001**
¹ KİDÖ Toplam Puan	5,46±7,51	49,59±9,50	--	-25.045	<0,001**
PANSS Pozitif Puan	--	17,17±5,33	--		
PANSS Negatif Puan	--	0,28±0,62	--		
PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	--	8,83±1,82	--		
PANSS Toplam Puan	--	26,00±6,63	--		

¹Student-T testi; ²Kruskal Wallis testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur; Ortalama±Standart sapma, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Ötimik hasta grubu tedavi uyumlarına göre gruplandığında, MoCA test puanları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Tedavi uyumu iyi olanların MoCA test puanları, tedavi uyumu kısmi ($p=0,002$) ve

kötü ($p=0,006$) olan kişilere göre yüksek saptanmıştır. Hastaların geçirmiş oldukları toplam atak sayısı ve Dd ilaç kullanımına göre MoCA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*sırasıyla* $p=0,397$, $p=0,740$) (Tablo 7).

Tablo 7. Ötimik grupta geçirilmiş toplam atak sayısına, tedavi uyumuna ve Dd ilaç kullanımına göre MoCA test puanlarının karşılaştırılması

Ötimik Hasta Grubu (n=48)	MoCA Puanı		Test ist.	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)		
Toplam atak sayısı				
<5	22,03 $\pm$ 4,90	23 (12-29)	1,847	0,397
5-10	21,30 $\pm$ 4,67	22 (12-29)		
>10	20,56 $\pm$ 4,81	21 (10-29)		
Tedavi uyumu				
Yok	19,30 $\pm$ 5,02	20 (12-26) a	13,181	0,001**
İyi	22,94 $\pm$ 3,97	24 (12-29) b		
Kısmi	19,32 $\pm$ 5,11	19 (10-29) a		
Dd ilaç kullanımı				
Yok	25,50 $\pm$ 2,65	25 (23-29)	1,255	0,740
Li Kullanımı	24,86 $\pm$ 2,78	25 (18-29)		
Li+VPA Kullanımı	24,00 $\pm$ 2,14	24 (20-27)		
VPA Kullanımı	23,67 $\pm$ 3,98	24 (15-29)		

Kruskal Wallis testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

4.4. GRUPLARIN LABORATUAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.4.1. Lipoksin A4 (LXA4) Değerlerinin Karşılaştırılması

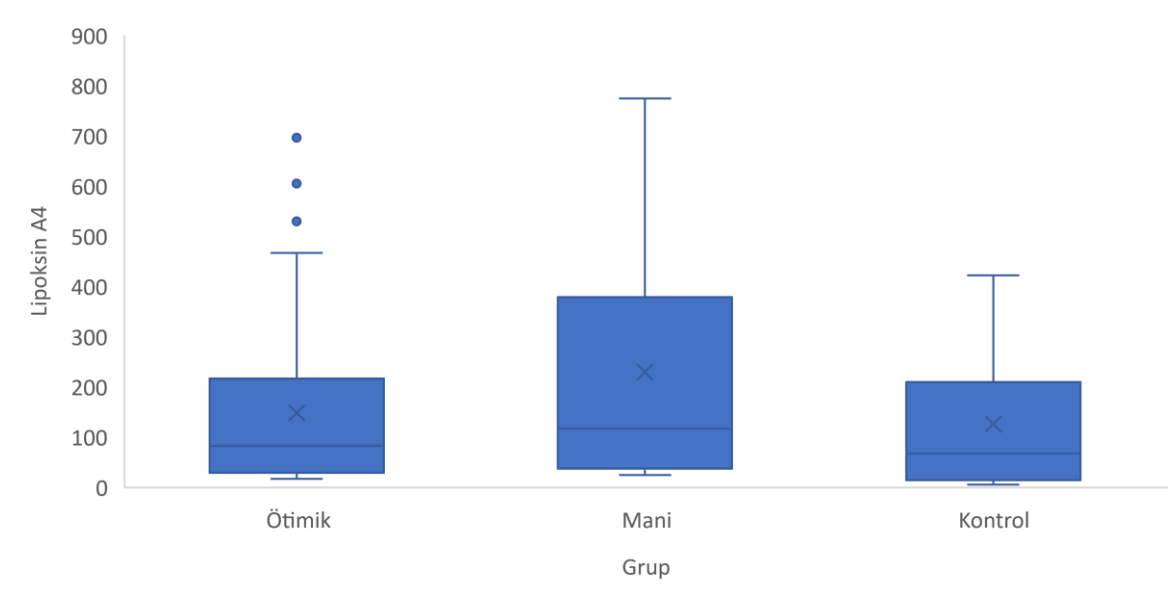
Çalışmamıza dahil edilen üç grubun LXA4 değerleri karşılaştırıldığında; LXA4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,028$) (Tablo 7). Ötimik grupta ortanca değer 82,45 iken; mani grubunda 116,91 ve kontrol grubunda 67,30 saptanmıştır (Tablo 8) (Şekil 1). Grup karşılaştırmalarında elde edilen anlamlı istatistiksel farkı ortaya çıkaranı belirlemek amacıyla ikili

karşılaştırmalar yapılmış; mani grubunun LXA4 değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,014$). Mani grubu ile ötimik grup arasında ($p=0,082$) ve ötimik grup ile kontrol grubu arasında ($p=0,185$) anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 8. Gruplara göre lipoksin A4 değerlerinin karşılaştırılması

	Ötimik		Mani		Kontrol		Test İst.	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)		
¹ LXA4 (ng/ml)	148,10 $\pm$ 160,55	82,45 (16,97-695,89) ^{ab}	229,23 $\pm$ 228,02	116,91 (24,30-774,28) ^a	126,25 $\pm$ 133,60	67,30 (5,37-421,72) ^b	7,121	0,028*

¹Kruskal Wallis testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur; LXA4: Lipoksin A4; Ortalama $\pm$ Standart sapma, * $p<0.05$



Şekil 3. Lipoksin A4 değerlerine ait kutu grafiği

4.4.2. Gruplar Arası İnflamatuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Ötimik grubun lökosit (WBC) değerlerinin ortalaması $8,41\pm1,84$, mani grubunun $8,96\pm2,63$ ve kontrol grubunun ortalaması $7,36\pm1,62$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,015$) (Tablo 9). İkili grup karşılaştırmaları yapılmış; mani ve ötimik grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,459$). Mani grubu ($p=0,007$) ve ötimik grubun ($p=0,027$) WBC değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Mani grubunun nötrofil değerlerinin ortalaması $5,61\pm2,44$, ötimik grubun $4,92\pm1,38$ ve kontrol grubunun $4,25\pm1,31$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında nötrofil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,016$) (Tablo 9). Gruplar arası ikili karşılaştırmalara göre; ötimik grup ile mani grubu arasında anlamlı fark gözlenmemekle birlikte ($p=0,293$); hem ötimik grup ($p=0,044$), hem de mani grubunun ($p=0,006$) kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Buna göre mani ve ötimik gruplarında kontrol grubuna göre yüksek sonuçlar elde edilmiştir.

Ötimik grubun eozinofil değerlerinin ortalaması $0,25\pm0,14$, mani grubunun $0,18\pm0,12$ ve kontrol grubunun ortalaması $0,20\pm0,12$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında eozinofil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,004$) (Tablo 9). Grup karşılaştırmalarına göre ötimik grubun eozinofil değerleri mani grubuna göre ($p=0,002$) ve kontrol grubuna göre ($p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mani grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,244$).

Mani grubunun MCV değerlerinin ortalaması $89,71\pm4,72$, ötimik grubun MCV değerlerinin ortalaması $90,58\pm3,77$ ve kontrol grubunun ortalaması $86,94\pm6,09$ saptanmıştır. Gruplar arasında MCV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,002$) (Tablo 9). Grup karşılaştırmalarına göre hem ötimik grubun MCV değerleri ($p=0,001$), hem de mani grubunun MCV değerleri ($p=0,008$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ötimik grup ile mani grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,391$).

Üç grup arasında lenfosit (Lym) değerleri ($p=0,544$), trombosit (Plt) değerleri ($p=0,737$), MPV değerleri ($p=0,132$), bazofil değerleri ($p=0,091$), monosit değerleri ($p=0,100$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (Tablo 9).

Mani grubunun CRP ortalaması $7,82\pm12,57$, ötimik grubunun $3,07\pm3,79$ ve kontrol grubunun $2,39\pm2,76$ olarak elde edilmiştir. Gruplar arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$) (Tablo 9). Mani grubunun CRP değerleri hem kontrol ($p<0,001$) grubuna, hem de ötimik ($p=0,013$) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Ötimik ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,237$).

Grupların sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,225$) (Tablo 8).

Tablo 9. Gruplara göre inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

	Ötimik	Mani	Kontrol	Test ist.	p
¹ Lökosit (WBC) (10 ³ /μL)	8,41±1,84 8,03 (5,42-12,87)a	8,96±2,63 8,40 (5,40-17,50)ab	7,36±1,62 7,32 (4,22-10,70)c	8,335	0,015*
¹ Nötrofil (10 ³ /μL)	4,92±1,38 4,61 (2,57-8,62)a	5,61±2,44 4,94 (2,41 - 14,30)ab	4,25±1,31 4,36 (1,79-7,23)c	8,332	0,016*
¹ Lenfosit (Lym) (10 ³ /μL)	2,65±1,02 2,47 (1,41-7,10)	2,59±0,80 2,71 (0,88 - 4,47)	2,41±0,54 2,34 (1,55-3,82)	1,219	0,544
¹ Eozinofil (10 ³ /μL)	0,25±0,14 0,22 (0,05 - 0,78)a	0,18±0,12 0,16 (0,00 - 0,57)b	0,20±0,12 0,17 (0,08-0,61)b	11,243	0,004**
¹ Trombosit (Plt) (10 ³ /μL)	247,58±58,79 243,00 (97,0-386,0)	254,43±51,16 255,50 (150,0-340,0)	257,58±78,33 240,00 (143,0-522,0)	0,610	0,737
¹ MCV (fL)	90,58±3,77 89,95 (83,2-97,9)a	89,71±4,72 89,55(70,7-100,8)ab	86,94±6,09 87,50 (64,0-104,0)c	12,197	0,002**
² MPV (fL)	10,48±1,13 10,40 (8,20-13,30)	10,31±1,16 10,20 (8,40 - 13,10)	10,79 ± 1,05 10,90 (8,70 - 13,00)	2,056 ¹	0,132
¹ Bazofil (10 ³ /μL)	0,04±0,02 0,04 (0,01-0,09)	0,03±0,02 0,03 (0,00 - 0,07)	0,03 ± 0,02 0,03 (0,01 - 0,08)	4,803	0,091
¹ Monosit (10 ³ /μL)	0,54±0,18 0,50 (0,24- 1,09)	0,57±0,19 0,56 (0,20 - 1,00)	0,48 ± 0,13 0,46 (0,20 - 0,76)	4,605	0,100
¹ CRP (mg/L)	3,07±3,79 1,72 (0,17-20,64)b	7,82±12,57 2,92 (0,54 - 64,00)a	2,39 ± 2,76 1,36 (0,19 - 11,35) a	12,858	0,002**
¹ Sedimentasyon (mm/saat)	6,06±6,22 2,50 (2,00- 25,00)	7,61±7,01 6,00 (2,00 - 31,00)	5,78 ± 4,98 3,00 (2,00 - 21,00)	2,980	0,225

¹Kruskal Wallis testi, ²Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, Ortalama±Standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum), *p<0.05, **p<0,01

4.4.3. Gruplar Arası Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

Gruplar arası açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,027$) (Tablo 10). Mani grubu ile ötimik grup arasında

($p=0,250$) ve ötimik grup ile kontrol grubu ($p=0,170$) arasında anlamlı farklılık gözlenmezken; mani grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı saptanmıştır ($p=0,005$).

Total kolesterol değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10). Ötimik grup ile kontrol grubu arasında total kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmezken ($p=0,170$); ötimik grup ve mani grubu arasında ($p=0,003$), mani ve kontrol grubu arasında ($p=0,005$) anlamlı farklılık saptanmıştır.

HDL değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,023$) (Tablo 10). İkili grup karşılaştırmalarında farkın ötimik grup ile mani grubu arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir ($p=0,006$). Ötimik ile kontrol grubu ($p=0,177$) ve mani ile kontrol grubu arasında ($p=0,204$) anlamlı fark tespit edilmemiştir.

TG değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10). İkili grup karşılaştırmalarında ötimik grup ile mani grubu arasında ($p<0,001$) ve ötimik ve kontrol grubu arasında ($p=0,025$) anlamlı fark saptanmış; ancak mani ve kontrol grupları arasında ($p=0,085$) anlamlı fark tespit edilmemiştir.

LDL değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10). Grup karşılaştırmalarında LDL değerleri açısından bu farkı mani ile kontrol grubu arasındaki ($p<0,001$) farkın yarattığı tespit edilmiştir. Ötimik ile mani grubu ($p=0,101$) ve ötimik ile kontrol grubu ($p=0,068$) arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Gruplara göre metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	Ötimik	Mani	Kontrol	Test ist.	p
¹ AKŞ (mg/dl)	96,44±17,38 96,00 (72,00 - 166,00)ab	100,11±25,17 98,00 (52,00 - 236,00)a	94,15 ± 19,24 88,00 (73,00 - 184,00)b	7,240	0,027*
² LDL (mg/dl)	106,68±35,01 109,80 (27,00 - 192,00)ab	91,63±30,49 88,98 (40,00 - 185,00)a	123,62 ± 40,43 118,50 (26,00 - 251,00)b	8,791	<0,001*
¹ HDL (mg/dl)	36,27±7,20 36,00 (25,00 - 56,00)a	41,87±10,83 41,50 (24,00 - 80,12)b	39,00 ± 9,20 37,00 (21,00 - 60,00)ab	7,584	0,023*
¹ Total kolesterol (mg/dl)	184,17±40,64 173,00 (117,00 - 277,00)b	159,04±36,52 155,50 (95,00 - 272,00)a	195,62 ± 39,90 190,00 (110,00 - 312,00)b	19,372	<0,001*
¹ Trigliserid (TG) (mg/dl)	199,86±98,18 182,00 (69,30 - 480,00)c	126,36±65,15 117,00 (40,00 - 312,70)a	163,98 ± 109,74 126,50 (58,00 - 621,00)ab	16,223	<0,001*

¹Kruskal Wallis testi, ²Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, Ortalama±Standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum), *p<0.05, **p<0,01

4.5. KORELASYON ANALİZLERİ

LXA4 düzeylerinin klinik verilerle korelasyonuna bakıldığında; ötimik grup ve mani grubunda klinik veriler ile LXA4 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (*Tablo 11*).

Tablo 11. LXA4 düzeylerinin klinik veriler ile korelasyonu

	Gruplar			
	Ötimik		Mani	
	LXA4		LXA4	
	r	p	r	p
² Hastalık başlangıç yaşı	0,196	0,183	0,110	0,467
² İlk tedavi yaşı	0,162	0,272	0,035	0,818
¹ Hastalık süresi (yıl)	-0,049	0,746	-0,168	0,265
² Toplam hastane yatış sayısı	0,172	0,243	-0,156	0,301
² İntihar girişimi sayısı	0,098	0,506	0,032	0,832

r: korelasyon katsayısı, ¹Pearson korelasyon analizi, ²Spearman's rho korelasyon analizi, LXA4: Lipoksin A4, *p<0,05

LXA4 düzeylerinin ölçek puanları ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p<0,05$) (*Tablo 12*).

Tablo 12. LXA4 düzeylerinin ölçek puanları ile korelasyonu

	Gruplar					
	Ötimik		Mani		Kontrol	
	LXA4		LXA4		LXA4	
	r	p	r	p	r	p
¹ PANSS total	-	-	-0,048	0,750	-	-
¹ PANSS Pozitif	-	-	-0,035	0,817	-	-
² PANSS Negatif	-	-	-0,054	0,721	-	-
¹ PANSS Genel psikopatoloji	-	-	-0,165	0,274	-	-
¹ YMDÖ	-0,190	0,197	0,004	0,981	-	-
² HDÖ	-0,024	0,874	-0,021	0,892	-	-
¹ KİDÖ	-0,213	0,147	-0,2131	0,147	-	-
¹ MoCA	-0,028	0,849	0,201	0,181	0,030	0,855

r: korelasyon katsayısı, ¹Pearson korelasyon analizi, ²Spearman's rho korelasyon analizi, LXA4: Lipoksin A4, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, *p<0,05, **p<0,01

Tablo 13. LXA4 düzeylerinin inflamatuvar parametreler ile korelasyonu

	LXA4	
	r	p
Lökosit (WBC)	-0,003	0,975
Nötrofil	0,023	0,788
Lenfosit (Lym)	-0,034	0,701
Eozinofil	0,058	0,504
Trombosit (Plt)	-0,089	0,308
MCV	-0,015	0,863
MPV	-0,146	0,091
Bazofil	-0,041	0,642
Monosit	0,054	0,537
CRP	0,196	0,023*
Sedimentasyon	0,162	0,061

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, LXA4: Lipoksin A4, *p<0,05, **p<0,01

LXA4 düzeylerinin inflamatuvar parametreler ile korelasyonuna bakıldığında; genel olarak CRP dışında ($p=0,023$) LXA4 ile korelasyon gösteren parametreye rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13). Gruplar arasında değerlendirildiğinde ise; yalnızca mani grubunda trombosit sayısı ile negatif yönde ($p=0,004$) ve kontrol grubunda ise sedimantasyon düzeyi ile pozitif yönde ($p=0,004$) anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Diğer parametreler ile grupların LXA4 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. LXA4 düzeylerinin gruplar arasında inflamatuvar parametreler ile korelasyonu

	Gruplar					
	Ötimik		Mani		Kontrol	
	LXA4		LXA4		LXA4	
	r	p	r	p	r	p
Lökosit (WBC)	0,179	0,225	-0,251	0,093	-0,102	0,509
Nötrofil	0,176	0,232	-0,192	0,202	-0,163	0,316
Lenfosit	0,122	0,410	-0,235	0,116	-0,003	0,986
Eozinofil	0,051	0,730	-0,063	0,678	0,283	0,076
Trombosit	0,025	0,864	-0,412	0,004**	0,037	0,821
Bazofil	-0,017	0,910	-0,214	0,153	0,250	0,120
Monosit	0,149	0,313	-0,084	0,577	-0,099	0,544
MCV	-0,169	0,251	0,126	0,404	-0,137	0,398
MPV	-0,168	0,253	-0,075	0,619	-0,086	0,599
CRP	0,242	0,098	-0,144	0,341	0,279	0,081
Sedimantasyon	0,037	0,804	-0,044	0,773	0,442	0,004**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Tablo 15. LXA4 düzeylerinin metabolik parametreler ile korelasyonu

	LXA4	
	r	p
Glukoz (AKŞ)	0,136	0,117
LDL	-0,051	0,558
HDL	0,054	0,533
Total Kolesterol	-0,018	0,839
Trigliserid (Tg)	0,025	0,774

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, LXA4: Lipoksin A4, *p<0,05, **p<0,01

LXA4 düzeyleri ile metabolik parametreler arasında genel (Tablo 15) ve gruplar arasında (Tablo 16) anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16. LXA4 düzeylerinin gruplar arasında metabolik parametreler ile korelasyonu

	Gruplar					
	Ötimik		Mani		Kontrol	
	LXA4		LXA4		LXA4	
	r	p	r	p	r	p
Glukoz	0,185	0,208	-0,018	0,907	0,135	0,407
LDL	-0,062	0,675	0,088	0,562	0,111	0,496
HDL	0,202	0,168	0,015	0,920	-0,076	0,642
Total kolesterol	0,048	0,747	0,131	0,387	0,137	0,399
Trigiserid	-0,046	0,754	-0,134	0,374	0,169	0,298

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, LXA4: Lipoksin A4, *p<0,05, **p<0,01

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, BPB etiolojisindeki önemi son yıllarda gittikçe artan sayıda araştırmaya konu olan inflamatuvar süreçlerle ilgili bilgilerimize, LX düzeyleri değerlendirilerek katkı sağlayan ilk çalışma olmuştur. Mani atağı dönemi ve ötimik dönemdeki BPB hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda LX düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, mani atağı dönemindeki hastaların LXA4 düzeyleri kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin LXA4 düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları, mani atağı dönemindeki bu yüksek LXA4 düzeylerinin mani atağına özgü bir biyobelirteç (trait marker) olabileceğini düşündürmektedir.

Geçmişte merkezi sinir sistemi (MSS) immün sisteme sahip olmayan bir yapı olarak düşünülse de; günümüzde, periferik dokularda olan inflamasyonun sitokinler aracılığı ile MSS'ye iletildiği ve orada bulunan mikroglialar ile astrositleri aktive edip; onların da inflamasyonla ilişkili molekülleri salgılamalarına neden olduğu bilinmektedir. Geçici inflamatuvar yanıtlar organizma için yararlı iken; kronik inflamasyon maladaptiftir ve nöronal plastisiteyi ve beyindeki homeostatik dengeyi bozar (86).

İnflamatuvar yanıtta değişiklikler depresyon, şizofreni, BPB, travma sonrası stres bozukluğu gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta çalışılmıştır (5,107). BPB ile ilgili yapılan araştırmalarda; immünglobulin, kompleman proteinleri, C reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri (7) ve sitokin profillerindeki (8) değişimler ile akut duygudurum dönemlerinin ilişkili olduğu bildirilmektedir (9).

Duygudurum bozuklukları ve inflamasyon arasındaki ilişkide önceleri çoğunlukla bağışıklık sisteminin pro-inflamatuvar sitokinleri dikkate alınırken, son yıllarda özellikle ω -3 ve ω -6 çoklu doymamış yağ asidi türevlerinin aktif rol oynadığı inflamasyonun çözülme (rezolüsyon) fazına da dikkat çeken araştırmalar çoğalmaktadır (23). İnflamasyonun çözülme fazında, çoklu doymamış yağ asitlerinden türeyen resolvin (Rv), protektin, lipoksin (LX), maresin gibi lipid grubu araçlar ön plana çıkmaktadır (139).

2020'de Kök ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; LXA4 gibi inflamasyonun çözülme fazında görevli bir çoklu doymamış yağ asidi metaboliti olan RvD1'in

BPB’de inflamatuvar süreçteki yerini araştırmıştır. BPB hastalarının mani ve depresyon dönemlerindeki serum RvD1 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerlerde saptanmıştır. Takipte maniden remisyona geçişte RvD1’in anlamlı olarak düştüğü ancak depresyondan remisyona geçişte düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Depresyon ve mani dönemleri sırasında, anti-inflamatuvar bir lipid mediyatör olan RvD1’in pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar dengesizliğe yanıt olarak artan “gecikmiş bir çözücü” olarak işlev görebileceği belirtilmiştir (35). Yapılan çalışmalarda RvD1’in esas anti-inflamatuvar etkilerinin, LXA4 ile ortak olarak LXA4 reseptör/formil peptid reseptör 2 (ALX/FPR2) reseptörü üzerinden olduğu bildirilmektedir (36). Çalışmalar; LXA4 ile Rv’nin mikroglialar ve anti-inflamatuvar sitokinler üzerinde benzer mekanizmalar ile etki ettiğini (140) ve RvD1’in anti-inflamatuvar etkilerine LXA4 artışının aracılık ettiğini bildirmektedir (7).

Çalışmamızda, Kök ve arkadaşlarının BPB hastalarında inflamatuvar süreçlerde RvD1’nin etkisini araştırdıkları çalışmanın sonuçlarından hareketle, benzer şekilde anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etkinliği ile ön plana çıkan ve daha önce BPB dahil herhangi bir psikiyatrik hastalıkta araştırılmamış olan bir diğer çoklu doymamış yağ asidi türevi olan LX’lerin BPB’deki inflamatuvar sürece etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları, Rv’ye benzer şekilde LXA4’ün; BPB hastalarının mani döneminde artan pro-inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak arttığını ve inflamasyonun çözülmesine aracılık ettiğini düşündürmektedir.

BPB’de inflamatuvar moleküllerin duygudurum dönemleri arasındaki değişimini inceleyen çalışmalar açısından literatür tarandığında, araştırmaların çoğunun sitokinlerle ilgili olduğu görülmektedir (12,95,141). Bu çalışmalar göz önüne alındığında BPB’de özellikle depresyon ve mani dönemlerinin pro-inflamatuvar bir süreç olduğu görülmektedir (95).

Brietzke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, BPB’nin mani döneminde serumda pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-2, IL-6 ve anti-inflamatuvar etkileri olan IL-4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır (142). Benzer şekilde yapılan bir çok çalışmada; mani döneminde IL-2, IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri ve IL-4, IL-10 gibi anti-

inflamatuvar sitokin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (12,143).

Kim ve arkadaşları; mani döneminde IL-6 ve TNF- α seviyelerinin, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmada, mani dönemindeki hastaların duygudurum dengeleyicilerle 6 haftalık tedavisinden sonra IL-6 seviyelerinin kontrollerle benzer değerlere düştüğü görülmüştür (95). Uyanık ve arkadaşları da benzer şekilde; mani dönemindeki hastalarda tedavi öncesinde bakılan pro-inflamatuvar (TNF- α , IL-6, IFN- γ düzeyleri) ve inflamatuvar sitokin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında; istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, tedavi sonrası dönemde ise; tedavi öncesi döneme göre anlamlı derecede düşük saptamıştır (144). Son olarak; BPB hastalarında dönemler arası sitokin profilini araştıran bir meta-analizde (99); mani döneminde pro-inflamatuvar süreçte önemli rol oynayan TNF- α , sIL-2R ve sTNFR1 seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (8,11). Bahsi geçen bu araştırmaların sonuçları BPB’de özellikle atak dönemlerinde, pro-inflamatuvar/anti-inflamatuvar dengenin bozulduğunu vurgular niteliktedir.

Literatüre baktığımızda, BPB’de ötimik dönemde pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildiren çalışmalar yoğunluk kazanmakla birlikte; bazı sitokinlerin ötimik dönemde bile sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (93,96). Ötimik dönemde sadece sTNF-R1 yüksekliği saptanan (145) çalışmalarla beraber, izole IL-1RA yüksekliği (146) saptanan çalışmalar da bulunmaktadır. Bir başka çalışmada; pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-10) birlikte değerlendirilmiş olup; bu sitokinlerin hiç biri için ötimik hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (141).

Çalışmamızda ötimik dönemdeki BPB hastalarının LXA4 düzeylerinin ortalamasının ($148,10 \pm 160,55$), mani atağı dönemindeki BPB hastalarının LXA4 düzeylerinin ortalamasından ($229,23 \pm 228,02$) düşük olduğu saptanmakla beraber, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,082$). Ötimik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında da anlamlı fark saptanmamıştır

($p=0,185$). Literatürde BPB’de ötimik dönemle ilgili çalışmaların sonuçları arasında farklılıklar görülmekle beraber, çalışmaların hemen hepsinde ötimik dönemde mani dönemindeki kadar baskın bir pro-inflamatuar sitokin artışı saptanmaması, ortak bulgu olarak göze çarpmaktadır. Dolayısıyla literatürdeki çalışmaların çoğunun sonuçlarıyla uyumlu olarak, ötimik dönemde pro-inflamatuar/anti-inflamatuar dengede şiddetli, ani bir bozulma olmadığı kabul edilirse; çalışmamızda bu dönemde LXA4 değerlerinde anlamlı bir değişikliğin saptanmamış olması beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Öte yandan, yukarıda bahsedilen araştırmaların sonuçlarında mani atağı döneminde tespit edilen anti-inflamatuar yanıtta rol alan sitokinlerin artışına benzer şekilde, çalışmamızda serum LXA4 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,014$). Bu sonuç, daha önce belirtildiği gibi, LXA4’ün; BPB hastalarının mani döneminde artan pro-inflamatuar sitokinlere yanıt olarak arttığını ve inflamasyonun çözülmesine aracılık ettiğini düşündürmektedir.

MSS’ de inflamasyonun ana hücreleri kabul edilen mikroglialar iki adet fenotipe sahiptir. Dinlenim durumunda mikrogliaya lipopolisakkarit ya da IFN- γ gibi inflamasyonu tetikleyici bir uyarı gelirse, M1 fenotipine dönüşmekte ve pro-inflamatuar sitokinleri salgılamaktadır. Eğer ki; IL-4 gibi anti-inflamatuar sitokinlerle uyarılırsa M2 fenotipine dönüşmekte ve IL-10, RvD1 ve LXA4 gibi anti-inflamatuar veya inflamasyonun çözülmesine aracılık eden moleküllerin salgılanmasına neden olmaktadır (33).

Duygudurum bozukluklarında M1/M2 mikroglia dengesinin önemini gösteren mekanizmalardan biri triptofan metabolizması üzerine olan etkileridir. Triptofan molekülü inflamasyonun olmadığı ortamda serotonine çevrilme eğilimindedir; ancak M1 mikroglialar tarafınca salgılanan IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin var olduğu ortamda kinolinik aside çevrilmektedir (147). Kinolinik asit, oksidatif stres ve sonuçta nörodejenerasyonun oluşmasına neden olan eksitotoksik bir moleküldür (148). Savitz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; BPB’de kontrol grubuna kıyasla kinürenik asit/kinolinik asit oranında azalma tespit edilmiş olup; kinürenin metabolizmasındaki anormalliklerin, hastalarda hipokampus ve amigdalada olumsuz etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür (149). Nakagawa ve arkadaşlarının yayınladığı bir

derlemede; mikrogliaların M1/M2 fenotiplerinin, psikiyatrik hastalıkların relaps ve remisyonları ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Özellikle duygudurum ve ağrının nöral devreleri için prefrontal korteksin M1 mikroglia indüklü disregülasyonunun, majör depresif bozukluk, vasküler depresyon ve kronik ağrı belirtilerinin oluşmasına sebep olduğuna dikkat çekilmiştir. Bunlarla beraber, mikroglianın M2 fenotipinin anti-inflamatuar sitokin üretimi sayesinde, M1 fenotipin uyardığı nöroinflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir (33). LXA4'ün mikroglia polarizasyonunu M1'den M2 fenotipine kaydırarak anti-inflamatuar etkilere aracılık ettiği bilinmektedir (34).

M2 mikrogliaların aktive olduklarında LXA4 üretimini arttırdığı da bilindiğinden; anti-inflamatuar etkinliğin pozitif geri bildirim ile desteklenip sürdürüldüğü düşünülebilir. Bu bilgilere dayanılarak, mani dönemindeki pro-inflamatuar sitokin artışını dengelemek için, anti-inflamatuar etkinliğin başlaması ve sürdürülmesinde LXA4'ün de rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Yakın tarihli bir çalışmada, ATL 15-epi-lipoksin A4 (ATLA4) ile uzun süreli tedavinin, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, GM-CSF ve RANTES ve MMP-9 gibi pro-inflamatuar mediyatörlerin beyinde üretimini azalttığı, anti-inflamatuar sitokinler olan IL-10 ve TGF- β 'nın beyin seviyelerini arttırdığı, nonlojistik mikrogliyal hücrelerin birikimini uyardığı ve NF κ B aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (29). Yine bir başka çalışmada iskemik inme sonrası LXA4 uygulanmasının TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin azalttığı ve mikroglia polarizasyonunu M1'den M2'ye kaydırarak gösterilmiştir (34). Bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde; mani döneminde arttığı gösterilen TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlere reaktif olarak LXA4'ün yükseldiği ve mani sonrası bu sitokinlerin düşüşünde LXA4'ün aracılık etmiş olması olasıdır. IL-10'un ve LXA4'ün birbirlerinin üretimini pozitif geri bildirimle beslediği bilindiğinden (140), mani döneminde pro-inflamatuar/anti-inflamatuar dengenin sağlanması için yükselen IL-10 artışına da LXA4'ün aracılık etmiş olabileceğini düşünmek yanlış olmaz.

Yapılan çalışmalar; makrofajlar, lenfositler gibi hücresel immünite elemanlarının ve bunların ürünlerinin, psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde yer alabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır (146). BPB hastalarının kan dolaşımında da monositer-fagositer sistemin sistemik aktivasyonuna işaret eden monosit oranında

(CD14+) artış saptanmıştır (109). Ek olarak; monosit aktivasyonundaki artış, BPB tanıli hastaların çocuklarında da gösterilmiştir (110). BPB hastalarında T hücreleri ile ilişkili yapılan çeşitli araştırmalarda, aktive T hücre (CD4+, CD25+) ve B hücrelerinde artış saptanmış olup; sistemin Th1 yönüne doğru ilerlediği gösterilmiştir (109,110). Yapılan çalışmalarda; pro-inflamatuar sitokin sisteminde olduğu gibi hücrel immünitede de mani dönemi en aktif dönem olarak tespit edilmiştir (35,150). Manik hastaların ilaç öncesi ve ilaç tedavisi aşamalarında hücre aracılı immün aktivasyon yanıtının araştırıldığı bir çalışmada; IL-1RA, sCD4 ve sCD8'in plazma seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, önceden ilaç almış manik hastalarda önemli ölçüde artmış bulunmuştur. TH2 sitokinleri için IL-4 ve IL-10 seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (146). Maes ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; manik hastalarda normal kontrollerle karşılaştırıldığında plazma sIL-2R ve sIL-6R seviyelerini önemli ölçüde yüksek saptamış olup, bu bulguların manide hücrel immüitenin aktivasyonunu gösterdiğini ifade etmişlerdir (150). Munkholm ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise lökosit ve nötrofil sayıları BPB hastalarının ötimi dahil tüm duygudurum dönemlerinde sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş ancak hastalık dönemleri (ötimik, depresif, manik, karma dönem) arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (151).

LXA4'ün hücrel immünite üzerinden gösterdiği anti-inflamatuar etkinliklere baktığımızda; LXA4'ün nötrofil birikimini inhibe ederek, monosit birikimini ise aktive ederek ölü hücrelerin ve artıklarının ortamdaki uzaklaştırılmasını ve dokunun yeniden yapılanmasını sağladığı bilinmektedir (152). Bunlara ek olarak LXA4; monosit ve makrofajlardaki LTB4 aktivitesini inhibe eder, LTD4 reseptörüne kısmi agonistik etki yaparak reseptör-LTD4 bağlantısını bloke eder (153). LX'ler, LXA4 reseptörü (ALX/FPR2) üzerinden ana etkilerini gösterirler ve bu reseptörler; makrofajlar, astrositler ve mikroglialar dahil olmak üzere nöroinflammatuar süreçte yer alan diğer hücre tipleri tarafından da eksprese edilirler (154).

Troletti ve arkadaşları; LXA4 tedavisi sonrası deneysel otoimmün ensefalomyelit sırasında MSS'ye CD4+ ve CD8+ T hücre infiltrasyonunda bir azalma gözlemlendiğini ve LXA4'ün hem merkezi hem de periferik pro-inflamatuar T hücre aktivitelerini baskılayarak ve göç kapasitelerini bloke ederek immünmodülatör özellikler gösterdiğini tespit etmişlerdir (154). Hem aktive edilmiş sitotoksik CD8+ T

hücrelerinde hem de CD4+ T hücrelerinde LXA4 kaynaklı gözlenen inflamatuvar profil azalması, RvD1, RvD2 ve Maresin-1 gibi diğer SPM'lerin (özelleşmiş ön-çözücü araçları) T hücre yanıtlarını modüle ettiğini gösteren güncel bulgularla desteklenmektedir (155).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak; hem mani grubunun lökosit ($p=0,007$) ve nötrofil ($p=0,006$) değerleri, hem de ötimik grubun lökosit ($p=0,027$) ve nötrofil değerleri ($p=0,044$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Munkholm ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da mani ve ötimi dönemlerindeki hastalar arasında lökosit ve nötrofil değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (*sırasıyla* $p=0,459$, $p=0,293$). Mani dönemindeki lökosit ve nötrofil değerlerindeki kontrol grubuna göre anlamlı artış, manide hücrel immünite aktivasyonunun ve pro-inflamatuvar süreçlerin aktif rol oynadığını düşündürmektedir. Nötrofil birikimini önleyerek, TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi pro-inflamatuvar sitokin salınımını azaltarak etkinlik gösteren LXA4 de mani döneminde inflamasyonun çözülmesini sağlamak üzere artıyor olabilir. Ötimik dönemdeki lökosit ve nötrofil değerlerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmasına karşın, LXA4 seviyelerinde anlamlı yükselme görülmemesi; ötimik dönemde manideki kadar şiddetli olmasa da kronik düşük dereceli bir inflamasyonun varlığını düşündürmektedir.

Güncel çalışmalar CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin BPB'de duygudurum dönemlerinin belirteci olarak görev alabileceği ve hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğine dair veriler sunmaktadır (156). Uyanık ve arkadaşlarının çalışmasında; mani dönemindeki hastalardan tedavi öncesinde bakılan hsCRP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada mani dönemindeki hastaların tedavi sonrası hsCRP düzeyleri, tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük saptanmış ve hsCRP düzeyleri klinik yanıtla ilişkili bulunmuştur (144). Bir meta analiz çalışmasında, mani ve ötimik dönemdeki BPB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiştir. Yüksek CRP düzeylerinin düşük dereceli inflamasyonun bir belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (156). Cunha ve arkadaşları; mani dönemindeki CRP düzeylerinin, ötimik dönem, depresyon dönemi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (9). Ferrari ve arkadaşları; ikinci kuşak antipsikotik

monoterapisinin BPB'deki inflamatuvar süreç üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Mani, depresyon ve karma dönem tanılarını karşılayan toplam 50 BPB hastasının tedavi öncesi ve 6 haftalık ikinci kuşak antipsikotik monoterapisi sonrası serum CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri ölçülmüş, ölçekler uygulanmıştır. Çalışmada tedavi sonrası CRP değerlerinin istatistiksel anlamlı şekilde düştüğü ve referans değerlere indiği, ESR değerlerinde anlamlı değişim olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca CRP değerlerindeki düşüşün klinik yanıtla, YMDÖ puanları ile ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) puanları ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiş olup; Montgomery-Asberg Depresyon Ölçek puanı ve Klinik Global İzlem puanları ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır (157). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak mani grubunda CRP değerleri hem kontrol grubuna ($p<0,001$) hem de ötimik gruba ($p=0,013$) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ötimik dönem ile kontrol grubu arasında CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,237$). Mani döneminin pro-inflamatuvar sitokinlerin ön planda olduğu bir dönem olduğu düşünüldüğünde, bir akut faz reaktanı olan CRP'nin anlamlı yükselişi beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalara göre (157) çoğunlukla BPB'de duygudurum dönemleri arası farklılık bulunmayan ESR değerlerine baktığımızda; bizim çalışmamızda da üç grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,225$). Yine literatürdeki bir çok çalışma (158,159) ile uyumlu olarak, çalışmamızda LXA4 değerleri ile CRP değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Her iki molekülün de sentezinin pro-inflamatuvar sitokin artışı ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, aralarındaki korelasyonun da şaşırtıcı olmadığı söylenebilir.

LXA4'ün klasik anti-inflamatuvar etkisinin yanı sıra, son yıllarda antioksidan etkisine de büyük ilgi gösterilmektedir. Çeşitli inme çalışmaları LXA4'ün; PPAR γ aktivasyonunu (27), antioksidan bir enzim olan hem oksijenaz-1 aktivitesini ve glutasyon üretimini (28) upregüle ederek de anti-inflamatuvar etkiler gösterdiğini saptamışlardır. LXA4'ün endotel hücresinde NAD(P)H oksidaz aracılı reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oluşumunu baskılayabildiği, karaciğer hücrelerinde oksidatif stresi azalttığı ve Nrf-2 ekspresyonunu arttırarak makrofajların apoptozunu engelleyebildiği gösterilmiştir (160). Jin ve arkadaşları da, sıçanlarda deneysel olarak iki taraflı karotid arter tıkanıklığı oluşturarak yaptıkları çalışmada; kronik LXA4 metil

ester (LXA4 ME) uygulamasının bozulmuş öğrenme ve bellek yeteneklerini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (161). Ayrıca bu çalışmada; LXA4 ME uygulamasının hipokampustaki piramidal hücre kaybını azalttığı, p-ERK, Nrf2 ve kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ekspresyonlarını arttırarak ve lipid peroksit ürünlerinin oluşumunu azaltarak antioksidan, anti-apoptotik etkiler yaptığı gösterilmiştir (161). Yapılan çalışmalarda BPB’de, ROS’nin arttığı ve antioksidanların azalmış olduğu saptanmıştır (162). MSS’de mikrogliaların aşırı aktivasyonu ile ROS üretimi artarak, önemli nöral döngülerde dejenerasyona ve azalmış nöroplastisiteye neden oluyor olabilir (108). Postmortem beyin dokularının incelendiği bir çalışmada, MDB ve BPB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla parietal kortekste antioksidatif gen transkripsiyonunu başlatan Nrf2 ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (163). BPB hastalarının manik dönemlerinde yapılan çok sayıda çalışmada, nitrik oksit (NO) seviyesinin kontrol olgularından yüksek olduğu görülmüştür (164,165). Selek ve arkadaşlarının BPB tanılı hastalarla yaptıkları çalışmada depresif dönemde artan NO düzeylerinin tedavi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir (166). Yine bir başka çalışmada mani dönemindeki hastaların serum toplam antioksidan seviyesi, toplam oksidan seviyesi ve oksidatif stres indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (167). Çalışmamızda mani döneminde anlamlı düzeyde artmış olarak bulduğumuz LXA4’ün antioksidatif mekanizmalar üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda; manide artmış oksidan seviyesine reaktif olarak aktive olan antioksidatif mekanizmaların başlatılması ya da sürdürülmesinde LXA4’ün de rolü olabileceği düşünülebilir.

Ho ve arkadaşlarının 2018’de yaptıkları çalışmada; ALX/FPR2 reseptörünün hipokampal nöronlarda inhibisyonuna bağlı, akson ve dendrit uzunluklarının azaldığı saptanmıştır. Bu durumun; ALX/FPR2 reseptörlerinin MSS’deki etkilerinin Araşidonik Asit/LXA4 veya DHA/RvD1 ilişkili olarak indüklenen aksonal ve dendritik büyümeye aracılık etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (168). Bir başka çalışmada ise prefrontal beyaz cevherdeki aksonal transportta rol alan tanımlanmış 6 protein BPB ve şizofreni tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda ölçülmüş 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. BPB’de prefrontal beyaz cevherde akson ile ilişkili proteinlerde defisit olduğuna dair kanıtlar olarak yorumlanan bu bulgular; BPB’de aksonal yoğunlukta azalma veya aksonal işlev bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (169). LXA4’ün etkilerini ALX/FPR2 reseptörü üzerinden gösterdiği ve ALX/FPR2 inhibisyonunun akson ve dendrit boylarında kısaltmaya neden olduğu, beraberinde BPB’de aksonal proteinlerde hasarlanmanın var olduğu bilgileri birlikte ele alındığında; çalışmamızda BPB mani atağında ölçülen yüksek LXA4 seviyelerinin muhtemel aksonal dejenerasyona reaktif olarak ortaya çıkmış olabileceğini öngörmekteyiz.

Literatüre baktığımızda; LXA4 eylemlerinin bilişsel işlevleri destekleyebileceğini gösteren çok sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz (31). Nöropsikiyatrik hastalıklar içerisinde LXA4 ile ilgili çalışmalar sıklıkla Alzheimer hastalığında yoğunlaşmıştır (128,170). Yakın tarihli bir çalışmada; genetik tabanlı oluşturulmuş bir sıçan Alzheimer modelinde günde iki kez ATL 15-epi-lipoksin A4 (ATLA4) ile uzun süreli tedavinin pro-inflamatuar mediyatörlerin beyinde üretimini azalttığı, anti-inflamatuar sitokin seviyelerini arttırdığı, nonlojistik mikrogial hücrelerin birikimini uyardığı, astrositlerde amiloid β ’nin uyardığı, NF κ B aktivasyonunu azalttığı ve MSS’ de amiloid β klirensini arttırdığı gösterilmiştir (29). Bir başka çalışmada; LXA4 sentezine aracılık eden enzim olan 5-lipoksijenazın (5-LOX) genetik baskılanmasının farelerde öğrenme bozukluğunu arttırdığı, eksojen LXA4’ün uygulanmasının ise; farelerde inflamatuvar sitokin üretimini ve bellek kaybını azalttığı gösterilmiştir (31). Çalışmada başlangıçta daha kötü klinik demans derecesine sahip bireylerin BOS’ta daha düşük LXA4 seviyelerine sahip olduğu ve BOS LXA4 konsantrasyonları ile mini-mental test puanları arasında pozitif korelasyon varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca, BOS’ta LXA4 düzeyleri ile bellek işlevi için gerekli bir nörotrofin olan BDNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon varlığı saptanmıştır (31). Yapılan çalışmalar; LXA4 aracılı sinyalleme, kısmen de olsa inflamasyonun aracılık ettiği, yaşa bağlı bilişsel gerilemeye karşı koruyucu bir mekanizmanın parçası olabileceğine dair veriler sunmaktadır (170). Özellikle, LXA4’ün CB1 reseptörleri yoluyla amiloid β kaynaklı bellek bozulmasını azalttığı bildirilmiştir (171). Yine Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Alzheimer hastalarının BOS ve hipokampuslarındaki LXA4 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve

bu düşüşün bilişsel defisit derecesi ve dokuda *tau* birikimi ile korele olduğu gösterilmiştir (30). Xiuzhe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; inme sonrası bilişsel bozukluk gelişen hastalarda, inme sonrası bilişsel bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında plazma LXA4 düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (128).

BPB’de bilişsel işlevlerde bozulmanın varlığı yaygın olarak kabul görmektedir (172). Ancak, bilişsel belirtilerin nörobiyolojik ve klinik karşılıklarına ilişkin veriler halen kısıtlıdır. Rolstad ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; BPB patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen nöroinflamasyonun bilişsel işlevlerle ilişkisini incelemiştir. 78 ötimik hasta ile sağlıklı kontrol grubundan aldıkları BOS örneklerinde inflamatuvar parametreler olan YKL-40 (chitinase-3-like protein 1), sCD14, TIMP1 (Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü 1) ve MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) seviyeleri ölçülmüş, katılımcılara altı farklı alanda bilişsel durumu ölçmek için D-KEFS, WAIS-III gibi çok sayıda test bataryası uygulanmıştır. Sonuç olarak bakılan inflamatuvar belirteçlerin tümünün BOS seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmış; yalnızca YKL-40 seviyeleri bilişsel yıkımla ilişkili bulunmuştur (21). Bu bulgular; BPB hastaların post-mortem kortikal incelemesinde frontal bölgelerde artmış inflamatuvar belirteçlerin tespit edildiği başka bir çalışmayla da uyumludur (173).

Çalışmamızda; nöroinflamasyondaki rolü ve bilişsel işlevlerle yakın ilişkisinden yola çıkarak bakmış olduğumuz LXA4 seviyeleri ile mani ($p=0,181$) ve ötimik ($p=0,849$) dönemdeki hastaların MoCA test puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz MoCA testinin hafif düzeyde bilişsel bozukluklar için geliştirilen hızlı bir tarama testi olması, orta-ileri derece bilişsel işlev bozukluklarının detaylı ve sağlıklı değerlendirilememesine yol açmış olabilir. Ayrıca BPB’de bilişsel işlevleri yaş, hastalık şiddeti, ilaç kullanımı (174), genetik varyasyonlar (175), homosistein düzeyi (176) vb. çok sayıda faktörün etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda gruplar arası yaş ve eğitim durumu açısından eşlenmiş olsa da; LXA4 ile BPB’deki bilişsel yıkım ilişkisi hakkında net bir sonuca varabilmek için daha geniş ve homojen örneklem grubuna sahip izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

BPB’de yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışma belleği (177), bilişsel esneklik (174), interferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif

katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar bildirilmiştir (178). Ötimik hastalarda bilişsel bozukluk belirtileri olarak sözel bellek (178) ve Sürekli Performans Testleri (SPT)’nde hedef saptama güçlüğü (179) görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Clark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; bilişsel testler eşik altı duygudurum bulguları için düzeltildiğinde, kontrol grubuyla arasındaki fark bazı testler için azalmıştır (179). Buna karşın, bazı çalışmalarda BPB hastalarının iyilik dönemindeki SPT performansları, kontrollerden farklı bulunmamıştır (180). Sonuçlar arasındaki farklılıklar; son hastalık atağından sonra geçen sürelerin uzunluğu vb. açılardan çalışmalardaki örneklem farklılıklarıyla ya da eşik altı duygudurum belirtilerinin varlığı ve değişkenliği ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda da; MoCA test puanları açısından ötimik dönemdeki hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,089$). Hastalık süresi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada; hastalık başlangıcı 5 yıldan kısa olan ve en fazla 2 hastalık dönemi olan bir grupta, kontrol grubuna göre, yürütücü işlevler ve dikkati sürdürmede çok belirgin bozulma bildirilmiştir (181). Nehra ve arkadaşları ise ötimik bipolar hastalarda tek dönem ve çok dönem yaşayan gruplar arasında bir fark bulmamıştır (182). Bizim çalışmamızda da ötimik hastalar, hastalık atak sayılarına göre gruplandığında, MoCA puanları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,087$). Literatürdeki tutarsız veriler göz önünde bulundurulduğunda, bu konuda anlamlı bir sonuca varabilmek için uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

BPB’de bilişsel işlevler açısından duygudurum dönemlerine bakıldığında; çalışmaların çoğuna göre SPT yanlış alarm sayısı ötimik hastalarda sağlıklı bireylerle eşit sayıda saptanırken, manik dönemde yanlış alarm sayısı belirgin derecede artmakta ve hedef saptama güçlükleri manik dönemde şiddetlenmektedir (183). Dixon ve arkadaşları, BPB’de yürütücü işlev bozukluğunun manik hastalarda depresif ve ötimik hastalara göre daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir (184). Fleck ve arkadaşları, manik hastalarda ötimik BPB hastalarla aynı düzeyde hatırlama, ama daha belirgin tanıma bozukluğu saptamıştır (185). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mani grubunun MoCA test puanları ötimik grup ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,001$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

BPB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündüğümüz inflamatuvar süreçlerin araştırıldığı çalışmamızda gruplar arasında yaş ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark olmamasının, inflamasyon belirteçlerinin etkilenmemesi bakımından önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çok araştırma; sigara kullanımının; makrofaj, nötrofil, eozinofil sayısında ve pro-inflamatuvar (CRP, IL-1 β gibi) moleküllerin miktarında artışa neden olarak hem pulmoner hem de sistemik immün değişikliklere neden olduğunu bildirmektedir (186,187). Yine yapılan birçok çalışmada dolaşımdaki LXA4 düzeylerinin yaşla beraber azaldığı gösterilmiştir (188,189).

Araştırmalar; östrojenin ve progesteronun, mikroglialar tarafından salınan TNF- α 'yı baskıladığını ve nöroinflamasyonu etkilediğini bildirmektedir (121). Çalışmamızda örneklem yalnız erkek hastalardan oluşturularak; kadınlara özgü hormonal değişikliklerin inflamasyon belirteçleri üzerindeki olası etkilerinin dışlanması amaçlanmıştır (190). Ayrıca çalışmamızda gruplara göre eğitim yılı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olmasının, bilişsel işlevlerle ilgili ölçüm yapılan çalışmamızda verilerin daha güvenilir olmasını sağladığı düşünülmektedir.

BPB olgularında hastalığın başlangıç yaşı ortalamasının 23.8 ile 27.7 yıl arasında değiştiğine dair veriler sunan Türkiye'de yapılan çalışmalara (191) benzer şekilde, bizim çalışmamızda da BPB hastalarında hastalığın ortalama başlangıç yaşı 23,2 yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında, BPB hastalarında çalışma ve evli olma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük 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 (192).

Çalışmamızda hastaların 1. derece yakınlarının psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında; mani grubunun %37'sinin, ötimik dönemdeki hastaların ise %35,4'ünün 1. derece yakınında BPB saptanmış olup, en sık görülen 2. psikiyatrik hastalık şizofreni olarak tespit edilmiştir. Bu veriler ülkemizde daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumludur (193).

Çalışmamızda mani dönemindeki hastaların ilk hastalık ataklarına bakıldığında; %87'sinin mani, %8.7'sinin depresyon, %4.3'ünün ise hipomani dönemi olduğu görülmüştür. Ötimik dönemdeki hastaların %54,2'sinin ilk atağı mani, %43.8'inin ilk atağı depresyon, %2.1'inin ise ilk atağı hipomani olarak saptanmıştır. Genel bilğimiz; erken ya da geç başlangıçlı tüm olguların 1/3 ya da 1/2'sinde ilk atağın depresyon olduğu yönündedir (194). Özellikle mani grubundaki oranlarla çelişiyor gibi görünmekle beraber; bu durumun hasta ve yakınlarının mani dönemlerine göre daha gürültüsüz seyreden depresif dönemleri tanımakta ve hatırlamakta zorlanmasından ya da öykünün yetersiz sorgulanmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Türkiye'de yapılmış diğer çalışmalara benzer hastalık süresi ve ilk tedavi başvuru yaşına rağmen (193,195), bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda daha yüksek oranda atak sayısı, hastane yatışı, intihar girişimi öyküsü tespit edilmiştir. Aynı şekilde hasta grubumuzun yaşam boyu psikotik özellikli atak geçirme oranlarına baktığımızda, hem dünyadaki hem de ülkemizdeki araştırmalara kıyasla daha yüksek sonuçlar ortaya çıkmıştır (196,197). Araştırma merkezimizin daha çok tedavi direnci yüksek ve prognozu kötü olan hastaların yönlendirildiği üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesi olması; hem yatış oranları açısından, hem de intihar oranı açısından diğer çalışmaların sonuçlarıyla arasında oluşan farklılığa sebep olmuş olabilir.

Ötimik dönemdeki hastaların almakta olduğu ilaç tedavilerine bakıldığında; hastaların %91,6'sının Dd, %79,2'sinin antipsikotik kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Dd ilaç olarak hastaların %43,8'inin lityum, %31,3'ünün VPA kullandığı görülmüştür. Literatürle benzer olarak remisyondaki BPB hastalarında en sık kullanılan ilaç grubu Dd ilaç grubu, Dd ilaçlar arasında ise en sık lityum, ikinci sıklıkla VPA kullanımı tespit edilmiştir (198). Ancak çalışmamızda antipsikotik ilaç kullanım oranları literatür verilerine göre çok daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir (198). Bu durumun, yine çalışmanın örnekleminin dahil edildiği tedavi merkezinin üçüncü basamak psikiyatri hastanesi olması itibariyle, daha kötü prognozlu ve tedavi dirençli vakaların görece yüksek oranda olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca örnekleminizi oluşturan hastaların yaşam boyu psikotik özellikli atak geçirme oranlarının literatüre göre daha yüksek olması da, bu grupta antipsikotik ilaç kullanım oranlarının yüksek olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve avantajları mevcuttur. Örneklemimizde yaş ortalaması ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı derecede farklılık bulunmaması, yaş ve sigaranın inflamatuvar süreçler üzerindeki olası etkilerini ortadan kaldırmış olup; çalışmamızın avantajları arasında bulunmaktadır. Örneklemi yalnız erkek hastalardan oluşturarak; kadınlara özgü hormonal değişikliklerin nöroinflamasyon belirteçleri üzerindeki olası etkilerini karıştırıcı etken olmaktan uzaklaştırmak amaçlanmıştır. Bununla birlikte sadece erkek hastalardan oluşturulmuş bir popülasyon genel evreni temsil etmemekte olup; bu durum çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarındandır. Yine grupların eğitim durumları açısından eşleştirilmiş olmasının, bilişsel işlevlerle ilgili ölçüm yapılan çalışmamızda verilerin daha güvenilir olmasını sağladığı düşünülmektedir.

Araştırmamıza katılanların rastgele seçim yöntemi ile çalışmaya dahil edilmiş olması çalışmanın objektifliği açısından avantaj olsa da; örneklemin metabolik parametreler açısından homojen bir grup olmaması inflamatuvar parametrelerin etkilenme riski sebebiyle çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Öte yandan, çalışmamızda beden kitle indeksi açısından 3 grup arasında anlamlı fark saptanmamış olması da; yine obezitenin inflamasyon üzerindeki etkilerinin ekarte edilmesi açısından çalışmamızın avantajları arasında değerlendirilebilir.

Çalışmamızda hem mani dönemi, hem de ötimik dönemdeki hastaların birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış olması avantaj olarak kabul edilse de, BPB hastalarının depresyon döneminin çalışmamızda değerlendirilmemiş olması, tüm dönemlerin karşılaştırılamaması açısından çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bildiğimiz kadarıyla araştırmamız, inflamatuvar süreçlerde rol oynayan doymamış yağ asidi türevlerinden olan LXA4'ün psikiyatrik hastalıklarda değerlendirildiği ilk çalışmadır. Daha önce Alzheimer, iskemik inme, Multipl Skleroz gibi hastalıklarda anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etki gösterdiği bildirilen LXA4, ilk kez BPB tanılı hastaların manik ve ötimik dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın en önemli ve dikkat çeken bulgusu; serum LXA4 düzeylerinin mani dönemindeki hastalarda, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin LXA4 düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmasıdır. Mani dönemindeki bu anlamlı fark; LXA4'ün manik döneme özgü bir durum belirteci (state marker) olabileceğini düşündürmektedir.

Anti-inflamatuvar özellik gösteren LXA4'ün mani grubunda artmış olması, BPB'de özellikle de mani döneminde arttığı düşünülen pro-inflamatuvar moleküllere bir cevap niteliğinde olup; inflamasyonun çözülmesine aracılık ettiğini düşündürmektedir. Mani dönemindeki lökosit ve nötrofil düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması ve CRP değerlerinin mani döneminde hem kontrol grubu, hem de ötimik dönemdeki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması da bu bulguları desteklemekte olup; BPB'de anti-inflamatuvar / pro-inflamatuvar dengenin bozulduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda serum LXA4 seviyeleri ile serum CRP düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış olması ve LXA4'ün hücrel immünite üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda; LXA4'ün mani döneminde aktiveşen hücrel bağışıklık elemanlarındaki artışa ikincil olarak yükselip dokudaki inflamasyonun çözülmesine aracılık ettiğini düşündürmektedir. Ancak inflamasyon süreci karmaşık özellikler gösterdiğinden ve tam olarak mekanizması aydınlatılamadığından, LXA4'ün BPB ile ilişkili inflamasyonun etiolojisindeki rolünü anlamak için daha geniş katılımlı hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak, aynı hasta grubunun atak dönemlerinde ve ötimik dönemlerinde yapılacak ölçümlerin karşılaştırılması olasılıkla daha aydınlatıcı bilgiler verebilecektir.

Çalışma grubunda bilişsel işlevleri değerlendirdiğimiz MoCA testinin sonuçları, her ne kadar mani döneminde bilişsel işlev bozukluğunun, ötimik dönemdeki BPB hastaları ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğunu göstermiş olsa da; çalışmamızda bilişsel işlevlerde bozulma ile LXA4 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Hem MoCA testinin orta-ileri derece bilişsel işlev bozukluklarını detaylı değerlendirememesi, hem de bilişsel işlevleri etkileyebilecek birden fazla faktörün olası etkisi bu ilişkinin sağlıklı değerlendirilmesini önlemiş olabilir. Bu nedenle LXA4 ile BPB'deki bilişsel işlevler arasındaki ilişki hakkında daha açıklayıcı bir sonuca varabilmek için daha geniş ve homojen örneklem grubuna sahip izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

BPB ile inflamasyon ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda giderek çoğalsa da; inflamasyon belirteçlerinin hastalığın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu, hastalığın gidişatını ve tedaviye yanıtı öngörmede kullanılıp kullanılamayacağı, anti-inflamatuvar tedavilerin BPB'de kullanımının nasıl etkileri olacağı sorularının cevapları henüz net olarak verilememiştir. Çalışmamızın dizaynı neden-sonuç ilişkisi kurabilmek için gerekli koşullara sahip olmamakla birlikte; BPB hastalarındaki inflamatuvar süreçlerle ilgili mevcut bilgilerimize LXA4 ile ilgili bulgular kazandırmıştır. LXA4'ün BPB patofizyolojisindeki yeri hakkında daha ayrıntılı bilgiler edinebilmek için tüm duygudurum dönemlerindeki hastaları kapsayan, daha geniş örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

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). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Yeloğlu, Ç.H., Önemli bir ruh sağlığı sorunu: Bipolar Bozukluk. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2017. 8(30): p. 41-54.
3. Kupfer, D.J., The increasing medical burden in bipolar disorder. Jama, 2005. 293(20): p. 2528-2530.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry, 8. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, 2007. İçinde.
5. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience. 2013 Aug 29;246:199-229.
6. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. Front Neuroendocrinol 2012; 33:315–27.
7. Hornig M, Goodman DB, Kamoun M, Amsterdam JD. Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. J Affect Disord 1998;49:9–18.
8. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. Affect Disord 2006;90:263–267.
9. Cunha A, Andreazza A, Gomes F, Frey B, Silveira L, Goncalves C, Kapczinski F. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008;258:300–304.
10. Brietzke, E., et al., Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders, 2009. 116(3): p. 214-217.
11. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. Bipolar Disord 2007;9:596–602.
12. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. Biol Psychiatry 2013; 74:15–25.
13. Guloksuz, S., Altinbas, K., Aktas Cetin, E., Kenis, G., Bilgic Gazioglu, S., Deniz, G., Oral, E. T., & van Os, J. (2012). Evidence for an association between

tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *Journal of affective disorders*, 143(1-3), 148–152. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.044>.

14. Queissner, R., Pilz, R., Dalkner, N., Birner, A., Bengesser, S. A., Platzer, M., Fellendorf, F. T., Kainzbauer, N., Herzog-Eberhard, S., Hamm, C., Reininghaus, B., Zelzer, S., Mangge, H., Mansur, R. B., McIntyre, R. S., Kapfhammer, H. P., & Reininghaus, E. Z. (2018). The relationship between inflammatory state and quantity of affective episodes in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 90, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.024>.
15. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R (2007) Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(4):952–955.
16. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R (2013) Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord* 150(2):456–459.
17. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry* 2009; 66:287–92.
18. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E (2008) Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(2):445–450.
19. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H (2000) Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 22(4):370–379.
20. Kapczinski, F., Dias, V.V., Kauer-Sant’Anna, M., Brietzke, E., Va’zquez, G.H., Vieta, E., Berk, M., 2009. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33, 1366–1371.
21. Rolstad, S., Jakobsson, J., Sellgren, C., Isgren, A., Ekman, C. J., Bjerke, M., Blennow, K., Zetterberg, H., Pålsson, E., & Landén, M. (2015). CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1091–1098. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.023>.
22. Millett, C. E., Harder, J., Locascio, J. J., Shanahan, M., Santone, G., Fichorova, R. N., Corrigan, A., Baecher-Allan, C., & Burdick, K. E. (2020). TNF- α and its soluble receptors mediate the relationship between prior severe mood episodes and cognitive dysfunction in euthymic bipolar disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.003>.

23. Chistyakov, D. V., Astakhova, A. A., & Sergeeva, M. G. (2018). Resolution of inflammation and mood disorders. *Experimental and molecular pathology*, 105(2), 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.08.002>.
24. Martini, A. C., Forner, S., Bento, A. F., & Rae, G. A. (2014). Neuroprotective effects of lipoxin A4 in central nervous system pathologies. *BioMed research international*, 2014, 316204. <https://doi.org/10.1155/2014/316204>.
25. Das UN. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathobiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5;42:122-134.
26. X.-H. Ye, Y.Wu, P.-P.Guo et al., “Lipoxin A4 analogue protects brain and reduces inflammation in a rat model of focal cerebral ischemia reperfusion,” *Brain Research*, vol. 1323, pp. 174–183, 2010.
27. M. Sobrado, M. P. Pereira, I. Ballesteros et al., “Synthesis of lipoxin A 4 by 5-lipoxygenase mediates ppar γ -dependent, neuroprotective effects of rosiglitazone in experimental stroke,” *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 12, pp. 3875–3884, 2009.
28. L. Wu, Z. J. Liu, S. Miao, L. B. Zou, and L. Cai, “Lipoxin A4 ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury through upregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2,” *Neurological Research*, vol. 35, pp. 968–975, 2013.
29. R.Medeiros,M. Kitazawa, G. F. Passos et al., “Aspirin-triggered lipoxin A4 stimulates alternative activation of microglia and reduces alzheimer disease-like pathology in mice,” *The American Journal of Pathology*, vol. 182, no. 5, pp. 1780–1789, 2013.
30. Wang, X., Zhu, M., Hjorth, E., Corte’ s-Toro, V., Eyjolfsdottir, H., Graff, C., Nennesmo, I., Palmblad, J., Eriksdotter, M., Sambamurti, K., et al. (2015). Resolution of inflammation is altered in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement*. 11, 40–50.e2.
31. Pamplona, F. A., Vitória, G., Sudo, F. K., Ribeiro, F. C., Isaac, A. R., Moraes, C. A., Chauvet, M. G., Ledur, P. F., Karmirian, K., Ornelas, I. M., Leo, L. M., Paulsen, B., Coutinho, G., Drummond, C., Assunção, N., Vanderborght, B., Canetti, C. A., Castro-Faria-Neto, H. C., Mattos, P., Ferreira, S. T., ... Tovar-Moll, F. (2022). Age-linked suppression of lipoxin A4 associates with cognitive deficits in mice and humans. *Translational psychiatry*, 12(1), 439. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02208-1>.
32. Jin, W., Jia, Y., Huang, L., Wang, T., Wang, H., Dong, Y., Zhang, H., Fan, M., & Lv, P. (2014). Lipoxin A4 methyl ester ameliorates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion through activating ERK/Nrf2 signaling pathway in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 124, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.05.023>.

33. 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.
34. Li, Q. Q., Ding, D. H., Wang, X. Y., Sun, Y. Y., & Wu, J. (2021). Lipoxin A4 regulates microglial M1/M2 polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury via the Notch signaling pathway. *Experimental neurology*, 339, 113645. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113645>.
35. Kok Kendirlioglu B, Unalan Ozpercin P, Yuksel Oksuz O, Sozen S, Cihnioglu R, Kalelioglu T, et al. Resolvin D1 as a novel anti-inflammatory marker in manic, depressive and euthymic states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2020;74(2):83-8.
36. Norling LV, Dalli J, Flower RJ, Serhan CN, Perretti M. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptordependent actions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Aug;32(8):1970-1978.
37. Sadock, B.J., Sadock, V.A. (2016). Kaplan & Sadock, Davranış Bilimleri/ Klinik Psikiyatri. Bozkurt, A. (çeviri ed.), (s.348-349). Ankara: Güneş Kitapevi.
38. 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.
39. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: Epidemiology. In Sadock BJ, Sadock AJ (editors). New York: Lippincott Williams &Wilkins., 2011, 349.
40. Kennedy, N., Boydell, J., Kalidindi, S., Fearon, P., Jones, P. B., van Os, J., & Murray, R. M. (2005). Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *The American journal of psychiatry*, 162(2), 257–262. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.257>.
41. 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. İçinde.
42. Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Lonnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry* 1994;151:1020–1024.
43. Young, A.H. and H. MacPherson, Detection of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 2011. 199(1): p. 3-4.
44. Işık E. Bipolar Bozukluklar. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık, Ankara, 2003, 467-627.
45. Köroğlu E., Psikiyatri Temel Kitabı 2. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. s. 265-78.

46. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., 2015, 310-312.
47. Baytunca, M. B., Aydın, R., & Erermiş, S. (2014). Bipolar bozukluğun genetik altyapısı. *The Journal of Pediatric Research*, 1(2), 49-53.
48. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, Kirov G, Perlis RH, Green EK, Smoller JW, Grozeva D, Stone J, Nikolov I, Chambert K, Hamshere ML, Nimgaonkar VL, Moskvina V, Thase ME, Caesar S, Sachs GS, Franklin J, Gordon-Smith K, Ardlie KG, Gabriel SB, Fraser C, Blumenstiel B, Defelice M, Breen G, Gill M, Morris DW, Elkin A, Muir WJ, McGhee KA, Williamson R, MacIntyre DJ, MacLean AW, St CD, Robinson M, Van Beck M, Pereira AC, Kandaswamy R, McQuillin A, Collier DA, Bass NJ, Young AH, Lawrence J, Ferrier IN, Anjorin A, Farmer A, Curtis D, Scolnick EM, McGuffin P, Daly MJ, Corvin AP, Holmans PA, Blackwood DH, Gurling HM, Owen MJ, Purcell SM, Sklar P, Craddock N. Wellcome Trust Case Control Consortium. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008 Sep;40(9):1056- 1058.
49. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brainderived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Human Genet* 2002;71(3):651-5.
50. Sklar P, Gabriel S, McInnis M, Bennett P, Lim Y, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):579.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J* 2007;100:494-498.
57. Saddock BJ, Saddock VA. *Klinik Psikiyatri*. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.) 11. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2016, 349-350.
58. Ceylan ME, Oral ET. *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları*. 1. Baskı, 4. Cilt, CSA Medikal Yayın, İstanbul, 2001, 1-71.
59. Silverstone T. Dopamine in manic depressive illness. A pharmacological synthesis. *J Affect Disord* 1985; 8: 225–231.
60. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509–522.
61. Kenney C, Hunter C, Mejia N, Jankovic J. Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine? *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 259–264.
62. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322.
63. Asghar SJ, Tanay VA, Baker GB, Greenshaw A, Silverstone PH. Relationship of plasma amphetamine levels to physiological, subjective, cognitive and biochemical measures in healthy volunteers. *Hum Psychopharm* 2003; 18: 291–299.
64. 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.
65. Cervantes P, Gelber S, Kin FN. Circadian secretion of Cortisol in bipolar disorder. *J Psych Neurosci*, 2001; 26:411-416.
66. Rubin RT. Pharmacoenocrinology of major depression. *Eur Arch Psych Neurol*, 1989;238:259-267.

67. Bonnin, C. M., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Torrent, C., Franco, C., Pacchiarotti, I., Vieta, E. (2010). Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamicpituitarythyroid axis. *Actas Esp Psiquiatr*, 38(4), 223-228.
68. 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.
69. Kay J, Tasman A (editors). *Mood Disorders: Bipolar (Manic–Depressive) Disorders*. In: *Essentials of Psychiatry*. John Wiley & Sons, Ltd., 2006,556-573.
70. Harwood, A. J. (2005). Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Molecular psychiatry*, 10(1), 117-26.
71. Yazıcı O, Kora K, Üçok A. Predictors of Lithium Prophylaxis in Bipolar Patients. *Journal of Affective Disorders* 1999; 55(2-3):133-142.
72. 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.
73. 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.
74. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE, et al. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bi polar disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:97e109.
75. Brooks III, J. O., & Vizueta, N. (2014). Diagnostic and clinical implications of functional neuroimaging in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 57, 12-25.
76. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Temel Patoloji* (Çev. Ed: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013. s. 29-73.
77. Higgins AJ. The biology pathophysiology and control of eicosanoids in inflammation. *J Vet Pharmacol Ther* 1985;8(1):1-18.
78. 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.
79. Kuralay ve ark., İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Dergisi* 2006;16 (3),144-147.

80. Dias, I. H. K., & Griffiths, H. R. (2021). Current and Future Directions for Targeting Lipoxin A4 in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 81(1), 87–90. <https://doi.org/10.3233/JAD-210121>.
81. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006 Jan;27(1):24-31.
82. Tuğlu C, Kara S.H, Depresyon, sitokinler ve bağışılık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:142-150.
83. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* 2013; 53:52-62.
84. Lay'ea S, Madorea C, St-Amourc I, Delpecha JC, Joffrea C, Nadjara A, Calon F N-3 polyunsaturated fatty acid and neuroinflammation in aging and Alzheimer's disease. *Nutrition and Aging* 3 2015;33–47.
85. Bhattacharya, A., Derecki, N. C., Lovenberg, T. W., & Drevets, W. C. (2016). Role of neuroimmunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology*, 233(9), 1623-1636.
86. Halaris, A., Leonard, B. E. (eds). (2013). *Inflammation in Psychiatry. Mod Trends Pharmacopsychiatry* (pp. 1-19). Basel: Karger.
87. Cianciulli, A., Porro, C., Calvello, R., Trotta, T., Lofrumento, D. D., & Panaro, M. A. (2020). Microglia Mediated Neuroinflammation: Focus on PI3K Modulation. *Biomolecules*, 10(1), 137. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/biom10010137> (APA 5. Edith).
88. Kim, Y.K., Jung, H.G., Myint, A.M., Kim, H., Park, S.H., 2007. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 104, 91–95.
89. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991 Aug;35(4):298-306.
90. Teixeira AL, Barbosa IG, Bauer ME. Immune Dysregulation in Bipolar Disorder: Soares JC, Young AH (editors). *Bipolar Disorders: Basic Mechanisms and Therapeutic Implications*. Third Ed. Published by Cambridge University Press 2016, 269-280.
91. Fries, G.R., et al., Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2019. 177: p. 12-19.
92. Rosenblat, J.D. and R.S. McIntyre, Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain sciences*, 2017. 7(11): p. 144.

93. T. Kalelioğlu, A. Genç, N. Karamustafalıoğlu, and M. Emül, "Bipolar Disorder and Inflammation," *J. Mood Disord.*, no. 5, p. 1, 2017, doi: 10.5455/jmood.20170203100427.
94. S. M. O'Brien, P. Scully, L. V. Scott, and T. G. Dinan, "Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients," *J. Affect. Disord.*, 2006, doi: 10.1016/j.jad.2005.11.015.
95. Y. K. Kim, H. G. Jung, A. M. Myint, H. Kim, and S. H. Park, "Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder," *J. Affect. Disord.*, 2007, doi: 10.1016/j.jad.2007.02.018.
96. B. N. Frey et al., "Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration?," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2008, doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.04.015.
97. Isgren A, Jakobsson J, Pålsson E, Ekman CJ, Johansson AG, Sellgren C, Blennow K, Zetterberg H, Landén M. Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 in bipolar disorder patients associated with lithium and antipsychotic treatment. *Brain Behav Immun.* 2015 Jan;43:198-204.
98. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, Landén M, Engberg G. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2011 Mar;36(2):114-8.
99. Munkholm K, Brauner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2013;47:1119–33.
100. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, da Silveira LE, Gonçalves CA. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258:300–4.
101. Barbosa IG, Rocha NP, Bauer ME, De Miranda AS, Huguet RB, Reis HJ. Chemokines in bipolar disorder: trait or state? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263:159–65.
102. Savitz J, Frank MB, Victor T, Bebak M, Marino JH, Bellgowan PS. Inflammation and neurological disease-related genes are differentially expressed in depressed patients with mood disorders and correlate with morphometric and functional imaging abnormalities. *Brain Behav Immun* 2013; 31:161–71.
103. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jun 1;14:5291-338. Review.

104. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009 May 1;65(9):732-41.
105. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2014 Aug 25;5:98.
106. Frick, L. R., Williams, K., & Pittenger, C. (2013). Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 608654.
107. Dean, B., Gibbons, A. S., Tawadros, N., Brooks, L., Everall, I. P., & Scarr, E. (2013). Different changes in cortical tumor necrosis factor- α -related pathways in schizophrenia and mood disorders. *Molecular psychiatry*, 18(7), 767–773. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.95>.
108. 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.
109. Barbosa IG, Rocha NP, Assis F, Vieira ÉL, Soares JC, Bauer ME, Teixeira AL. Monocyte and lymphocyte activation in bipolar disorder: a new piece in the puzzle of immune dysfunction in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014 Oct 31;18(1).
110. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, de Ridder D, Kupka RW, Nolen WA, Drexhage HA. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry* 2008 Apr;65(4):395-407.
111. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS, Post RM, Drexhage HA. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003 January 15;53(2):157-165.
112. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, Mu-Hong C. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014 Sep;166:187-192.
113. Kesebir S, Turan Ç, Süner Ö, Yaylaci ET. Retracted: “Increased ICAM, VCAM, and E-selectin levels in first manic episode”, *Bipolar Disord*. 2016 Aug;18(5):e468-473.
114. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhães PV, Huguet RB, de Souza LP, Kapczinski F, Teixeira AL. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2012 Mar;46(3):389-393.
115. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2014 Aug 15;218(1-2):61-68.

116. Chung KH, Huang SH, Wu JY, Chen PH, Hsu JL, Tsai SY. The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2013;68(3):168-173.
117. C.N. Serhan, "Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways," *Annual Review of Immunology*, vol. 25, pp. 101–137, 2007.
118. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J.* 2008 Oct;22(10):3595-3606.
119. P. C. Calder, "Polyunsaturated fatty acids and inflammation," *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, vol. 75, no. 3, pp. 197–202, 2006.
120. Serhan CN, "Lipoxins and novel aspirin-triggered 15-epi-lipoxins (ATL): a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity?" *Prostaglandins*, 1997, no. 53, pp 107-137.
121. Fiore, S. and Serhan, C.N. "Formation of lipoxins and leukotrienes during receptormediated interactions of human platelets and recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-primed neutrophils. *J.Exp. Med.* 1990, no.172, pp 1451–1457.
122. Mario Romano, Irene Recchia, and Antonio Recchiuti, "Lipoxin Receptors Eicosanoid Receptors and Inflammation" *The Scientific World Journal*, 2007, no.7, pp 1393–1412.
123. Maddox JF, Hachicha M, Takano T, Petasis NA, Fokin VV, Serhan CN. Lipoxin A4 stable analogs are potent mimetics that stimulate human monocytes and THP-1 cells via a G-protein-linked lipoxin A4 receptor. *J Biol Chem.* 1997;272(11):6972–6978.
124. M. Back, W. S. Powell, S. E. Dahlen, J. M. Drazen, and J. F. Evans, "Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR review 7," *British Journal of Pharmacology*, vol. 171, no. 15, pp. 3551–3574, 2014.
125. Martinez, F.O., Helming, L., Gordon, S., 2009. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu. Rev. Immunol.* 27, 451–483. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132532>.
126. Iadecola, C., Anrather, J., 2011. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 17, 796–808. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>.
127. Jia Y, Jin W, Xiao Y, et al. Lipoxin A4 methyl ester alleviates vascular cognition impairment by regulating the expression of proteins related to autophagy and ER stress in the rat hippocampus. *CellMolecular Biology Letters* 2015; 20(3): 475–487.

128. Wang, X. S., Li, L. C., Zhang, X., & Gao, J. (2021). Lipoxin A4 methyl ester protects PC12 cells from ketamine-induced neurotoxicity via the miR-22/BAG5 pathway. *Human & experimental toxicology*, 40(12_suppl), S519–S529. <https://doi.org/10.1177/09603271211051602>.
129. Young RC, Biggs T, Ziegler VE ve ark. A rating scale for mania; Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*.1978;133:429-435.
130. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:107-114.
131. Hamilton, M., The Hamilton Depression Scale—accelerator or break on antidepressant drug discovery. *Psychiatry*, 1960. 23: p. 56-62.
132. Akdemir, A., Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H., İşcan, N., & Özbay, H. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259.
133. Nasreddine, Ziad S., et al. “The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment.” *Journal of the American Geriatrics Society* 53.4 (2005): 695-699.
134. Ozdilek, B. & Kenangil, G. (2014). Validation of the Turkish version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with parkinson’s disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(2), 333-343, doi: 10.1080/13854046.2014.881554.
135. Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 5.
136. Aydemir, Ömer, and Burak Uykur. “Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği’nin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenilirliği ve Geçerliliği.” *Türk Psikiyatri Derg* 23 (2012): 193- 200.
137. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
138. Kostakoğlu AE BS, Tiryaki A, Gogus A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999;14:23-32.
139. Serhan, C. N., & Petasis, N. A. (2011). Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chemical reviews*, 111(10), 5922-5943.
140. Ortega-Gomez, A.; Perretti, M.; Soehnlein, O. Resolution of inflammation: An integrated view. *EMBO Mol. Med*. 2013, 5, 661–674.

141. Remlinger-Molenda, A., Wojciak, P., Michalak, M., Karczewski, J., & Rybakowski, J. K. (2012). Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology*, 66(3), 193–198.
<https://doi.org/10.1159/000339949>.
142. E. Brietzke et al., “Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder,” *J. Affect. Disord.*, 2009, doi: 10.1016/j.jad.2008.12.001.
143. I. G. Barbosa et al., “Increased plasma levels of soluble TNF receptor i in patients with bipolar disorder,” *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2011, doi: 10.1007/s00406- 010-0116-z.
144. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res* 2015;228(3):386-92.
145. 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.
146. Liu, H. C., Yang, Y. Y., Chou, Y. M., Chen, K. P., Shen, W. W., & Leu, S. J. (2004). Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *Journal of neuroimmunology*, 150(1-2), 116–122.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.01.006>.
147. Steiner, S.; Walter, M; Gos, T.; Guillemin, G.J.; Bernstein, H.G.; Sarnyai, Z.; Mawrin, C.; Brisch, R.; Biela, H.; zu Schwabedissen, L.M.; et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J. Neuroinflamm.* 2011, 8, 94.
148. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, Thuret S, Price J, Pariante CM. Interleukin-1 β : a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2012 Mar;37(4):939-949.
149. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, Victor TA, Ford BN, Bodurka J, Bellgowan PS, Teague TK, Drevets WC. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015 Feb;52:200-211.
150. Maes, M., Bosmans, E., Calabrese, J., Smith, R., Meltzer, H.Y., 1995a. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J. Psychiatr. Res.* 29, 141– 152.
151. Munkholm K, Jacoby AS, Lenskjold T, Bruunsgaard H, Vinberg M, Kessing LV. Leukocytes in peripheral blood in patients with bipolar disorder–Trait and

- state alterations and association with levels of cytokines and C-reactive protein. *Psychiatry Res* 2018;261:383-90.
152. Hendek, M.K., ve Erdemir, E.O. (2012). Periodontal Hastalık ve Lipoksinler. *KÜ Tıp Fak Dergisi*, 14(2), 24-32.
 153. Wisastra, R., ve Dekker, F.D. (2014). Inflammation, Cancer and Oxidative Lipoygenase Activity are Intimately Linked. *Cancers*, 6, 1500-1521.
 154. Derada Troletti, C., Enzmann, G., Chiurchiù, V., Kamermans, A., Tietz, S. M., Norris, P. C., Jahromi, N. H., Leuti, A., van der Pol, S. M. A., Schouten, M., Serhan, C. N., de Vries, H. E., Engelhardt, B., & Kooij, G. (2021). Pro-resolving lipid mediator lipoxin A4 attenuates neuro-inflammation by modulating T cell responses and modifies the spinal cord lipidome. *Cell reports*, 35(9), 109201. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109201>.
 155. Chiurchiù, V., Leuti, A., Dalli, J., Jacobsson, A., Battistini, L., Maccarrone, M., and Serhan, C.N. (2016). Proresolving lipid mediators resolvins D1, resolvins D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci. Transl. Med.* 8, 353ra111.
 156. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. 2015.
 157. Ferrari, M., Godio, M., Callegari, C., Cosentino, M., & Marino, F. (2022). 6 Weeks Monotherapy with Antipsychotic Drug Reduced Inflammatory Markers in Bipolar Disorder Patients. *Psychopharmacology bulletin*, 52(2), 34–44.
 158. Jamali, F., Shahrami, B., Mojtahedzadeh, A., Najmeddin, F., Arabzadeh, A. A., Hadadi, A., Sharifzadeh, M., & Mojtahedzadeh, M. (2022). LipoxinA4 as a Potential Prognostic Marker of COVID-19. *Journal of lipids*, 2022, 8527305. <https://doi.org/10.1155/2022/8527305>.
 159. Perucci, L. O., Santos, P. C., Ribeiro, L. S., Souza, D. G., Gomes, K. B., Dusse, L. M., & Sousa, L. P. (2016). Lipoxin A4 Is Increased in the Plasma of Preeclamptic Women. *American journal of hypertension*, 29(10), 1179–1185. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw053>.
 160. Prieto P, Cuenca J, Traves PG, Fernandez-Velasco M, Martin-Sanz P, Bosca L. Lipoxin A4 569 impairment of apoptotic signaling in macrophages: implication of the PI3K/Akt and 570 the ERK/Nrf-2 defense pathways. *Cell Death Differ* 2010;17:1179–88.
 161. Jin W, Jia Y, Huang L, et al. Lipoxin A4 methyl ester ameliorates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion through activating ERK/Nrf2 signaling pathway in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 124: 145–152.
 162. 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.

163. Zhang, J. C., Yao, W., Dong, C., Han, M., Shirayama, Y., and Hashimoto, K. (2018). Keap1-Nrf2 signaling pathway confers resilience versus susceptibility to inescapable electric stress. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* doi: 10.1007/s00406-017-0848-0 [Epub ahead of print].
164. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:697-702.
165. Savas HA, Herken H, Yurekli M. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45:57-61.
166. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord*. 2008;107:89-94.
167. Kalenderoğlu A, Çelik M (2016) Psikotik Özellikli Mani ile Psikotik Özellik Göstermeyen Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması. *J Mood Disord* 6: 116–23.
168. 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.
169. 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.
170. Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease-an age-based hypothesis. *J Neurosci*. 2010;30:16755–62.
171. Pamplona FA, Ferreira J, Menezes de Lima O Jr., Duarte FS, Bento AF, Forner S, et al. Anti-inflammatory lipoxin A4 is an endogenous allosteric enhancer of CB1 cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:21134–9.
172. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerin doğası ve önemi. *Türk Psikiyatri Derg*. 2008; 19:81-93.
173. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal.
174. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL ve ark. (2001) Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, 102: 9-20.

175. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M ve ark. (2006) Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60: 70-76.
176. Ditmann S, Seemüller F, Schwarz MJ ve ark. (2007) Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disord*, 9: 63-70.
177. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC ve ark. (2006) Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord*, 8: 85-90.
178. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD (2001) The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*, 3:106-150.
179. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002) Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 180: 313-319.
180. Bozikas, V. P., Andreou, C., Giannakou, M., Tonia, T., Anezoulaki, D., Karavatos, A., Fokas, K., & Kosmidis, M. H. (2005). Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 78(2-3), 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.014>.
181. Kolar US, Reddy YCJ, John P ve ark. (2006) Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 189: 453-458.
182. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK ve ark. (2006) Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord*, 93: 185-192.
183. Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2006a) Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:1097-1102.
184. Dixon T, Kravariti E, Frith C ve ark. (2004) Effects of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*, 34: 811-821.
185. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME ve ark. (2003) Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord*, 5: 375-380.
186. 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).

187. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette Smoking and Inflammation: Cellular and Molecular Mechanisms. *J Dent Res.* 2012;91(2):142-149.
188. Leo LM, Almeida-Correa S, Canetti CA, Amaral OB, Bozza FA, Pamplona FA. Agedependent relevance of endogenous 5-lipoxygenase derivatives in anxiety-like behavior in mice. *PLoS ONE.* 2014;9:e85009.
189. Gangemi S, Pescara L, D'Urbano E, Basile G, Nicita-Mauro V, Davi G, et al. Aging is characterized by a profound reduction in anti-inflammatory lipoxin A4 levels. *Exp Gerontol.* 2005;40:612-4.
190. Drew PD, Chavis JA. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. *J Neuroimmunol.* 2000 Nov 1;111(1-2):77-85.
191. Doğanavşargil-Baysal GÖ, Gökmen Z, Akbaş H, Cinemre B, Metin Ö, Karaman T. Bipolar bozuklukta serum homosistein ve metiyonin düzeylerinin bilişsel işlevler ve işlevsellikle ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2013; 24:7-16.
192. 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.
193. 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.
194. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007;190:189-191.
195. Bilici M, Bipolar Türkiye Çalışması Araştırma Grubu. Ülkemizde bipolar bozukluğu olan hastalarda tedavi yaklaşımlarının ve hasta özelliklerinin değerlendirilmesi. 14. Bahar Sempozyumu 2010;SB-16:111.
196. Azorin JM, Akiskal H, Hantouche E. The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients. *J Affect Disord* 2006;96:215-223.
197. Özyıldırım I, Çakır S, Yazıcı O. Impact of psychotic features on morbidity and course of illness in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2010; 25:47-51.
198. Gültekin, B. K., Kesebir, S., Tamam, L. (2014). Türkiye’de Bipolar Bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 6(2):199-209.

8. EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir. Formda anlamadığınız ifadeler varsa çalışmada yer alan doktorlara sorarak bilgi edininiz. Çalışmanın adı “*Bipolar Bozukluk Hastalarının Manik ve Ötimik Dönemlerdeki Serum Lipoksin A4 Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması*” dır.

Bu çalışmada, lipoksin A4 ve diğer inflamasyon belirteçlerinin (CRP, lökosit sayısı, sedimentasyon) bipolar bozukluktaki olası rolünün incelenmesi ve belirti şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Sorularınızın cevaplandırılması ve/veya olası problemlerin çözülmesi talepleriniz için Dr. Betül Kürk size yardımcı olacaktır.

Araştırma için sizinle psikiyatrik görüşme yapılacak, bazı ölçekler uygulanacak ve kan alınacaktır. Araştırmaya katılım süreniz maksimum 20 dakikadır. Bu süre zaten rutin testleriniz yapılırken gereken süredir. Herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır. Bu araştırmanın tedaviniz için şimdilik öngörülen ek yararı yoktur ve tedavinizin seyrinin değişeceği beklenmemelidir. Bu araştırmadan elde edilecek sonuçların bilim dünyasına katkı sağlaması ve ileride başka insanların tedavisinin yararına kullanılması ümit edilmektedir. Size bu araştırmada kan alma işlemi uygulanacaktır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır. Yapılacak tetkiklerle ilgili ve diğer masraflar size veya güvencesi altında bulunduğunuz özel veya resmi hiçbir kuruma ödetilmeyecektir. Araştırma kapsamında size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Size ait kimlik bilgileri ve tüm tıbbi bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz paylaşılmayacaktır. Ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi

bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Bu araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 105 kişidir.

Herhangi bir ceza ya da yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin istediğiniz zaman araştırmadan ayrılabilirsiniz. Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle sorumlu araştırmacılar sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacağı ve bu süreçte kişisel bilgilerimin gizli tutulacağı konusunda yeterli bilgi ve güven verildi. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, sorularımı sordum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

*Katılımcının
bulunanlar için*

Velayet veya vesayet altında

veli veya vasinin:

Adı-Soyadı:
Tel:
Tarih ve İmza:

Adı-Soyadı:
Tel:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının
eden kuruluş

Olur alma işlemine tanıklık

görevlisinin/görüşme

tanığının

Adı-Soyadı: Betül Kürk
Görevi: Asistan doktor

Adı-Soyadı:
Görevi:

Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

EK-2: SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

1. Adı-Soyadı:
2. Cinsiyet:
3. Doğum Tarihi (yıl):
4. Doğum yeri:
5. Yaşadığı yer: 1) köy 2) ilçe 3) şehir içi
6. Birlikte yaşadığı kişiler: 1) yalnız yaşıyor
2) ailesi ile yaşıyor
3) arkadaş/ları ile yaşıyor
4) diğer
(belirtiniz.....)
9. Eğitim Durumu (kaç yıl okuduğu):
10. Çalışma durumu:
1) Çalışmıyor
2) Tam zamanlı çalışıyor
3) Yarı zamanlı çalışıyor
4) Öğrenci
5) Emekli (malulen.../emekli.....)
11. Medeni Durum:
1) Bekar 2) Evli 3) Boşanmış 4) Dul
12. Çocuk: 1) Yok 2) Var (sayısı.....)
13. Alışkanlıklar, miktar, süresi:
1) Yok
2) Sigara
3) Alkol
4) Uyuşturucu/uyarıcı yasa dışı madde
14. Genel Tıbbi Durumda Hastalık Öyküsü:

1) Yok

2) Geçirilmiş hastalık

3) Mevcut tıbbi hastalık

15. Psikiyatri Dışı Hastalıklar İçin Kullandığı İlaçlar ve Dozu:

.....

16. Yaşam Boyu Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:

1) Yok

2) Var

(belirtiniz.....)

17. Şimdiki Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:

1) Yok

2) Var (belirtiniz

.....)

18. Akrabalarda psikiyatrik hastalık varlığı: (Varsa kimde olduğu sorulacak)

1) Yok

2) Var (kimde?

Tanı?

19. Kilo:

Boy:

Bel çevresi:

HASTALIĞA AİT KLİNİK VERİLER:

1. Hastalık başlangıç yaşı:

2. İlk tedavi yaşı:

3. İlk hastalık epizodu:

1) Mani (Psikotik özellik - / +)

2) Depresyon (Psikotik özellik - / +)

3) Karma epizod

4) Hipomani

4. Hastalık süresi:

5. Toplam epizod sayısı:

6. Baskın epizod tipi:

7. Toplam hastaneye yatış sayısı:

8. Hızlı döngülülük: 1) Yok

2)Var

9. Mevsimsellik: 1) Yok

2)Var

10. Katatonik özellik: 1) Yok 2)Var
11. Karma özellik: 1) Yok 2)Var
12. Psikotik özellik (en az bir atakta): 1) Yok 2)Var
13. Antidepresan ile kayma: 1) Yok 2) Var (antidepresan ismi.....)
14. Son hastalık epizodu:
- 1) Mani (karma özellikli - / + , psikotik özellik - / +)
- 2) Depresyon (karma özellikli - / + , psikotik özellik - / +)
- 3) Hipomani
15. Hastane yatışından önce almakta olduğu tedavi:
- 1) Yok 2) Var (belirtiniz.....)
16. Hastane yatışından ne kadar süre önce tedaviyi bırakmış:
-
17. Tedavi uyumu: 1) Yok 2) İyi 3) Kısmi
18. İlaç tedavisi altında atak öyküsü: 1) Yok 2) Var (sayısı, türü.....)
19. Halen almakta olduğu tedavi:
-
20. Aynı ilaçları aldığı süre toplamı:..... hafta (özellikle ötimik hastalar için)
21. Ötimikse ne zamandan beri: hafta
22. İntihar girişimi öyküsü: 1) Yok 2) Var
23. İntihar öyküsü var ise toplam intihar girişimi sayısı:
24. İntihar girişimi varsa yöntemi: 1) ilaç içerek
- 2) ası
- 3) kesici alet
- 4) ateşli silah
- 5) araç önüne atlama
- 6) yüksekten atlama
- 7) diğer
- (belirtiniz.....)

EK-3: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5) İritabilite

0. Yok

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-4: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

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

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

EK-5: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN		
[]	Küp Kopyalama []	Çevresi Rakamlar Kollar [] [] []		___/5		
ADLANDIRMA						
[]	[]	[]	___/3			
BELLEK						
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın, 5 dakika sonra tekrar sorun.	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Puan yok
1. deneme						
2. deneme						
DİKKAT						
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayılan baştan sona doğru saymalı					[] 2 1 8 5 4	
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı					[] 7 4 2	
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.					[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAAJAMOF AAB	
100 den başlayarak yedişer çıkarma					[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65	
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.					___/3	
LİSAN						
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.					[]	
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.					[] _____ N ≥ 11 kelime	
SOYUT DÜŞÜNME						
Benzerlik, Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat- cetvel					___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA						
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	___/5
[]	[]	[]	[]	[]	[]	
Kategori ipucu						
Çoklu seçmeli ipucu						
Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin						
YÖNELİM						
[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir					___/6	
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30					TOPLAM ___/30	
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz						

EK-6: KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

ÖZERKLİK

1. Evde sorumluluk üstlenme (0) (1) (2) (3)
2. Kendi başına yaşayabilme (0) (1) (2) (3)
3. Alışveriş yapabilme (0) (1) (2) (3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik) (0) (1) (2) (3)

MESLEKİ İŞLEVSELLİK

5. Maaşlı bir işte çalışabilme (0) (1) (2) (3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme (0) (1) (2) (3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme (0) (1) (2) (3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme (0) (1) (2) (3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme (0) (1) (2) (3)

BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK

10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme (0) (1) (2) (3)
11. Akıldan hesap yapabilme (0) (1) (2) (3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme (0) (1) (2) (3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme (0) (1) (2) (3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme (0) (1) (2) (3)

MALİ KONULAR

15. Kendi parasını idare edebilme (0) (1) (2) (3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme (0) (1) (2) (3)

KİŞİLERARASI İLİŞKİLER

17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme (0) (1) (2) (3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabılme (0) (1) (2) (3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme (0) (1) (2) (3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama (0) (1) (2) (3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması (0) (1) (2) (3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme (0) (1) (2) (3)

BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ

23. Egzersiz veya spor yapma (0) (1) (2) (3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma (0) (1) (2) (3)

EK-7: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	FR-0430 REV-01				
PANSS POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ						
Hastanın Adı Soyadı: Doğum Tarihi: Protokol No: Değerlendiren:	PUAN	... / ... / 20...	... / ... / 20...	... / ... / 20...	... / ... / 20...	... / ... / 20...
1) POZİTİF ALT ÖLÇEK	(1-7)					
P1 Hezeyan (sanrı)	(1-7)					
P2 Düşünce Dağınıklığı	(1-7)					
P3 Varsanılar	(1-7)					
P4 Taşkınlık	(1-7)					
P5 Büyüklük Duyguları	(1-7)					
P6 Şüphelilik/ Kötülük görme	(1-7)					
P7 Düşmanca tutum	(1-7)					
2) NEGATİF ALT ÖLÇEK						
N1 Duygularında küntleşme	(1-7)					
N2 Duygusal içe çekilme	(1-7)					
N3 İlişki kurmada güçlük	(1-7)					
N4 Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	(1-7)					
N5 Soyut düşünme gücü	(1-7)					
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1-7)					
N7 Stereotipik düşünme	(1-7)					
3) GENEL PSİKOPATOLOJİ ALT ÖLÇEĞİ						
G1 Bedensel kaygı	(1-7)					
G2 Anksiyete	(1-7)					
G3 Suçluluk duyguları	(1-7)					
G4 Gerginlik	(1-7)					
G5 Mannerizm ve Vücut duruşu	(1-7)					
G6 Depresyon	(1-7)					
G7 Motor yavaşlama	(1-7)					
G8 İşbirliği kuramama	(1-7)					
G9 Olağandışı düşünce içeriği	(1-7)					
G10 Yönelim bozukluğu	(1-7)					
G11 Dikkat azalması	(1-7)					
G12 Yargılama ve içgönü eksikliği	(1-7)					
G13 İrade bozukluğu	(1-7)					
G14 Dürtü Kontrolsüzlüğü	(1-7)					
G15 Zihinsel aşırı uğraş	(1-7)					
G16 Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1-7)					

1: Yok 2:Minimal 3:Hafif 4:Orta 5:Orta şiddetli 6:Şiddetli 7:Aşırı

