

Araştırma / Original article**İki uçlu duygudurum bozukluğunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası akut mani dönemlerinde kan nitrik oksit ve asimetrik dimetil arginin düzeylerinin karşılaştırılması****Ahmet TİRYAKİ,¹ Demet SAĞLAM AYKUT,² Evrim ÖZKORUMAK,¹ S. Caner KARAHAN³****ÖZ**

Amaç: Nitrik oksit (NO) ve NO'nun sistem içi baskılayıcısı olan asimetrik dimetilargininin (ADMA) işlevi, duygudurum bozuklukları, şizofreni, otizm, obsesif kompulsif bozukluk ve Alzheimer hastalığında incelenmiş ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen duygudurum düzenleyici ilaçların düzenekleri henüz açık değildir. Önceki çalışmalarda, iki uçlu duygudurum bozukluğunda (İDB) antimanik tedavi ile oksidatif stres parametrelerinin düştüğü gösterilmiştir. Çalışmalar lityumun antioksidan etkilerini açıkça göstermiştir. Lityumun çeşitli hedeflere olan düzenleyici etkileri ile oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkiler ürettiği öne sürülebilir. Lityumun nitrik oksit sentaz enzimi üzerindeki etkileri laboratuvar çalışmalarında incelenmiştir. Bu çalışmada İDB tip I (İDB-I) hastalarının akut mani ve lityum ile tedavi sonrası ötimi dönemlerinde, plazma NO ve ADMA düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya KTÜ Farabi Hastanesi'ne başvurmuş DSM-IV-TR'ye göre İDB-I mani nöbeti tanısı konulan ve lityumla izlenen 17 hasta alınmıştır. Hastalık dönemleri ve ötimi dönemlerinde hastalara SCID-I, HAM-D, YMRS, MADRS ölçekleri uygulanmıştır. Hastalardan mani ve ötimi dönemlerinde NO ve ADMA tayini için, iki tüp plazma örneği alınmıştır. **Bulgular:** Tedavi öncesi gruba göre tedavi sonrası grupta ADMA anlamlı olarak düşerken NO düzeyi anlamlı olarak yükselmiştir. **Sonuç:** Bu çalışmada, lityum tedavisi sonrasında İDB mani nöbeti hastalarının NO plazma düzeyinde artma ve ADMA plazma düzeyinde azalma görüldüğü, lityumun tedavi edici etkisine bu düzeneğin katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2017; 18(1):29-35)

Anahtar sözcükler: İki uçlu duygudurum bozukluğu tip I, nitrik oksit, asimetrik dimetilarginin, lityum

Comparison of levels of serum nitric oxide and asymmetric dimethylarginine levels in manic episodes in bipolar disorder before and after the treatment

ABSTRACT

Objective: Function of nitric oxide (NO) and its intra-system competitive inhibitor of NO, asymmetric dimethylarginine (ADMA) has been investigated in mood disorders, schizophrenia, autism, obsessive compulsive disorder and Alzheimer disorder and significant results were obtained. The mechanism of action in mood stabilizers is still unclear despite many years of studies. The parameters of oxidative stress were shown to decrease upon anti-manic treatment in bipolar disorder (BD). The lithium may be suggested to produce neuroprotective effects against oxidative damage by regulatory effects towards various targets. The effects of lithium on nitric oxide synthase were researched in laboratory studies. In this study, two tubes of plasma were taken from the patients for determination of NO and ADMA during manic and euthymic phases. **Methods:** Seventeen patients who presented to the psychiatry or emergency departments of Farabi Hospital of Karadeniz Technical University and

¹ Doç. Dr., ² Yrd. Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniv. Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD; ³ Prof. Dr., Biyokimya ABD, Trabzon, Türkiye
Yazışma adresi / Correspondence address:

Doç. Dr. Ahmet TİRYAKİ, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Trabzon, Türkiye
E-mail: ahmetiryaki@hotmail.com

Geliş tarihi: 10.01.2016, **Kabul tarihi:** 08.03.2016, **doi:** 10.5455/apd.214841

were diagnosed with BAD-I manic episode and followed with lithium were included into the study. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Young Mania Rating Scale (YMRS), Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), were applied. For determination of NO and ADMA levels, two tubes of plasma were collected during the periods of mania and euthymia in the patient group. **Results:** The level of ADMA were significantly lower while the level of NO were higher in the posttreatment group than the pretreatment group. **Conclusion:** In this study, the level of NO were increased, the level of ADMA were decreased in response to lithium treatment, the therapeutic effect of lityum may contribute this mechanism. (Anatolian Journal of Psychiatry 2017; 18(1):29-35)

Keywords: bipolar disorder, nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, lithium

GİRİŞ

Nitrik oksit (NO), beyinde çoklu hücresel süreçler ve sinyalizasyon yolları ile ilişkili aktif sinyal molekülüdür.¹ NO sinyal yolu, nöropsikiyatrik hastalıklarla özellikle ilişkilidir. NO modülasyonunun nörotransmitter salınımını ve sinaptik plastisiteyi etkilediği gösterilmiştir.² NO doz bağımlı etki ile yüksek konsantrasyonlarda nörotoksik özellikler gösterirken, fizyolojik konsantrasyonlarda olduğunda nöromodulator ve nöroprotektif role sahiptir.³ Nöroprotektif rolü azalmış Ca akışı ve bunun sonucunda hücre ölümündeki azalma ile ilişkilendirilmiştir.²

Yakın zamanda yapılan çalışmalar; NO iletiminin duygudurum bozukluklarında potansiyel terapötik hedefi temsil ettiğini öne sürmüşlerdir.⁴

Lityum bipolar bozukluk tedavisinde standarttır ve bipolar depresyonda ilk seçenek tedavidir.⁵ Etki düzeneği karmaşıktır, çoklu hücre içi sinyal yollarını etkilemektedir. NO etkileri, lityumun nörotrofik ve nöroprotektif etkileri ile uyumludur.⁶ Çeşitli hayvan modellerinde lityumun merkezi ve çevrelik NO düzeylerini düzenlediği gösterilmiştir.⁴ Kemirgenler üzerinde yapılmış çalışmalar lityumun NO sentaz (NOS) enziminin salınımını⁷⁻⁹ ve NO aktivitesini¹⁰ düzenlediğini göstermiştir, fakat sonuçlar karışıktır. NOS enzimi üzerinde lityumun etkileri laboratuvar çalışmalarında incelenmiş olup çalışmaların yöntemlerinde ve sonuçlarında çeşitli farklılıklar vardır. Klinik çalışmalarda duygudurum bozukluğu olan hastalarda lityum tedavisi ile NO'nun hem artmış, hem de azalmış düzeyleri bildirilmiştir.⁴

Asimetrik dimetil arginin (ADMA), NOS enziminin sistem içi yarışmalı baskılayıcısıdır. Gözlemler, ADMA birikiminin NO sistemi üzerinden sinyal iletiminin düzenlenmesinde önemli bir işleve sahip olabileceğini ve beyinde NO üretiminin yeni bir denetleme düzeneği olduğunu göstermektedir.¹¹ Birçok tıbbi durumda arttığı gösterilmiş olan ADMA'nın ruhsal bozuklukların etiyopatogenezindeki işlevi, Alzheimer hastalığı ve depresif bozuklukta araştırılmıştır.^{12,13} ADMA ve NO arasında

negatif ilişki gösteren araştırmacılar, artmış ADMA düzeylerinin, NO'nun üretimini azaltarak sinir aşırımını etkileyebileceğini ve depresyon patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.¹³⁻¹⁵

Bu çalışmada iki uçlu duygudurum bozukluğu tip 1 (İDB-I) mani nöbeti tedavisinde kullanılan lityumun, NO ve ADMA üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla, İDB-I hastalarının akut mani dönemleri ve lityum ile tedavi sonrası ötimi dönemleri kan NO ve eş zamanlı kan ADMA düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem grupları

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Psikiyatri ve Acil Poliklinikleri'ne başvurmuş, DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulanarak DSM-IV'e göre İDB-I mani nöbeti tanısı konulmuş 30 hasta alınmıştır. Bu hastaların herhangi bir duygudurum düzenleyici ilaç kullanmadıkları en az bir aylık süre sonrasında ortaya çıkan akut mani nöbeti, çalışmaya alınma ölçütü olarak aranmıştır. Hastaların yedisi başka bir duygudurum düzenleyici ilaç ile izleme planlandığı için, ikisi kliniğe yatışı kabul etmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Lityum tedavisi başlanması planlanarak izlemeye alınan 21 hastanın dördü üç aylık düzenli izlemeye gelmemiştir. Geriye kalan 17 hasta çalışmaya alınmıştır. Mani nöbeti ile izlemeye alınıp lityum tedavisi başlanan hastalara, izlemeye alındıktan sonraki ilk üç hafta içinde ajitasyon, uykusuzluk ve benzeri gerekli durumlarda lityum yanında ağızdan kısa etkili benzodiyazepin veya kas içi haloperidol enjeksiyonu yapılmıştır.

Mani nöbeti ölçütleri, Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMRS) puanı >12, Montgomery Asberg Değerlendirme Ölçeği (MADRS) puanı <12, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) puanı <7 olarak belirlenmiştir.

SCID-I uygulanarak İDB-I mani nöbeti tanısı dışında herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı olanlar, nörolojik hastalığı olanlar, merkezi sinir sistemini etkileyen bedensel hastalık öyküsü olanlar, bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsü olanlar, zeka geriliği olanlar, herhangi bir psikiyatrik ilaç kullananlar, madde ve alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı bulununlar, herhangi bir fiziksel veya inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar, çalışmaya alınmadan önceki son 15 gün içinde herhangi bir ateşli hastalık öyküsü olanlar, fiziksel hastalığa yönelik ilaç kullanımı olanlar, çalışmaya alınma sırasında vital bulguları ve laboratuvar bulguları stabil olmayan hastalar ve bilgilendirilmiş olur alınmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilerek yazılı bilgilendirilmiş onamlarının alınmasından sonra sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Hasta grubundan mani döneminde ve üç aylık tedavi sonrası ötimi dönemlerinde NO düzeyi ve eş zamanlı ADMA düzeyi tayini için, iki tüp açlık serum örneği alınmıştır. Klinik görüşme, SCID-I, HAM-D, YMRS, MADRS uygulamaları ve plazma örneklerinin alım işlemi, araştırmayı yürüten doktor tarafından yapılmıştır. Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından mali olarak desteklenmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra hasta görüşmesi ve örnek toplanması işlemlerine başlanmıştır.

Kullanılan gereçler

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmayı yürüten doktor tarafından hazırlanarak çalışmaya katılanların sosyodemografik bilgilerini (yaş, cinsiyet, medeni durum gibi) ve klinik özelliklerini (geçirilmiş nöbet sayısı, nöbet tipi, nöbet süresi gibi) değerlendirmek için kullanılmıştır.

**DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılan-
dırılmış Klinik Görüşme (SCID-I):** SCID-I, yapılandırılmış bir klinik değerlendirme aracı ile DSM-III-R eksen I bozukluklarının tanımlarını koymak amacıyla 1987'de geliştirilmiş,¹⁶ daha sonra DSM-IV için güncellenmiştir.¹⁷

Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS): Depresyon hastalarında depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyi ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir, 10 maddesi vardır. Her maddeye 0-6 arasında değişen puan verilmektedir. Bu çalışmada İDB-I mani nöbeti ölçütü için MADRS puanı <12 olarak belirlenmiştir. Türkçe formu-

nun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Özer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁸

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS): Ölçekteki maddeler, İDB mani nöbetinde tanımlanmış çekirdek belirtileri hafiften ağıra doğru derecelendirecek biçimde kapsar. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁹ Ötimi ölçütü YMRS puanı <12 olarak değerlendirilir. Bu çalışmada İDB-I mani nöbeti ölçütü için YMRS puanı >12 olarak alınmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): Depresyon hastalarında belirtilerin şiddetini saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. En yüksek 53 puan alınır, 14 puan ve üzeri depresyona işaret eder. Bu çalışmada İDB-I mani nöbeti ölçütü için HAM-D puanı <7 olarak belirlenmiştir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²⁰

Numune toplanması ve hazırlanması

Çalışmanın biyokimyasal ayağı KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Katılımcıların, kan alım işleminden 12 saat önce yiyecek, alkol ve madde kullanımının olmaması ölçütü aranmıştır. Kan alım işleminin hemen sonrasında kan numuneleri biyokimya araştırma laboratuvarında 3000 rpm'de 10 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum ve plazma numuneleri, -80°C'de saklanmıştır. Toplanan numuneler tek ölçümlemede çalışılmıştır.

NO düzeyinin ölçümü: Serum NO düzeyinin ölçümü Griess metodu ile 'NitricOxide (NO2-/NO3) Assay Kit' (AssayDesigns, Kat. No: 917-010) kullanılarak yapılmıştır. Absorbans değerleri 540 nm'de VERSA marka mikroyet okuyucusu (MolecularDevices in California, USA) ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Sonuçlar mmol/L birimi ile belirtilmiştir.

ADMA aktivite ölçümü: ADMA serum düzeylerinin tayini için ADMA ELISA (İmmunDiagnostik, K7828-090417) ticari kiti kullanılmıştır. Absorbans değerleri 450 nm'de referans dalga boyu 620 nm alınarak VERSA marka mikroyet okuyucusu (Molecular Devices in California, USA) ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Sonuçlar litredeki mmol miktarı hesaplanarak belirtilmiştir.

İstatistiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelenmiştir.

Veriler, ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, normal dağılım gösteren parametreler için Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki NO ve ADMA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmamaları, t testi veya Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubu İDB-I mani nöbeti tanısı konan ve lityumla tedavileri planlanan 17 hastadan oluşmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması 36.2±14.2, cinsiyet dağılımı %47.1 (s=8) erkek, %52.9 (s=9) kadın şeklindedir. Hasta grubunda katılımcıların %29.4'ü (s=5) sigara kullanmaktadır (Tablo 1). Tedavi altındaki hastaların ortalama lityum kan düzeyleri 0.8- 1.1 aralığındadır.

Çalışma grubunun lityum tedavisi öncesi medyan MADRS puanları 5 (aralık: 0-11) iken, lityum tedavisi sonrası medyan MADRS puanları 2'dir (aralık: 0-5) (p=0.013). Lityum tedavisi öncesi medyan YMRS puanları 30 (aralık: 14-

42) iken, lityum tedavisi sonrası medyan YMRS puanları 2'dir (aralık: 0-6) (p<0.001). Lityum

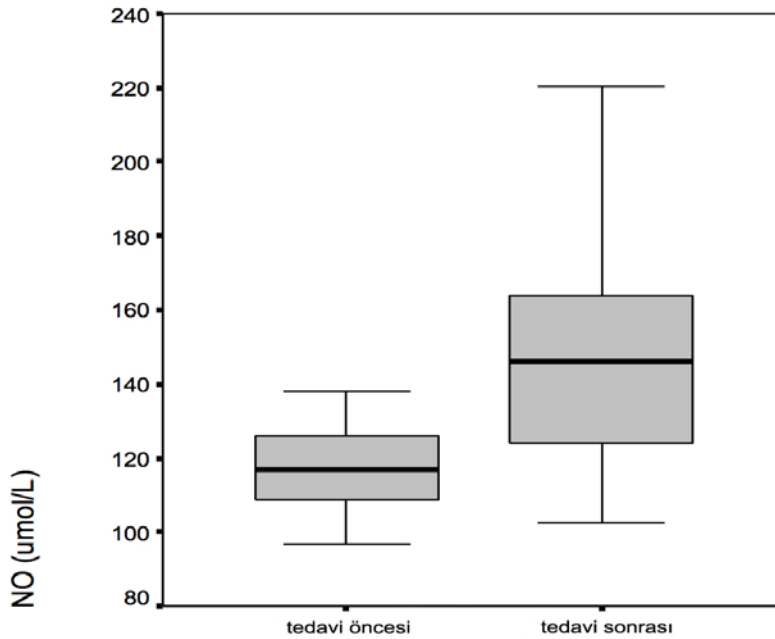
Tablo 1. Çalışma grubunun sosyodemografik verileri

Özellik (s=17)	Sayı	%
Cinsiyet Erkek	8	47.1
Kadın	9	52.9
Yaş ortalaması (yıl)	36.2±14.2	
Sigara Evet	12	70.6
Hayır	5	29.4

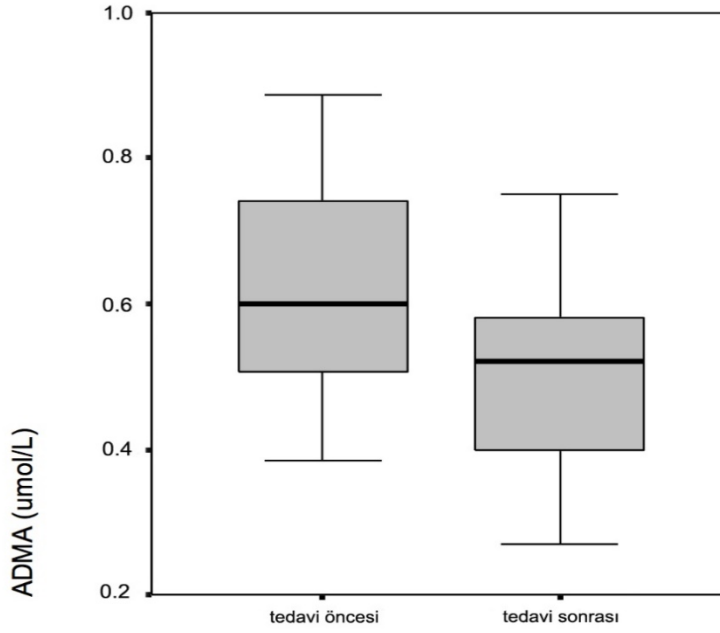
Tablo 2. Çalışma grubunun ortalama ölçek puanları

	Tedavi öncesi (s=17)		Tedavi sonrası (s=17)		p
	Ort.	Aralık	Ort.	Aralık	
MADRS	5	0-11	2	0-5	0.013
YMRS	30	14-42	2	0-6	<0.001
HAM-D	2	0-7	1	0-2	0.001

* Mann Whitney U testi; MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği; YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası NO düzeyinin karşılaştırılması (p<0.001)



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası ADMA seviyesinin karşılaştırılması (p=0.044)

tedavisi öncesi medyan HAM-D puanları 2 (aralık: 0-7) iken lityum tedavisi sonrası medyan HAM-D puanları 1'dir (aralık: 0-2) (p=001). Çalışma grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası medyan MADRS, YMRS ve HAM-D puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (Tablo 2).

NO ve ADMA düzeyleri, lityum ile izlenmiş 17 hastanın tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında karşılaştırılmıştır. Lityum tedavisi öncesi ortalama plazma NO düzeyi 116.78 ± 11.59 $\mu\text{mol/l}$ iken, tedavi sonrasında 147.38 ± 33.14 $\mu\text{mol/l}$ olup tedavi öncesine göre tedavi sonrası NO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (p=0.002) (Şekil 1). Lityum tedavisi öncesi ortalama plazma ADMA düzeyi 0.63 ± 0.18 $\mu\text{mol/l}$ iken tedavi sonrasında 0.52 ± 0.15 $\mu\text{mol/l}$ olup tedavi öncesine göre tedavi sonrası ADMA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür (p=0.043) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada İDB-I hastalarının akut mani nöbeti ve üç aylık lityum tedavisi sonrası ötimi

dönemlerindeki plazma NO ve ADMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, tedavi öncesi NO düzeyleri tedavi sonrası NO düzeylerine göre anlamlı derecede düşük, tedavi öncesi ADMA düzeyleri tedavi sonrası ADMA düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların tedavi sonrası YMRS, HAM-D ve MADRS puanlarındaki değişime bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bu sonuç uygulanan tedavinin etkili olduğunu göstermektedir. Ölçek puanlarındaki düşüşe paralel olarak NO ve ADMA düzeylerinde değişim olması, bu değişimin hastalığın tedavi edilmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürülebilir.

Duygudurum düzenleyicisi olan lityumun in-vitro güçlü antioksidan etkilerini gösteren kanıtlar artmaktadır.²¹ Lityumun anti inflamatuvar özellikleri olduğu ve sitokintoksitesine karşı hücreleri koruduğu rapor edilmiş olup oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkiler ürettiği öne sürülebilir.²² Artan kanıtlar beyinde ve diğer dokularda NMDA/NO sinyalizasyonuna bazı lityum kaynaklı yanıtların aracılık ettiğini öne sürmüştür. NMDA/NO yolu monoaminergic iletimi çift yönlü bir şekilde modüle eder ve beyin özgül bölge-

lerinde bu nörotransmitterlerin salınımını veya inhibe edilmesini teşvik eder. Bu gözlemler, NO ileti sistemindeki bozulmanın monoaminerjik işlevleri nasıl etkileyebildiğini açıklamaya katkıda bulunabilir. Ancak lityumun etkilerine aracılık eden bu sistemin olası rolü tam olarak tartışılmamıştır.⁴

Bu çalışmada mani nöbeti hastalarında, tedavide kullanılan lityum ile NO üretiminde artış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçları destekler şekilde 1993'te Bagetta ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, 24 saatlik lityum tedavisi sonrasında farelerin hipokampusunda NOS enzim aktivitesinin ve dolayısıyla NO sentezinin arttığı gösterilmiştir.⁷ 2001 yılında yapılan bir çalışmada lityum verilen farelerde kontrollerle karşılaştırıldığında paraventriküler nükleus ve supraoptik nükleusda NO üretiminin arttığı bildirilmiştir.⁸ Bu sonuçlar ve çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, lityumun mani nöbeti üzerindeki tedavi edici etkilerine, NO ve NO'nun sistem içi baskılayıcısı olan ADMA üzerine olan etkilerinin de katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

Bu sonuçlardan farklı olarak, deneysel bir çalışmada lityum tedavisinin NOS enzim düzeyini azaltarak, fare beyinlerinde oluşan alüminyum toksitesini düzelttiği bildirilmiştir.⁹ Diğer prelinik çalışmalar lityumun fare sinir dokularında NO metabolitlerini azalttığını bulmuştur.^{9,10}

Duygudurum bozukluklarında NO ile ilgili çalışmalar karışık sonuçlar göstermiştir. Hoekstra ve arkadaşları, duygudurum bozukluğu hastalarında NO üretimini ve/veya NOS işlevini araştırmışlar, İDB mani nöbeti hastalarında NO üretimi ve/veya NOS işlevinin düştüğünü bildirmişlerdir.²³ Bununla birlikte duygudurum bozukluklarında NO ve ADMA ilişkisini araştıran çalışmalar da vardır. Selley, majör depresyon hastalarının plazmalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, plazma ADMA ve HNE düzeylerinin önemli oranda arttığını, plazma NO

düzeyinin ise önemli oranda azaldığını göstermiştir.¹³ Bipolar bozukluk etiyopatogenezinde NO ve ADMA'nın rolünü anlamaya yönelik bir başka çalışmada, İDB mani nöbeti hastalarındaki NO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük, ADMA düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur.²⁴ Merkezi sinir sisteminde NO etkinliğini araştıran çalışmalarda duygudurum bozukluğu olan hastaların prefrontal korteks ve hipotalamus gibi çeşitli kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinde azalmış nNOS aktivitesi gösterilmiştir.²⁵⁻²⁷ Bu bulgulara zıt olarak bipolar bozuklukta NO düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.²⁸ Çalışma sonuçları karışık olmakla birlikte, duygudurum bozuklukları ile NO ileti sistemi ve ADMA arasındaki ilişkiye dikkat çekmekte olup lityumun tedavi edici etkisine bu düzeneğin de katkısının olabileceği öne sürülebilir.

Hasta grubuna tanı konulmasında SCID-I uygulanması, bulguların öznelliğini artıracak şekilde hastaların çalışmaya ilaç kullanmadıkları en az bir aylık sürede alınmaları, bu çalışmanın güçlü yönlerindendir. Bu çalışmanın başka bir güçlü yönü, çalışma örnekleminin tek tip bir duygudurum bozukluğu nöbetini incelemesidir.

Örneklemin küçük oluşu bu çalışmanın bir sınırlılığıdır. Ayrıca bu çalışma ve ortak yöntemleri kullanan çalışmaların başka bir sınırlılığı da çevreli NO üretiminin merkezi sinir sistemindeki NO etkinliğini yansıtmadığıdır. Bazı araştırmacılar yansıttığını düşünmektedirler.²⁹⁻³¹

Bu çalışma bulguları doğrultusunda, İDB hastalarında lityumun NO ve NO'nun sistem içi baskılayıcısı olan ADMA üzerinde düzenleyici etkisinin olabileceği ileri sürülebilir. Bu bulgular İDB'de ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda lityumun nörotrofik ve nöroprotektif etkileri üzerinde NO ileti yolunun potansiyel rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguların desteklenmesi açısından daha büyük örneklerle yapılacak ileri çalışmalar gerekmektedir.

Yazarların katkıları: A.T.: study design, collecting data, screening the literature, writing the manuscript, reviewing manuscript; D.S.A.: study design, collecting data, screening the literature, writing the manuscript, statistical analysis, reviewing manuscript; E.O.K.: collecting data, screening the literature, writing the manuscript, statistical analysis, reviewing manuscript; S.C.K.: screening the literature, writing the manuscript, statistical analysis, reviewing manuscript.

KAYNAKLAR

1. Moncada S, Bolanos JP. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. *J Neurochem* 2006; 97:1676-1689.
2. de Sousa RT, Zanetti MV, Busatto GF, Mouro MG,

- Zarate CA Jr, Gattaz WF, et al. Lithium increases nitric oxide levels in subjects with bipolar disorder during depressive episodes. *J Psychiatr Res* 2014; 55:96-100.

3. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:766-775.
4. Ghasemi M, Dehpour AR. The NMDA receptor/nitric oxide pathway: a target for the therapeutic and toxic effects of lithium. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32:420-434.
5. Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des* 2006; 12:2985-2992.
6. de Sousa RT, van de Bilt MT, Diniz BS, Ladeira RB, Portela LV, Souza DO, et al. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett* 2011; 494:54-56.
7. Bagetta G, Corasaniti MT, Melino G, Paoletti AM, Finazzi-Agrò A, Nisticò G. Lithium and tacrine increase the expression of nitric oxide synthase mRNA in the hippocampus of rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197(Suppl.3):1132-1139.
8. Anai H, Ueta Y, Serino R, Nomura M, Nakashima Y, Yamashita H. Activation of hypothalamic neuronal nitric oxide synthase in lithium-induced diabetes insipidus rats. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(Suppl.2):109-120.
9. Bhalla P, Singla N, Dhawan DK. Potential of lithium to reduce aluminium-induced cytotoxic effects in rat brain. *Biometals* 2010; 23:197-206.
10. Maruta S, Suzuki E, Yokoyama M, Sato T, Inada K, Watanabe S, et al. Effects of intraperitoneally injected lithium, imipramine and diazepam on nitrate levels in rat amygdala. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59:358-361.
11. Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett* 1996; 215(Suppl.3):209-211.
12. Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(Suppl.7):903-907.
13. Selley ML. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord* 2004; 80(Suppl.2-3):249-256.
14. Demas GE, Kriegsfeld LJ, Blackshaw S, Huang P, Gammie SC, Nelson RJ, et al. Elimination of aggressive behavior in male mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *J Neurosci* 1999; 19:RC30.
15. Snyder SH, Ferris CD. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1738-1751.
16. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I Disorders (SCID-I). Washington DC: American Psychiatric Press, 1987.
17. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) Clinical Version. Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.
18. Özer S, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Yazıcı MK. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 12:185-194.
19. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2002; 13(Suppl.2):107-114.
20. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4:251-259.
21. Shao L, Young LT, Wang JF. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol Psychiatry* 2005; 58:879-884.
22. Basselin M, Kim HW, Chen M, Ma K, Rapoport SI, Murphy RC, et al. Lithium modifies brain arachidonic and docosahexaenoic metabolism in rat lipopolysaccharide model of neuroinflammation. *J Lipid Res* 2010; 51(Suppl.5):1049-1056.
23. Hoekstra R, Fekkes D, Peppinkhuizen L. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2006; 54:75-81.
24. Aykut DS, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan SC. Nitric oxide and asymmetrical dimethylarginine levels in acute mania. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2012; 22(Suppl.1):10-16.
25. Bielau H, Brisch R, Bernard-Mittelstaedt J, Dobrowolny H, Gos T, Baumann B, et al. Immunohistochemical evidence for impaired nitric oxide signaling of the locus coeruleus in bipolar disorder. *Brain Res* 2012; 1459:91-99.
26. Xing G, Chavko M, Zhang LX, Yang S, Post RM. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 2002; 58:21-30.
27. Bernstein HG, Heinemann A, Krell D, Dobrowolny H, Bielau H, Keilhoff G, et al. Hypothalamic nitric oxide synthase in affective disorder: focus on the suprachiasmatic nucleus. *Cell Mol Biol* 2005; 51:279-284.
28. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2008; 111:135-144.
29. Bernstein HG, Keilhoff G, Steiner J, Dobrowolny H, Bogerts B. Nitric oxide and schizophrenia: present knowledge and emerging concepts of therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10:792-807.
30. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:57-61.
31. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H, et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:43-44.