

Bipolar Bozuklukta Resolvin D1'in Kronik İnflamasyon ve Aksonal Hasarı Göstermedeki Rolü: Manik ve Depresif Epizotların Karşılaştırmalı Bir Çalışması

The Role of Resolvin D1 in Indicating Chronic Inflammation and Axonal Damage in Bipolar Disorder: A Comparative Study of Manic and Depressive Episodes

Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU¹, Özge YÜKSEL ÖKSÜZ², Tevfik KALELİOĞLU³, Şule SÖZEN⁴,
Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN⁵, Refik CİHNİOĞLU⁶, Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU⁷

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul, Türkiye

²Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Virginia Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, ABD

⁴Balıklı Rum Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵İskenderun Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Hatay, Türkiye

⁶İstinye Üniversite Hastanesi LIV Hospital, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁷Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bakırköy, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bipolar bozukluk (BB), önemli psikiyatrik morbidite ve yeti yitimi ile ilişkili kronik bir bozukluktur. Son araştırmalar, enflamatuvar süreçleri BB patolojisiyle ilişkilendirmiştir. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitten (DHA) türetilen bir antiinflamatuvar molekül olan Resolvin D1'in (RvD1) apoptozu, nöroenflamasyonu inhibe ettiği ve nörojenizi teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu çalışma, BB hastalarında akut epizot ve remisyon dönemleri arasında serum RvD1 düzeylerindeki değişiklikleri ve bunların enflamatuvar ve metabolik sendrom (MetS) parametreleriyle ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu prospektif klinik çalışma SCID-5'e göre BB-I tanısı konan hastalarla yürütülmüştür. Bir önceki çalışmada manik ve depresif dönemler sırasında serum RvD1 düzeyleri değerlendirilen hastalar, en az 8 hafta sonra ötimik döneme ulaştıklarında çalışmaya geri dönmeye davet edilmiştir. RvD1, C-reaktif protein (CRP) ve hemogram testleri için kan örnekleri hem akut epizot hem de remisyon dönemlerinde toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya manik dönemdeki 32 hasta, depresif dönemdeki 27 hasta ve 41 sağlıklı kontrol dâhil edilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmamıştır. RvD1 düzeyleri takip sırasında manik dönemden

tam remisyon dönemine kadar anlamlı şekilde azalmıştır ($p=0,017$, $z=-2,391$). Depresyondan remisyona geçişteki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Depresif epizotları remisyonunda olan hastalarda serum RvD1 düzeyleri kontrol grubunda yüksek kalmıştır ($p=0,581$, $z=-0,553$). Takip döneminde mani döneminde beyaz küre ($p=0,009$, $z=-2,606$) ve nötrofil ($p=0,007$, $z=-2,693$), depresyon döneminde ise CRP değerleri ($p=0,004$, $z=-2,880$) istatistiksel olarak azalmış bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma, serum RvD1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla BB hastalarında manik ve depresif epizotlar sırasında yükseldiğini ve manik epizot geçiren hastalarda remisyon döneminde önemli ölçüde düştüğünü göstermektedir. RvD1'in manik ve depresif durumları tanımlamada tanısız bir belirteç olarak potansiyel yararlılığını öneriyoruz. BB'de RvD1'in de rol oynadığı enflamatuvar bir süreç olduğunu varsayabiliriz. Bipolar bozukluk tedavisinde RvD1 yollarını hedeflemenin terapötik potansiyelini keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Aksonal dejenerasyon, bipolar bozukluk, metabolik sendrom, nöroenflamasyon, resolvin D1

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a chronic disorder associated with significant psychiatric morbidity and disability. Recent research has linked inflammatory processes to the pathology of BD. Resolvin D1 (RvD1), an anti-inflammatory molecule derived from eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), has been shown to inhibit apoptosis and neuroinflammation, and promote neurogenesis. This study aims to determine changes in serum RvD1 levels between acute episode and euthymic periods in patients with BD and their association with inflammatory and metabolic syndrome (MetS) parameters.

Methods: This prospective clinical study was conducted with patients diagnosed with BD-I according to SCID-5. Patients whose serum RvD1 levels were assessed during manic and depressive episodes in the previous study were invited to return to the study after at least 8 weeks, when they had reached the euthymic period. Blood samples for RvD1, C-reactive protein (CRP), and hemogram tests were collected during both acute episodes and remission periods.

Results: The study included 32 patients in manic episodes, 27 in depressive episodes, and 41 healthy controls, with no significant age

difference among the groups. RvD1 levels decreased significantly from manic episodes to complete remission period ($p=0.017$, $z=-2.391$) during follow-up. The decrease from depression to remission was not statistically significant. Serum RvD1 levels in patients with depressive episodes in remission remained high in the control group ($p=0.581$, $z=-0.553$). During the follow-up period, white blood cell ($p=0.009$, $z=-2.606$) and neutrophil ($p=0.007$, $z=-2.693$) in mania period and CRP values in depression period ($p=0.004$, $z=-2.880$) were found to have decreased statistically.

Conclusions: The study indicates that serum RvD1 levels are elevated during manic and depressive episodes in BD patients compared to healthy controls and decrease significantly during the remission period in patients with manic episode. We propose the potential utility of RvD1 as a diagnostic marker for identifying manic and depressive states. We can assume that there is an inflammatory process in BD in which RvD1 also plays a role. Further research is needed to explore the therapeutic potential of targeting RvD1 pathways in BD treatment.

Keywords: Axonal degeneration, bipolar disorder, metabolic syndrome, neuroinflammation, resolvin D1

Cite this article as: Kök Kendirlioğlu B, Yüksel Öksüz Ö, Kalelioğlu T, Sözen Ş, Ünalın Özperçin P, Cihnioğlu R ve ark. Bipolar Bozuklukta Resolvin D1'in Kronik İnflamasyon ve Aksonal Hasarı Göstermedeki Rolü: Manik ve Depresif Epizotların Karşılaştırmalı Bir Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2025;62:3–10.

Öne Çıkan Noktalar

- Resolvin D1 hem manik hem de depresif dönemler için bir durum belirteci olabilir.
- Resolvin D1, bipolar bozuklukta kronik enflamasyonu yansıtıyor olabilir.
- Resolvin D1 bipolar bozuklukta aksonal dejenerasyonu gösteriyor olabilir.
- Resolvin D1 hastalığın ilerlemesini ve şiddetini izlemede kullanılabilir.

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), psikiyatrik morbiditeye neden olan, ciddi psikososyal bozulma ve yeti yitimine yol açan kronik bir hastalıktır (1). BB'nin kökenlerine ilişkin nörobilimsel araştırmalar kesin sonuçlar vermemiş olsa da, çok sayıda çalışma hastalığın patolojisinde yer alan çeşitli enflamatuvar süreçleri tanımlamıştır (2).

Psikiyatrik bozukluklarda bağışıklık sisteminin düzensiz olduğu bilinmektedir (3). Özellikle, proenflamatuvar sitokin C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. IL-8'in çeşitli psikiyatrik bozukluklar için bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (4). Son gözden geçirmelerde, proenflamatuvar sitokinler IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri BB'de hem depresif hem de manik epizotlarda yüksek bulunurken, antienflamatuvar IL-10 düzeyleri için bunun tam tersi bildirilmiştir (5).

Resolvin D1 (RvD1), kan ve periferik dokularda diyetle alınan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitten (DHA) sentezlenen bir moleküldür. RvD1 apoptoz ve nöroenflamasyonun engellenmesinde, gen ekspresyonu ve nöronal aktivitenin uyarılmasında ve sinaptogenez ile nörojenin teşvik edilmesinde rol oynar (6). Antienflamatuvar aktiviteleri, proenflamatuvar sitokinleri ve nötrofil trans-endozilyal göçünü inhibe ederek işlev görür (7). RvD1'in antienflamatuvar aktiviteyi başlattığı iki mekanizma arasında PPAR- γ (peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gama) sinyali ve mikroglial hücrelerde interlökin-4 (IL-4) tarafından üretilen M2 belirteçleri yer alır. Bu etkiler PPAR- γ sinyal yollarının aktivasyonu ile bağlantılıdır (8). Ek olarak, RvD1'in TNF- α ve IL-1 β seviyelerini düşürürken, IL-10 seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca nötrofil alımını ve nötrofiller tarafından indüklenen apoptotik aktiviteyi baskılar (9).

Son zamanlarda, nöropsikiyatri alanında resolvinler üzerine giderek artan sayıda araştırma yapılmaktadır. RvD1 ve RvD2 reseptör antagonistleri, bu moleküllerin intraserebroventriküler infüzyonunun simüle edilmiş antidepresan etkisini önemli ölçüde azaltmıştır. Veriler, rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) sinyal yolunun mekanik hedefinin, RvD1 ve RvD2'nin antidepresan aktivitesini nasıl artırdığını gösterebilir (10).

Obezite ve obeziteye bağlı hastalıklar giderek artmakta ve yağ dokusundaki kronik düşük dereceli enflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların önlenmesi, bu dokuda hızlı bir enflamatuvar yanıt ve homeostazın restorasyonuna bağlıdır (11). Bir çalışma, çözünürlük agonistleri RvD1 ve RvD2'nin adiponektin ekspresyonunu ve salgılanmasını artırırken leptin, TNF- α , IL-6 ve IL-1

gibi proenflamatuvar adipokinlerin/sitokinlerin salınımını azalttığını göstermiştir. Bu, obez yağ dokusunun kusurlu fenotipinden kurtulmasına yardımcı olur (12).

Bipolar bozukluk yüksek oranda diyabet, obezite, dislipidemi ve metabolik sendrom (MetS) ile karakterizedir (13). Diyabet, obezite ve MetS prevalansı, psikotrop ilaçların MetS'yi desteklediğine dair yaygın inanışın aksine, psikotrop ilaç kullanımından bağımsız olarak BB'de daha yüksektir (14). Metabolik ve ruhsal bozuklukların aynı multisistemik enflamatuvar hastalığın iki farklı yüzü olduğu varsayılmaktadır (15). MetS potansiyel olarak PPAR- γ seviyelerindeki değişimlerle ilişkilidir ve immünolojik ile metabolik düzenleyici faktörlerin düzensizliği, BB'de daha düşük PPAR- γ aktivitesi ve daha yüksek MetS sıklığı ile kendisini göstermektedir (16). Önceki bir çalışmamızda, PPAR- γ 'nın BB-depresif epizot ve MetS için önemli bir belirteç olduğunu vurgulamıştık (17).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, serum RvD1 seviyeleri, orta ila şiddetli depresif bozukluğu olan tedavi edilmemiş ilk atak ergen hastalar ile sağlıklı ergenler arasında karşılaştırılmıştır. Serum RvD1 düzeylerinin hastalarda daha yüksek olduğu ve depresyonun şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, fluoksetin tedavisinden sonra RvD1 seviyeleri düşmüştür. Yazarlar RvD1'in depresyon ve sağlıklı ergenler arasında iyi bir ayırt edici molekül olduğunu önermişlerdir (18).

Önceki çalışmamızda, BB tip-I manik, depresif ve ötimik hastalarda serum RvD1 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık. Manik ve depresif epizot geçiren hastalarda serum RvD1 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk (19). Çalışmamızın bu prospektif bölümünde, akut epizot geçirdikten sonra hastaların ötimik dönemdeki serum RvD1 düzeylerini yeniden değerlendirdik. RvD1'in MetS parametreleri ve enflamasyon ile olası ilişkisi göz önüne alınarak, hastaların MetS parametreleri ve hemogramları da eş zamanlı olarak izlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, antienflamatuvar özellikli bir molekül olan RvD1 düzeylerinde akut epizot ve ötimik dönemler arasındaki olası değişiklikleri belirlemektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Bu çalışmada prospektif bir klinik tasarım kullanılmıştır. Bakırköy Prof. Dr. Mahzar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin psikiyatri kliniklerinde yatan veya poliklinik birimine başvuran, dâhil etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan bireyler çalışmaya davet edilmiştir. Önceki çalışma, 18-65 yaş aralığında olan ve BB-I tanısı almış 44 manik epizotlu ve 35 depresif epizotlu hastayı içermektedir (19). Ayrıca, kontrol grubu olarak polikliniklerden yaş ve sigara içme alışkanlıkları açısından eşleştirilmiş 41 sağlıklı gönüllü seçilmiştir. Akut dönem sırasında alınan numuneler bir önceki makalede ele alınmıştır (19). Bu çalışmada, akut epizot geçiren hastalar remisyona girdiklerinde çalışmaya tekrar davet edilmiş ve ötimik dönemde serum örnekleri tekrarlanmıştır.

Tüm katılımcılar, iki kıdemli psikiyatristin uzlaşmasıyla DSM-5-Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) temelinde bir klinik görüşmeden geçirilmiştir. Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamaları istenmiştir. Hastaların klinik özelliklerine ilişkin veriler, hastalar ve yakınlarıyla yapılan görüşmelerin yanı sıra tıbbi kayıtlarının incelenmesi yoluyla elde edilmiştir. Klinisyen her katılımcı için bir sosyodemografik veri formu doldurmuştur.

Takip döneminde, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ≤ 7 ve 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS) ≤ 7

olan hastalar en az sekiz hafta sonra tam remisyonda kabul edilmiş ve kan örnekleri yeniden değerlendirilmiştir. İlk katılımcılardan manik epizotları olan 32 hasta ve depresif epizotları olan 27 hasta çalışmayı tamamlamıştır. On yedi hasta takibe devam etmek istememeleri (n=14), tam remisyona ulaşamamaları (n=2) veya ölüm (n=1) nedeniyle çalışmayı tamamlamamıştır.

Sağlıklı kontrol grubu, işe alım veya evlat edinme başvuruları öncesinde zorunlu psikiyatrik muayene için polikliniğe gelen, kendisinde veya birinci derece akrabalarında psikiyatrik bozukluk tanısı bulunmayan, yaş ve sigara içme alışkanlıklarına göre eşleştirilmiş bireylerden oluşmuştur.

Dâhil edilme kriterleri, bir önceki çalışmada BB-1 tanısıyla manik veya depresif bir dönemde değerlendirilmiş olmak ve mevcut çalışma için akut dönemden sonra en az 8 hafta sonra ötimik bir dönemde olmak ve yazılı onay vermektir. Dışlama kriterleri zekâ geriliği, demans, tıbbi durumlara bağlı psikiyatrik bozukluklar, alkol veya madde kullanım bozuklukları, merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen herhangi bir durum, kişisel atipik baş ağrısı öyküsü, kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser, serebrovasküler hastalık, epilepsi, akut enfeksiyon veya alerji ve omega-3, aspirin veya antienflamatuvar aktiviteye sahip diğer ilaçlar gibi ilaçların kullanımı idi. Her katılımcı bilgilendirilmiş yazılı onay vermiştir. Çalışmaya sadece erkek katılımcıların dâhil edilmesinin nedeni, cinsiyet hormonlarının enflamatuvar ve metabolik belirteçleri potansiyel olarak etkileme riskini azaltmaktır. Östrojen ve progesteronun mikroglial TNF- α salgısını azalttığı gösterilmiştir (20). Ek olarak, menüstrasyon dönemindeki değişiklikler, bipolar bozukluğu olan kadın hastaların %65'inde afektif semptomlarla önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir; bu da menüstrasyon döngüleri ile afektif semptomlar arasında potansiyel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (21).

Ölçümler

En az sekiz saat aç kaldıktan sonra, her katılımcıdan 10 cm³lük biyokimya tüplerine kan örnekleri alınmış ve kan serumu laboratuvarda ayırıştırılmıştır. Kan örnekleri sabah değerlendirme ile aynı saatte toplanmıştır. Her örnek için RvD1, rutin biyokimyasal ölçümler, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve hemogram testleri yapılmıştır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliseritler (TG), açlık kan şekeri (AKŞ), bel çevresi (BÇ), sistolik ve diyastolik kan basıncı ve vücut kitle endeksi (VKİ) dâhil olmak üzere metabolik sendrom parametreleri hem akut epizot hem de remisyon dönemlerinde ölçülmüştür. İstatistiksel analiz, numune sonuçları elde edildikten sonra gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Etik Kurulu tarafından 2018/245 protokol kodu ve 2018-14 karar numarası ile 06.08.2018 tarihinde onaylanmıştır.

RvD1'in çalışılması ve hesaplanması

Venöz kan örnekleri özel tüplere (131005 ml Vacutainer plastik SST jel tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) alınmış ve +4°C'de laboratuvara nakledilmiştir. Örnekler 4000 g'de beş dakika santrifüj edilmiş ve ayrılan serum örnekleri steril Eppendorf tüplerine aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. İnsan Resolvin D1 ELISA Kiti (SUNRED, 201-12-9313) serum örneklerindeki RvD1 seviyelerini ölçmek için üreticinin tavsiyelerine göre kullanılmıştır. Bu yöntem, RvD1 seviyelerinin spektrofotometri yoluyla kolorimetrik ölçümüne dayanır ve insan serum örnekleri için kantitatif sonuçlar sağlar.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, 2012, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalamalar, standart sapmalar, medyanlar, minimumlar, maksimumlar, frekanslar ve yüzdeler olarak

sunulmuştur. Kesikli değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare, Fisher's exact testi ve McNemar's testi kullanılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi sürekli değişkenlerin normalliğini değerlendirmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. Üç grup arasında anlamlı farklılıklar bulunduğu, post-hoc karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımlı gruplar, önce ve sonra karşılaştırmaları için eşleştirilmiş t-testleri ve Wilcoxon işaretli sıralama testleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Çalışmadaki örneklem büyüklüğü OpenEpi programı kullanılarak hesaplanmıştır. Konuyla ilgili önceki çalışmalar incelenmiş ve etki büyüklüğü 0,5, güç 0,80 ve alfa hata değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir. BB-1 ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki farkı tespit etmek için uygulanan testler için gereken minimum örneklem büyüklüğü 22 (her grupta 11) olarak hesaplanmıştır.

Başlangıç (semptomatik durum) ölçümleri için, serum RvD1 düzeyleri çalışma grupları (manik epizotlu hastalar, depresif epizotlu hastalar ve kontroller) arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumunu ortak değişkenler olarak içeren Tek Değişkenli Kovaryans Analizi (ANCOVA) modelleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Takip (remisyon durumu) ölçümleri için parametrik olmayan Wilcoxon signed-rank testi kullanılmış, değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Ana bulgular ile sosyodemografik faktörler (yaş, sigara içme durumu), metabolik sendrom parametreleri (HDL, TG, AKŞ, BÇ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, VKİ) ve hastalar tarafından kullanılan ilaçların günlük dozları (Lityum [Li], valproik asit [VPA], karbamazepin [KBZ], lamotrijin [LTG], antidepresanlar [AD] ve antipsikotikler [AP]) dâhil olmak üzere belirli değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için doğrusal regresyon modelleri uygulanmıştır. <0,05 p-değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Klinik özellikler

Çalışmaya manik dönemdeki 32 BB-1 hastası, depresif dönemdeki 27 hasta ve yaş ve sigara içme alışkanlıkları açısından eşleştirilmiş 41 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Örneklem sadece erkek katılımcılardan oluşmuştur. Ortalama yaş manik grup için 38,0±11,6 yıl (n=32), depresif grup için 40,4±10,5 yıl (n=27) ve kontrol grubu için 39,0±10,7 yıl (n=41) idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,703). Manik ve depresif dönemlerdeki hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu kesitsel çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara ait ayrıntılı sosyodemografik ve klinik veriler bir önceki makalede yayımlanmıştır (19).

Sigara içme alışkanlıkları açısından manik atak grubundaki hastaların %59,4'ü, depresif atak grubunun %74,1'i ve sağlıklı kontrol grubunun %63,4'ü sigara içmiştir. Gruplar arasında sigara içme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,480).

Akut epizotları takip eden remisyon dönemindeki farmakolojik tedavilerle ilgili olarak, hastalar medikal tedavi olarak AP, VPA, Li, KBZ, LTG ve AD kullanmıştır. Depresif epizot geçiren hastaların %37,1'inin ve depresyon sonrası gruptaki hastaların %18,5'inin antidepresan kullandığı görülmüştür. Hem atak hem de remisyon dönemlerinde uygulanan farmakolojik tedaviler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Akut ve remisyon döneminde RvD1 ölçümü

Başlangıçtaki ortalama RvD1 düzeyleri manik epizot grubunda (n=44) 23,93±34,13 ng/ml, depresif epizot grubunda (n=34) 11,51±4,14 ng/ml ve

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

	Mani (n=32)		Depresyon (n=27)		p / z (test istatistiği)
	Ortalama ± SS	Medyan (min. - maks.)	Ortalama ± SS	Medyan (min. - maks.)	
Yaş (yıl)	38,0±11,6	37 (18-62)	40,4±10,5	39 (21-64)	0,703 ^β z=0,704
İlk hastalık yaşı (yıl)	26,1±9,1	23 (16-52)	23,3±7,3	21 (14-38)	0,251 ^m z=-1,147
İlk tedavi yaşı (yıl)	26,4±8,9	24 (16-52)	25,7±8,8	25 (14-44)	0,696 ^m z=-0,390
Toplam epizot sayısı	6,3±4,4	5 (1-19)	9,9±6,7	7 (2-27)	0,012^{α*} z=-2,504
Manik epizot sayısı	4,7±3,2	4 (1-16)	4,1±4,1	3 (1-19)	0,120 ^m z=-1,553
Depresif epizot sayısı	1,4±1,2	1 (0-4)	4,7±3,3	4 (1-13)	<0,001^{m**} z=-3,903
Hipomanik epizot sayısı	2,0±1,3	1 (1-4)	2,2±1,7	2 (1-7)	0,876 ^m z=-0,156
Karma özellikli epizot sayısı	1,7±1,2	1 (1-3)	1,3±0,6	1 (1-2)	0,659 ^m z=-0,441
Toplam hastaneye yatış sayısı	4,5±3,9	3 (1-17)	4,4±4,5	3 (0-20)	0,832 ^m z=-0,213
Hastalık süresi (yıl)	11,6±9,6	9 (0-40)	16,6±9,8	16 (3-39)	0,014^{m*} z=-2,451
Ortalama serum RvD1 seviyeleri (ng/ml)	27,94±38,46	11,9 (2,7-162,9)	11,52±4,04	11,2 (4,6-17,2)	0,014^{m*} z=-2,451

m: Mann-Whitney U testi; min: minimum; maks: maksimum; ng/ml: mililitre başına nanogram; SS: standart sapma; β: Kruskal-Wallis testi (kontrol grubu ile karşılaştırma); *: <0,05; **: <0,001

Tablo 2. Akut epizot ve tam remisyondaki hastaların aldığı farmakolojik tedaviler

	Mani (n=44) % - ortalama ± SS	Post-mani remisyon (n=32) % - ortalama ± SS	Depresyon (n=34) % - ortalama ± SS	Post-depresyon remisyon (n=27) % - ortalama ± SS
Antipsikotik (mg/gün) *	%11,6 140,81±413,63	%87,5 491,7±371,0	%94 498,6±446,8	%85,1 547±414,5
Valproik Asit (mg/gün)	%4,5 56,81±268,84	%53,1 1323,5±439,8	%28,6 371,42±631,20	%25,9 1214,2±267,2
Lityum (mg/gün)	%2,2 27,27±180,90	%50 1050±289,8	%62,9 702,85±586,35	%66,6 1250±212,1
Karbamazepin (mg/gün)	-	-	%2,9 11,42±67,61	%3,7 400
Lamotrijin (mg/gün)	-	-	%17,1 16,42±49,23	%22,2 187,5±54,1

mg/gün: günde miligram; SS: standart sapma, *: ortalama antipsikotik dozu 100 mg klorpromazin eşdeğeri doz olarak elde edilmiştir.

kontrol grubunda (n=41) 8,16±4,43 ng/ml idi. Mevcut prospektif çalışma için ortalama serum RvD1 değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. İlk RvD1 ölçümleri Şekil 1, bölüm A'da gösterilmiştir.

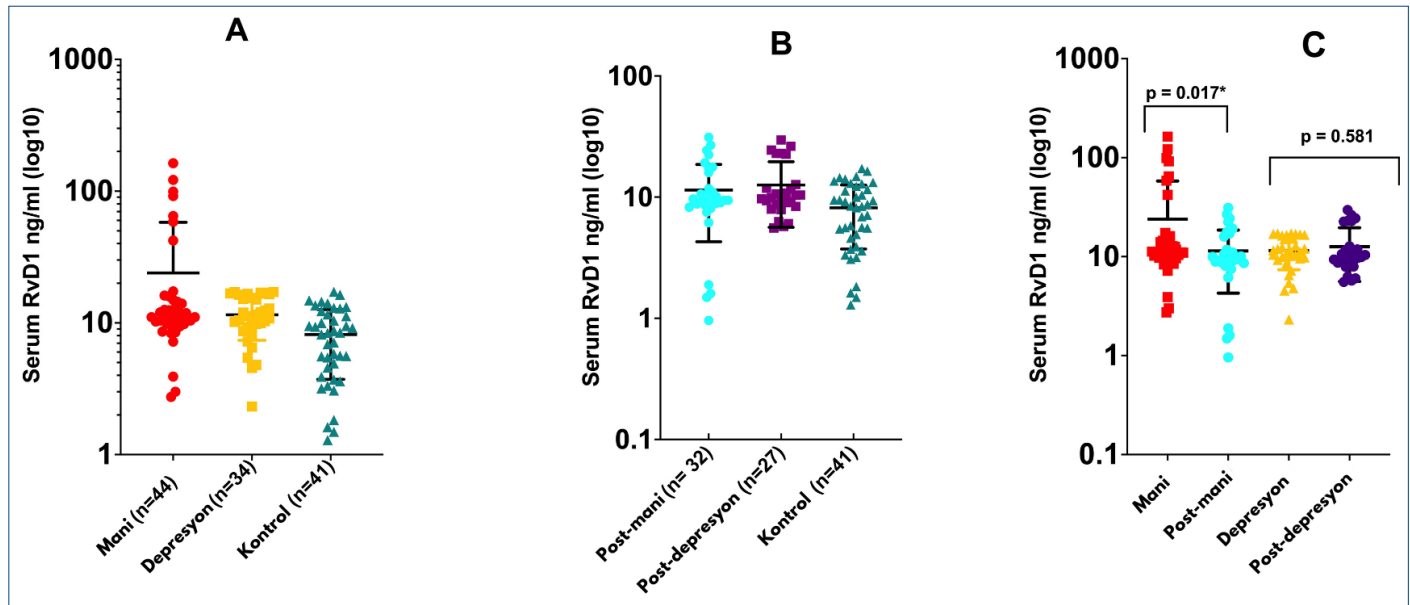
Remisyon dönemindeki ortalama RvD1 seviyeleri mani sonrası grupta (n=32) 11,43±7,15 ng/ml ve depresyon sonrası grupta (n=27) 12,60±6,98 ng/ml idi. Takip RvD1 ölçümleri Şekil 1, Bölüm B'de gösterilmiştir.

Mani grubunda ilk akut dönem RvD1 düzeyleri ile remisyon dönemi düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir (p=0,017, z=-2,391, n=32). Ancak, depresyon grubunda ilk ve ikinci RvD1 ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,581, z=-0,553, n=27). Takip karşılaştırma değerleri Şekil 1, bölüm C'de gösterilmiştir. Gruplar arasında serum RvD1 seviyelerinin ikili karşılaştırmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

RvD1'in korelasyonları

RvD1'in akut korelasyonları bir önceki çalışmada tartışılmıştır (17). İlk RvD1 ölçümü ile günlük AP (p <0,001, r=0,382) ve VPA (p=0,001, r=0,309) dozları arasında anlamlı bir korelasyon vardı.

İkinci RvD1 ölçümü ile YMRS toplam skoru (p=0,025, r=0,292) ve HDRS toplam skoru (p=0,009, r=0,336) arasında anlamlı pozitif, zayıf-orta düzeyde korelasyonlar bulunmuştur. İkinci RvD1 ölçümü ile günlük AP (p=0,032, r=0,215) ve Li (p=0,001, r=0,315) dozlarının yanı sıra HDL (p=0,04, r=-0,206) ve TG (p=0,009, r=0,262) arasında da anlamlı korelasyonlar vardı. Remisyon döneminde RvD1 ile MetS veya enflamatuvar parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Akut dönem korelasyonları önceki bir yayında mevcuttur (19).



Şekil 1. Bölüm A: RvD1 değerlerinin ilk ölçümünde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$, $z = 15,719$, $df = 2$). Kontrol grubundaki RvD1 seviyeleri mani ve depresyon gruplarındakilerden önemli ölçüde daha düşüktü (Bonferroni düzeltmesinden sonra sırasıyla $p = 0,001$, $z = 27,731$; $p = 0,008$, $z = 23,843$). Bu fark yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi ve sigara içme durumuna göre ayarlandıktan sonra bile mani ve kontrol grupları arasında anlamlı kalmıştır ($p = 0,003$, $F = 6,263$, $df = 2$). Mani ve depresyon gruplarındaki RvD1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 1$, $z = 3,888$). Tablodaki değerler logaritmik ölçekte çizilmiştir. **Bölüm B: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ikinci RvD1 ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,033$, $z = 6,812$, $df = 2$).** Kontrol grubundaki serum RvD1 seviyeleri, depresyon sonrası gruptakilerden önemli ölçüde daha düşüktü (Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra $p = 0,044$, $z = 17,521$). Bu fark, yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi ve sigara içme durumuna göre ayarlandıktan sonra bile depresyon sonrası ve kontrol grupları arasında anlamlı kalmıştır ($p = 0,021$, $F = 4,049$, $df = 2$). Mani sonrası ve depresyon sonrası dönemlerdeki hastalar ($p = 1,000$, $z = -4,751$) ile mani sonrası ve kontrol grupları ($p = 0,186$, $z = 12,770$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tablodaki değerler logaritmik ölçekte çizilmiştir. **Bölüm C: Mani grubunda akut atağın ilk ölçümü ile remisyon dönemine ulaştıklarında yapılan ikinci RvD1 ölçümü arasında anlamlı bir fark vardı ($p = 0,017$, $z = -2,391$, $n = 32$).** Depresyon grubunda birinci ve ikinci RvD1 ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,581$, $z = -0,553$, $n = 27$). Tablodaki değerler logaritmik ölçekte çizilmiştir.

Tablo 3. Gruplar arasında serum RvD1 düzeylerinin ikili karşılaştırmaları

	p	Test istatistiği
Mani ve depresyon ^α	1,000 ^m	23,843
Mani ve kontrol ^α	0,001^{m*}	27,731
Depresyon ve kontrol ^α	0,008^{m*}	23,843
Post-mani remisyon ve kontrol ^α	0,186 ^m	12,770
Post-depresyon remisyon ve kontrol ^α	0,044^{m*}	17,521
Post-mani ve post-depresyon remisyonu ^α	1,000 ^m	-4,751
Mani ve post-mani remisyon ^γ	0,017 ^{γ*}	-2,391
Depresyon ve post-depresyon remisyon ^γ	0,581 ^γ	-0,553

m: Mann-Whitney U testi; γ: Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır; *: <0,05. Anlamlılık değerleri çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır.

RvD1 için doğrusal regresyon modeli

Yaş, VKİ, sigara içme durumu, günlük ilaç dozları (Li, VPA, KBZ, LTG, AP) ve MetS parametrelerini (TG, HDL, AKŞ, BÇ, sistolik ve diyastolik arter basıncı) içeren doğrusal bir regresyon modeli, günlük AP dozunun ($\beta = 0,025$, $t = 4,949$, $p < 0,001$), VPA ($\beta = 0,013$, $t = 2,631$, $p = 0,01$) ve Li'nin ($\beta = -0,012$, $t = -2,686$, $p = 0,009$) RvD1 değişikliklerini önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur. Öngörücülerin hiçbiri bu modeldeki ikinci RvD1 ölçümünü önemli ölçüde etkilememiştir ($R^2 = 0,194$, $df = 14$, $F = 1,441$, $p = 0,153$).

Metabolik sendrom ve enflamatuvar parametreler

Metabolik sendrom parametreleri akut ve remisyon dönemleri arasında ve remisyon ve kontrol grupları arasında Tablo 4'te gösterildiği gibi karşılaştırılmıştır. Takip sırasında, tam remisyon sağlandığında mani hastalarında WBC ($p = 0,009$, $z = -2,606$) ve nötrofil sayıları ($p = 0,007$, $z = -2,693$) önemli ölçüde azalmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı ($p = 0,678$, $z = -0,416$) ve CRP düzeylerinde ($p = 0,808$, $z = -0,243$) manik dönem ve

remisyon dönemleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Depresif dönem grubunda, remisyon dönemine girdikten sonra WBC ($p = 0,782$, $z = -0,276$), ESR ($p = 0,193$, $z = -1,303$) ve nötrofil sayılarında ($p = 0,130$, $z = -1,514$) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, CRP düzeyleri depresyonun takip süresi boyunca önemli ölçüde azalmıştır ($p = 0,004$, $z = -2,880$).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın en önemli bulgusu, RvD1 seviyelerinin takip sırasında manik dönemden remisyon dönemine kadar önemli ölçüde azalmış olmasıdır. Ancak, depresif dönemden tam remisyon dönemine kadar gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

RvD1 ile ilişkili reseptör formil peptid reseptörü 2 (ALX/FPR2), nöronal büyümede çok önemli bir rol oynar. Bu reseptörün inhibisyonu hipokampal nöronlarda akson ve dendrit uzunluklarının azalmasına yol

Tablo 4. Akut epizot ve remisyon dönemindeki hastalarda ve kontrol grubunda metabolik sendrom parametrelerinin ortalama değerleri

	Mania	Post-mani remisyon	p	Depresyon	Post-depresyon remisyon	p	Kontrol	p
Sistolik AP (mmHg)	117,0±8,8	123,4±11,8	0,078 ^t t=-2,939	116,4±9,1	123,0±9,5	0,001^t t=-3,631	119,3±10,6	0,203 ^α F=9,972
Diastolik AP (mmHg)	73,7±7,0	76,4±10,3	0,156 ^t t=-1,376	76,0±6,2	76,7±8,1	0,646 ^t t=-0,465	75,6±7,0	0,847 ^α F=0,166
AKŞ (mg/dl)	96,3±28,9	99,7±18,4	0,052 ^γ z=-1,946	96,4±19,4	99,9±14,9	0,151 ^t t=-1,480	93,1±23,7	0,013^β t. ist=8,662
BÇ (cm)	102,1±16,9	109,3±15,5	<0,001^t t=-4,272	101,6±10,9	105,2±10,9	0,007^t t=-2,944	96,4±11,1	<0,001^α F=9,972
HDL (mg/dl)	44,3±12,7	41,7±12,4	0,113 ^γ z=-1,584	37,9±11,4	37,7±9,5	0,647 ^γ z=-0,458	43,9±11,13	0,064 ^β t. ist=5,484
TG (mg/dl)	193,3±344,8	203,1±133,8	0,006^γ z=-2,773	231,5±173,0	202,9±134,5	0,290 ^γ z=-1,057	138,1±66,1	0,049^β t. ist=6,045
VKI (kg/m ²)	27,2±6,7	28,5±6,4	<0,001^t t=-3,241	27,4±3,3	28,0±2,8	0,124 ^t t=-1,588	26,0±3,4	0,043^α F=3,246

AKŞ: açlık kan şekeri; AP: arteriyel kan basıncı; BÇ: bel çevresi; cm: santimetre; HDL: yüksek lipoprotein; mg/dl: 100 millilitrede miligram; mmHg: milimetre cıva; kg/m²:metrekare başına kilogram; TG: trigliserid; t: Bağımlı gruplarda t testi; t. ist: test istatistiği; VKI: vücut-kitle endeksi; α: tek yönlü ANOVA; β: Kruskal-Wallis testi; γ: Wilcoxon işaretli sıralar testi. Post-mani, post-depresyon ve kontrol grupları arasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

açar. Bu reseptörler merkezi sinir sisteminde (MSS) yaygındır ve araşidonik asit /lipoksin A4 (LXA4) veya DHA/RvD1 gibi maddeler aracılığıyla aksonal ve dendritik büyümeye aracılık ederek öğrenme, hafıza, denge ve nosisepsiyonu etkiledikleri düşünülmektedir (22). Parkinson hastalığının başlangıç döneminde hastalarda daha düşük RvD1 seviyeleri bulunmuştur. Parkinson hastalığının sıçan modelinde, RvD1 ile yapılan kronik ve erken tedavi sonucunda enflamasyonun, nöronal disfonksiyonun ve motor sorunların azaldığı saptanmıştır (23). Bu, RvD1'in potansiyel nöroprotektif etkilerini vurgulamaktadır. Ayrıca, BB ve şizofreni hastalarının prefrontal beyaz maddesinde aksonal taşıma ile ilgili proteinleri inceleyen bir çalışmada, BB hastalarında bu proteinlerin sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bu durum, prefrontal beyaz maddede aksonal proteinlerde potansiyel bir eksikliğe işaret etmekte ve BB hastalarının MSS'inde aksonal yoğunluğun veya işlevin azaldığını göstermektedir (24). Bu çalışmada, akut BB epizotları ve remisyon sırasında yükselen RvD1 seviyelerinin olası aksonal dejenerasyona işaret edebileceği varsayılmıştır. Akut epizotlar sırasında RvD1'deki artış, dejenerasyonun arttığını ve remisyon sırasında kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyelerin devam etmiş olarak saptanması da nörodejenerasyonun devam ettiğini düşündürmektedir.

Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) RvD1 seviyeleri, yüksek derecede aktif multipl skleroz (MS) hastalarında daha az aktif MS hastalarına kıyasla daha yüksektir (25). RvD1 ile enflamatuvar hastalık aktivitesi arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Bir önceki makalemizde, RvD1'in "gecikmiş çözümleyici" olarak hareket edebileceğini ve epizotlar sırasında enflamasyona yanıt olarak reaktif bir şekilde artabileceğini öne sürmüştük (19). Çözülme aşamasında iltihaplanma iki gruba ayrılmıştır. Merkezi sinir sisteminin kronik enflamatuvar hastalıklardan koruyan mekanizma bu çözücü agonistlerin baskınlığını önleyemiyor gibi görünmektedir çünkü "erken çözücüler" çözülmenin başlangıcında düşük olma ve kademeli olarak artma eğilimindeyken, "gecikmiş çözücüler" başlangıçta çok yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada, kontrol grubuna kıyasla her iki grupta da RvD1 seviyelerinin ısrarla yüksek olması, RvD1'in gecikmeli bir çözücü olduğunu gösterebilir. Bu durum, BB'nin etiopatogenezinde kronik enflamatuvar bir sürecin varlığını düşündürmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında hem akut hem de remisyon dönemlerinde yapılan bir çalışmada, serum RvD1 seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla her iki dönemde de yüksek bulunmuş, ancak seviyeler iki dönem arasında azalmıştır (26). Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde etmemiz, RvD1'in kronik enflamatuvar hastalıkların etiolojisindeki

önemli rolünü vurgulamaktadır. Çalışmamız RvD1'in özellikle depresif epizotlar sırasında yetersiz kaldığını göstermektedir. Dolayısıyla, RvD1 bipolar bozuklukta kronik düşük dereceli enflamasyonun giderilmesi için potansiyel bir terapötik hedef olabilir.

Çalışmalar, enflamasyon yoğun olduğunda ve enflamatuvar hücreler hızla pik yaptığında, enflamasyonun çözülmesinin hızlı olduğunu; ancak enflamatuvar hücreler kademeli olarak arttığında, çözülmenin geciktirildiğini göstermiştir (27). Çalışmamızda, RvD1 seviyeleri manik dönemlerde depresif dönemlere göre daha yüksek bulunmuştur. RvD1'in mani döneminde daha şiddetli enflamasyona karşı reaktif bir yanıt olarak daha fazla arttığını, depresif dönemde ise muhtemelen düşük seviyeli enflamasyondaki kademeli artış nedeniyle çözünürlüğün geciktirildiğini öne sürebiliriz. Bu nedenle, RvD1 depresif hastaların tam remisyon döneminde bile yüksek kalmıştır. Önceki deneysel hayvan modeli çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda, RvD1'i hedef alan tedavilerin özellikle depresif dönemler sırasında faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Kronik stres modelinde farelerde RvD1 ve RvD2'nin intraserebroventriküler infüzyonunun depresyon benzeri davranışı iyileştirdiği gözlemlenmiştir (28). Ketaminin antidepresan etkileri için kritik olan rapamisin kompleksi 1'in (mTORC1) mekanik hedefi, RvD1, RvD2 ve RvE1'in davranışsal etkileriyle aktive edilir (29). Önceki çalışmalar RvD1 seviyelerinin depresyon hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir (19). Mevcut sonuçlarda, depresif dönem grubu remisyon dönemine girdiğinde bile, RvD1 seviyeleri düşmemiş ve sağlıklı kontrol grubundakilerden önemli ölçüde yüksek kalmıştır. Bu durum, özellikle depresif dönemin BB'de kalıcı enflamatuvar değişikliklere neden olduğunu ve RvD1 üzerinden etki eden bir terapötik ajanın bu etkileri tersine çevirebileceğini düşündürülebilir. Bipolar bozuklukta manik ve depresif dönemlerin farklı etiopatogenezlere sahip olabileceği yorumunu yapabiliriz.

Kronik stres, hipokampal bölgede 5-lipoksijenaz ekspresyonunu artırarak, reseptörleri aracılığıyla depresyona neden olan sisteinil lökotrienlerin üretimine yol açar. Beyindeki resolvinler, depresyon hastalarının diyetindeki n-3 yağ asitlerinin yararlı etkileriyle tutarlı olarak nöroenflamasyonun neden olduğu depresyonu azaltır (30). Tip 1 diabetes mellitus hayvan modellerinde, hipokampal ve prefrontal RvD5 uygulamasından sonra diabetes mellitusun neden olduğu enflamasyona bağlı depresyon benzeri davranışların ve yüksek kan glikoz seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (31). Eikosapentaenoik asit 4 g/gün takviyesi almak üzere rastgele atanan ve 18-hidroksiyeikosapentaenoik asit (18-HEPE)

üretimini uyarma konusunda üstün bir yetenek gösteren majör depresif bozukluk (MDB) hastalarında daha yüksek yanıt oranları görülmüştür. 18-HEPE ile hem sistemik enflamasyon hem de depresif semptomlar arasında ters bir ilişki olduğundan, enflamasyonun çözülmesinin aktivasyonu, MDB'nin omega-3 yağ asidi takviyesi ile tedavisinde potansiyel bir mekanizma olarak vurgulanmaktadır (32). Çalışmamızda RvD1'in TG ve HDL ile ilişkisini saptamış olmamız RvD1 seviyelerini artırmak için omega-3 takviyesinin lipid ve glukoz düzensizliği olan BB hastalarında özellikle yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anevrizmal subaraknoid kanaması (aSAK) olan hastalarda akut dönem RvD1 serum düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. En düşük seviye anevrizma sonrası birinci günde bulunurken, en yüksek seviye dokuzuncu günde gözlenmiştir (33). Serum RvD1 aSAK için öngörücü bir biyobelirteçtir; aSAK sonrası düşüşü hastalık şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve aSAK'lı bireylerde daha kötü sonuçları bağımsız olarak öngörür (34). RvD1 ayrıca MDB hastalarında depresyonun şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir (18). Ayrıca, önceki çalışmamız remisyondaki RvD1 seviyelerinin YMRS ve HAM-D skorlarıyla ilişkili olduğunu ve YMRS skorlarının manik atakların şiddetini gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu, RvD1'in gelecekte BB'nin şiddetini değerlendirmek için bir serum belirteci olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Lityum veya ketiapin tedavisinin ilk atak manik hastalarda ve kontrollerde eritrosit DHA düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bulgular, manik semptomların başlangıcının seçici eritrosit DHA eksiklikleri ile ilişkili olduğunu ve yağ asidi durumundaki değişikliklerin tedaviyi kabir duygudurum semptomlarının azalmasına aracılık etmediğini göstermektedir (35). İntihar girişiminde bulunan hastaların DHA seviyeleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir; bu da daha az intihar girişiminin daha yüksek EPA ve lityum seviyeleriyle bağlantılı olabileceği hipotezine yol açmıştır (36). Postmortem yapılan bir çalışma, ilaç kullanmayan bipolar hastaların orbitofrontal korteks DHA ve araşidonik asit bileşiminde, duygudurum dengeleyici veya antipsikotik ilaçlar alanlara kıyasla daha fazla eksiklik olduğunu ortaya koymuştur (37). Bu çalışmada, RvD1'in hem akut hem de remisyon dönemlerinde antipsikotikler ve duygudurum dengeleyicilerle anlamlı pozitif korelasyonun tespit edilmiş olması, BB tedavilerinin etkilerine kısmen RvD1'in aracılık ettiğini gösterebilir.

Bir çalışmada CRP'nin sadece manik dönemde kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuş ve CRP bir durum belirteci olarak önerilmiştir (38). CRP'nin BB'de duygudurumdan bağımsız olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve hs-CRP'nin BB ve BB manik epizotlarının bir öngörücüsü olduğu da bildirilmiştir (39). hs-CRP'nin tedaviye yanıtı öngörebileceği düşünülmektedir (40). Çalışmamızda depresyondaki grup remisyonla girdiğinde CRP düştüğünden, CRP'nin tedaviye yanıtı öngörmek için kullanılabilirliğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hormonlardaki ve dolayısıyla enflamatuvar belirteçlerdeki dögüsel değişimleri önlemek için yalnızca erkek katılımcılar çalışmaya dähil ettik. Östrojen ve progesteronun mikrogial TNF- α salgısını azalttığı gösterilmiştir (20). Östrojen dalgalanmasının BB etiyojisinde önemli olduğu bildirilmiştir (41). Ancak, tamamı erkeklerden oluşan bir örneklem genel nüfusu temsil etmemektedir. Ayrıca, çalışmamızın tek belirteç olarak RvD1'e dayanması bulgularımızın kapsamını sınırlamaktadır. Proenflamatuvar ve lipid çözücü ailelerden ek belirteçlerin değerlendirilmesi, verilerin daha kapsamlı bir şekilde yorumlanmasını sağlayabilirdi. Bir diğer sınırlama da çalışmadan ayrılma oranı ve çalışmayı tamamlayan katılımcı sayısının azlığıdır. Resolvin kısmen omega-3 yağ asitlerinden sentezlendiğinden, diyetle omega-3 alımı resolvin düzeylerini önemli ölçüde etkileyebilir. Hastalarımızın beslenme alışkanlıklarının belgelenmemiş olması bir sınırlama teşkil etmektedir. Son olarak, yaş ve sigara içmenin enflamatuvar

süreçler üzerinde istenmeyen etkileşimleri vardır. Bu nedenle, bu etkileri azaltmak için benzer yaş ortalamalarına ve sigara içme oranlarına sahip gruplar seçtik (42).

Bulgularımız, RvD1'in BB'de hem kronik enflamasyonun hem de potansiyel aksonal dejenerasyonun bir göstergesi olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. RvD1'in manik ve depresif durumları tanımlamak için tanısıl bir belirteç olarak potansiyel faydasını öneriyoruz. Hem akut hem de remisyon dönemlerinde RvD1 seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında gözlenen korelasyon, bu biyobelirtecin hastalığın ilerlemesini ve şiddetini izlemek için umut vaat ettiğini göstermektedir. Ayrıca, özellikle depresif epizotlar bağlamında RvD1'i hedef alan terapötik müdahalelerin gelecekte daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. RvD1 seviyelerini modüle etmenin BB-1 yönetimindeki terapötik etkilerini keşfetmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, hem akut hem de remisyon dönemleri dähil olmak üzere hastaların enflamatuvar parametrelerini uzunlamasına inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışma Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Etik Kurulu tarafından 2018/245 protokol kodu ve 2018-14 karar numarası ile 06.08.2018 tarihinde onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamaları istenmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- BKK, ÖYÖ, NK, TK; Tasarım- BKK, TK, NK, ÖYÖ ; Denetleme- BKK, ÖYÖ, ŞŞ, PÜÖ; Kaynaklar- NK, TK, ÖYÖ; Malzemeler- BKK, ÖYÖ, ŞŞ, RC, PÜÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BKK, ÖYÖ, PÜÖ, ŞŞ, RC; Analiz ve/veya Yorum- BKK, ÖYÖ, PÜÖ, ŞŞ, RC; Literatür Taraması- BKK, ÖYÖ, TK; Yazıyı Yazan- BKK, ÖYÖ; Eleştirel İnceleme- NK, TK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki fon sağlayıcı kuruluşlardan herhangi bir özel hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841-1856. [Crossref]
- Young AH, Juruena MF. The neurobiology of bipolar disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2021;48:1-20. [Crossref]
- Ferat-Osorio E, Maldonado-García JL, Pavón L. How inflammation influences psychiatric disease. *World J Psychiatry*. 2024;14(3):342. [Crossref]
- Zhang Y, Wang J, Ye Y, Zou Y, Chen W, Wang Z, et al. Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;125:110740. [Crossref]
- Poletti S, Mazza MG, Benedetti F. Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):247. [Crossref]
- Khan MZ, He L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. *Neuropharmacology*. 2017;113:639-651. [Crossref]
- Das UN. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathobiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;42:122-134. [Crossref]
- Pomponi M, Pomponi MF. Alzheimer's disease prevention & acetyl salicylic acid: a believable story. *Indian J Med Res*. 2014;139(1):1.
- Wang L, Yuan R, Yao C, Wu Q, Marie C, Xie W, et al. Effects of resolvin D1 on inflammatory responses and oxidative stress of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Chin Med J*. 2014;127(05):803-809. [Crossref]
- Deyama S, Ishikawa Y, Yoshikawa K, Shimoda K, Ide S, Satoh M, et al. Resolvin D1 and D2 reverse lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors through the mTORC1 signaling pathway. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(7):575-584. [Crossref]
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867. [Crossref]
- Clària J, Dallı J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immunol*. 2012;189(5):2597-2605. [Crossref]

13. Babı D, Maslov B, Nikoli K, Martinac M, Uzun S, Kozumplik O. Bipolar disorder and metabolic syndrome: comorbidity or side effects of treatment of bipolar disorder. *Psychiatr Danub.* 2010;22(1):75–78.
14. McElroy SL, Keck Jr PE. Obesity in bipolar disorder: an overview. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(6):650–658. [\[Crossref\]](#)
15. Li C, Birmaher B, Rooks B, Gill MK, Hower H, Axelson DA, et al. High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(4):11793. [\[Crossref\]](#)
16. Kasak M, Ceylan MF, Hesapcioglu ST, Senat A, Erel Ö. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) levels in adolescent with bipolar disorder and their relationship with metabolic parameters. *J Mol Neurosci.* 2022;72(6):1313–1321. [\[Crossref\]](#)
17. Kök Kendirlioglu B, Cihnioglu R, Kalelioglu T, Unalan Ozpercin P, Yuksel Oksuz O, Sozen S, et al. May PPAR gamma be significant in bipolar disorder only in the presence of metabolic syndrome? *Psychiatr Danub.* 2023;35(2):210–219. [\[Crossref\]](#)
18. Guo J, Zhang T, Chen W, Tan J, Li X, Zheng A, et al. The relationship between serum resolvin D1, NLRP3, cytokine levels, and adolescents with first-episode medication-naïve major depressive disorder. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):285. [\[Crossref\]](#)
19. Kök 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):83–88. [\[Crossref\]](#)
20. Drew PD, Chavis JA. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. *J Neuroimmunol.* 2000;111(1-2):77–85. [\[Crossref\]](#)
21. Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow PC. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2003;5(1):48–52. [\[Crossref\]](#)
22. Ho CF-Y, Ismail NB, Koh JK-Z, Gunaseelan S, Low Y-H, Ng Y-K, et al. Localisation of formyl-peptide receptor 2 in the rat central nervous system and its role in axonal and dendritic outgrowth. *Neurochemical Research.* 2018;43:1587–1598. [\[Crossref\]](#)
23. Krashia P, Cordella A, Nobili A, La Barbera L, Federici M, Leuti A, et al. Blunting neuroinflammation with resolvin D1 prevents early pathology in a rat model of Parkinson's disease. *Nature communications.* 2019;10(1):3945. [\[Crossref\]](#)
24. Shao L, Golbaz K, Honer WG, Beasley CL. Deficits in axon-associated proteins in prefrontal white matter in bipolar disorder but not schizophrenia. *Bipolar Disord.* 2016;18(4):342–351. [\[Crossref\]](#)
25. Prüss H, Rosche B, Sullivan AB, Brommer B, Wengert O, Gronert K, et al. Proresolution lipid mediators in multiple sclerosis -differential, disease severity-dependent synthesis- a clinical pilot trial. *PLoS One.* 2013;8(2):e55859. [\[Crossref\]](#)
26. Abdallah ZY, Ibrahim M, Thomas MM, Megahed H, Eldeen GN, Hamed K, et al. Clinical implications of S100A12 and resolvin D1 serum levels, and related genes in children with familial mediterranean fever. *J Child Sci.* 2021;11(01):e163–e169. [\[Crossref\]](#)
27. Morris T, Stables M, Colville-Nash P, Newson J, Bellingan G, de Souza PM, et al. Dichotomy in duration and severity of acute inflammatory responses in humans arising from differentially expressed proresolution pathways. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(19):8842–8847. [\[Crossref\]](#)
28. Ishikawa Y, Deyama S, Shimoda K, Yoshikawa K, Ide S, Satoh M, et al. Rapid and sustained antidepressant effects of resolvin D1 and D2 in a chronic unpredictable stress model. *Behav Brain Res.* 2017;332:233–236. [\[Crossref\]](#)
29. Deyama S, Kaneda K, Minami M. Resolution of depression: antidepressant actions of resolvins. *Neurosci Res.* 2022;S0168-0102(22)00266-8. [\[Crossref\]](#)
30. Furuyashiki T, Akiyama S, Kitaoka S. Roles of multiple lipid mediators in stress and depression. *Int J Immunol.* 2019;31(9):579–587. [\[Crossref\]](#)
31. Leão FF, Waltrick APF, Verri Jr WA, da Cunha JM, Zanoveli JM. Resolvin D5 disrupts anxious-and depressive-like behaviors in a type 1 diabetes mellitus animal model. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2022;395(10):1269–1282. [\[Crossref\]](#)
32. Lamon-Fava S, Liu M, Dunlop BW, Kinkead B, Schettler PJ, Felger JC, et al. Clinical response to EPA supplementation in patients with major depressive disorder is associated with higher plasma concentrations of pro-resolving lipid mediators. *Neuropsychopharmacology.* 2023:1-7. [\[Crossref\]](#)
33. Kendirlioglu BC, Aydoğmuş E, Hıcdönmez T. Comparison of resolvin D1 levels in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage with those in healthy controls. *South Clin Istanbul Eurasia.* 2021;32(3):273–279.
34. Yu D, Jiang F, Xu W, He P, Chen F, Liu X, et al. Declined serum resolvin D1 levels to predict severity and prognosis of human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023:1463-1476. [\[Crossref\]](#)
35. McNamara RK, Jandacek R, Tso P, Blom TJ, Welge JA, Strawn JR, et al. First-episode bipolar disorder is associated with erythrocyte membrane docosahexaenoic acid deficits: Dissociation from clinical response to lithium or quetiapine. *Psychiatry Res.* 2015;230(2):447–453. [\[Crossref\]](#)
36. Kurosawa K, Terao T, Kanehisa M, Shiotsuki I, Ishii N, Takenaka R, et al. Naturally absorbed polyunsaturated fatty acids, lithium, and suicide-related behaviors: A case-controlled study. *J Affect Disord.* 2018;241:200–205. [\[Crossref\]](#)
37. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Hahn C-G, et al. Deficits in docosahexaenoic acid and associated elevations in the metabolism of arachidonic acid and saturated fatty acids in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2008;160(3):285–299. [\[Crossref\]](#)
38. Korkmaz ŞA, Kızgın S, Oğuz EF, Neşelioğlu S, Erel Ö. Thiol-disulphide homeostasis, ischemia-modified albumin, complete blood count-derived inflammatory markers and C-reactive protein from acute mania to early remission in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2023;339:426–434. [\[Crossref\]](#)
39. Xu F, Wang X, Zhang T, Xie T, Xin X, Zhao Y, et al. Analysis of complete blood count and derived inflammatory indicators for bipolar disorder patients with different states. *Front Psychiatry.* 2023;14. [\[Crossref\]](#)
40. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik Mehmet S. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):386–392. [\[Crossref\]](#)
41. Meinhard N, Kessing LV, Vinberg M. The role of estrogen in bipolar disorder, a review. *Nord J Psychiatry.* 2014;68(2):81–87. [\[Crossref\]](#)
42. Laan M, Qvarfordt I, Riise GC, Andersson BA, Larsson S, Lindén A. Increased levels of interleukin-16 in the airways of tobacco smokers: relationship with peripheral blood T lymphocytes. *Thorax.* 1999;54(10):911–916. [\[Crossref\]](#)