

33147

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANA BİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI BİR  
GRUP HASTADA PLAZMA NOREPİNEFRİN  
DÜZEYLERİ:UZUN SÜRELİ LİTYUM  
SAĞALTIMININ ETKİLERİ**

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

DR.AYŞEGÜL ÖZERDEM  
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-1994  
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

*Beyin on yılı olarak kabul edilen bir dönemde psikiyatri alanında uzmanlık eğitimi yapmak benim için bir zevk oldu. Bu tez, klinikte başlayıp laboratuvar koşullarında süren yoğun bir eğitim sürecinin ürünüdür. Bu sürecin başından sonuna dek yönlendirmeleriyle, desteğiyle ve değerli bilimsel katkılarıyla her an yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya teşekkür ederim. Eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve destekleyici tutumlarıyla bana ışık tutan Prof. Dr. Ayşen Baykara'ya, Doç. Dr. Tunç Alkın'a ve Yard.Doç. Dr. Süha Miral'a teşekkür borçluyum. Doç. Dr. Hüray Fidaner'e de birlikte çalışma olanağını elde ettiğim kısa süre içerisindeki eğitsel katkıları ve tezimin eleştirisindeki değerli yönlendirmeleri için burada teşekkür etmek istiyorum.*

*Eğitim sürecimin önemli bir bölümünü tamamladığım A.B.D. National Institute of Mental Health Klinik Farmakoloji Bölümü başkanı Dr. W.Z. Potter'a sunduğu bilimsel olanak ve eğitim için, aynı bölüm elemanlarından Dr. Hussein Manji'ye bu çalışmanın yönlendirilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesindeki bilimsel katkıları için, Dr. Phil Mitchell'a deneklerin toplanması ve klinik olarak değerlendirilmesindeki önemli katkıları için teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında birlikte çalışma olanağını elde ettiğim Prof. Dr. Doğan Karan'ın mesleksenin yapılışında önemli bir katkısı olmuştur. Kendisine burada teşekkür etmek istiyorum.*

*Birlikte çalışmaktan büyük bir zevk aldığım öğretim görevlisi ve asistan arkadaşlarıma ve diğer bölüm çalışanlarına da teşekkür borçluyum.*

*Ayrıca, eğitimimdeki değerli katkıları için tüm Nöroloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine, uzman ve asistanlarına teşekkür ederim.*

# İÇİNDEKİLER

## I. GİRİŞ

I.A. BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK.....	1-6
I.A.a. Tarihçe.....	1
I.A.b. Sınıflandırma.....	2
I.A.c. Epidemiyoloji.....	5
I.B. NOREPİNEFRİN.....	7-17
I.B.a. Norepinefrin nedir?.....	7
I.B.b. Norepinefrin sentezi ve metabolizması.....	8
I.B.c. Norepinefrin ve sempatik sinir sistemi: birarada nasıl çalışırlar?.....	12
I.B.d. Norepinefrin ölçümü.....	15
I.C. DUYGULANIM BOZUKLUKLARINDA NE ÇALIŞMALARI.....	17
I.D. LITYUM.....	21
I.E. KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT.....	23
I.F. AMAÇLAR.....	25
II. GEREÇ VE YÖNTEM	
II.A. DENEKLER.....	26
II.B. DEĞERLENDİRME.....	27
II.C. İŞLEM.....	28
II.D. LABORATUVAR YÖNTEMLER.....	29-34
II.D.a. Örnek toplanması ve depolanması.....	29
II.D.b. Plazmadan norepinefrinin damıtılması.....	29
II.D.c. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ve temel ilkeleri.....	31

II.D.d. Örneklerin enjeksiyonu ve norepinefrinin ölçümü.....	33
II.E. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	34
III. BULGULAR.....	35
IV. TARTIŞMA.....	44
V. ÖZET.....	49
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKÇA.....	52
EK: DENEKLERE AIT BİLGİ VE VERİLERİN DÖKÜMÜ.....	61



# I. GİRİŞ

## I.A. BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK :

Bipolar bozukluk, duygudurum, enerji, etkinlik düzeyi, uyku, iştah, cinsel dürtü ve biliş (kognisyon) alanlarında değişikliklerle belirli, depresif, manik ya da ötimik dönemlerle giden yineleyici özellikte bir hastalıktır. Bipolar bozukluğu tanımlayan belirli bir fizyopatolojik mekanizma, etyoloji ya da diğer kendine özgü kalıplar yoktur. Tanı, akut başlangıç ve yineleyici gidiş, duygulanımla ilgili belirtiler, ailede duygulanım bozukluğu öyküsü ve antimanik ve antidepresif ilaçlara yanıt vermesi ile koyulur. Ancak tüm bu etkenlerin birarada dikkate alınması doğru tanının konulmasını sağlar. Hastalık dönemleri akut olarak başlar, belirtiler günler ya da haftalar içinde gelişir ve bu dönemlerin gelişi yaş ilerledikçe sıklaşabilir. Hastalık dönemleri arasında hastalar iyileşirler ve belirti göstermezler, ya da kalıntı belirtiler olabilir. Günümüzde hastalığın biyolojik temelleri ve kalıtsal özellikleri nörokimyasal, psikofarmakolojik ve genetik çalışmalarla araştırılmaktadır.

### I.A.a. TARİHÇE:

Milattan yaklaşık 400 yıl önce Hipokrat mental bozukluklar için "*mani*" ve "*melankoli*" terimlerini kullanmıştır. Milattan yaklaşık 30 yıl sonra da Aulus Cornelius Celsus "De re medicina" adlı kitabında melankoliyi kara safranın

neden olduğu çökkünlük olarak tanımlamıştır. Altıncı yüzyılda Arateus, Galen gibi diğer tıp bilginleri aynı terimi kullanmayı sürdürmüşlerdir. On ikinci yüzyılda Yahudi hekim Moses Maimonides melankoliyi ayrı bir hastalık olarak kabul etmiştir. 1686'da Bonet "*maniaco-melancholicus*" olarak adlandırdığı bir akıl hastalığı tanımlamıştır. 1854'de Jules Falret "*folie circulaire*" olarak adlandırılan bir durum tanımlamıştır. Burada hasta dönüşüm gösteren depresyon ve mani duygudurumu deneyimlemektedir. Yaklaşık aynı dönemde diğer bir Fransız psikiyatrist, Jules Baillarger "*folie a double forme*" dediği ve hastanın şiddetli depresyonda olduğu, hatta stupora girdiği ve sonra da iyileştiği bir tablo tanımlamıştır. 1882'de Alman psikiyatrist Karl Kahlbaum "*siklotimi*" terimini kullanarak mani ve depresyonu aynı hastalığın evreleri olarak tanımlamıştır. 1899'da Emil Kraepelin kendisinden önceki Fransız ve Alman psikiyatristlerin bilgileri üzerine manik ve depresif psikoz kavramını getirmiştir. Kraepelin'in tanımlamaları günümüzde bipolar bozukluk tanısında kullanılan tanı ölçütlerinin çoğunu içerir (Kaplan Hl, 1994).

### **I.A.b. SINIFLANDIRMA :**

Bipolar Bozukluk DSM-III-R'de (APA,1987) Duygudurum Bozuklukları başlığı altında yer alır. DSM-III-R'de Duygudurum Bozulukları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

---

## **DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI**

### **I. Bipolar Bozukluklar**

manik

depresyonda

karma (mikst)

siklotimi

başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk

### **II. Depresif bozukluklar**

major depresyon tek dönem

major depresyon yineleyici

distimi (depresif nevroz)

başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk

---

## **DSM-III-R Bipolar Bozukluk Tanı ölçütleri:**

### **296.6x Bipolar Bozukluk, Karma (Mikst):**

**A.** O sıradaki (ya da en yakın geçmişte olan ) dönem hem manik, hem de major depresif dönemin (depresif belirtilerin iki haftadır sürüyor olması koşulu dışında) tüm belirtilerini gösterir, bunlar birbiri içine geçmiştir ya da birkaç günde bir hızla birbiri ardısıra gelirler.

**B.** Belirgin depresif belirtiler en az bir tam gün sürmektedir.

### **296.4x Bipolar Bozukluk, Manik**

O sırada (ya da en yakın geçmişte) Manik dönemdedir. (Daha önce bir manik dönem geçirilmişse, şimdiki dönemin manik dönemin tanı ölçütlerinin hepsini karşılaması gerekmez.)

### **301.13 Siklotimi**

**A.** En az iki yıl süreyle (çocuklar ve ergenler için bir yıl) birçok hipomanik dönemin (belirgin bozulmanın olmasını gerektiren C tanı ölçütü dışında manik dönem için bütün tanı ölçütlerinin ) ve major depresif dönemin A tanı ölçütüne uymayan birçok depresif duygudurum dönemlerinin ya da ilgi kaybı ya da artık hiçbir şeyden zevk alamıyor olma dönemlerinin olması.

**B.** Bu bozukluğun iki yıllık bir süreci içerisinde (çocuklar ve ergenler için bir yıl) hipomanik ya da depresif belirtilerin olmadığı, bir seferde iki aydan daha uzun süren bir dönemin olmaması gerekir.

**C.** Bu bozukluğun ilk iki yılı boyunca (çocuklar ve ergenler için bir yıl) Major depresif dönem ya da manik dönem ortaya çıktığına ilişkin herhangi belirgin bir kanıt bulunmamalıdır.



Not: Tanıma uygun bu en kısa siklotimi döneminden sonra üzerine binmiş manik ya da major depresif dönemler ortaya çıkabilir ki bu durumda Bipolar Bozukluk ya da BTA (Başka Türü Adlandırılmayan) Bipolar Bozukluk ek tanıları da konulmalıdır.

D. Şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi kronik psikotik bir bozukluk üzerine binmiş olmama koşulu.

E. Bu bozukluğu başlatan ya da sürmesine neden olan organik bir etken saptanamaz, örn. ilaçlar ya da alkolden ötürü yineleyen entoksikasyonlar.

#### **296.70 Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk**

Herhangi bir özgül Bipolar Bozukluk'un tanı ölçütlerini karşılamayan manik ya da hipomanik özellikler gösteren bozukluklar.

(1) en az bir hipomanik dönem ve en az bir major depresif dönem olmuş, ancak hiçbir zaman bir manik dönem ya da bir siklotimi olmamıştır. Bu olgular "Bipolar II" olarak adlandırılmaktadır.

(2) Siklotimi ya da bir manik ya da major depresif dönem öyküsü olmaksızın bir ya da birden çok hipomanik dönem olmuştur.

(3) Sanrısız Bozukluk, rezidüel Şizofreni ya da BTA Psikotik Bozukluk üzerine binen bir manik dönem vardır.

#### **I.A.c. EPİDEMİYOLOJİ:**

Duygulanım bozuklukları arasında bipolar bozukluk, major depresyona göre daha az sıklıkla rastlanılan bir hastalıktır. Bipolar bozukluk için yaşam boyu hastalanma riski %1'den daha azdır ve yıllık insidansı erkekler için

100 000'de 9-15, kadınlar için 100 000'de 7-30'dur. Kadın/erkek oranı değişkenlik göstermekle birlikte, 1.3/1 ve 2/1 olarak kabul edilir.(Gelder M, 1993).

Bipolar I için hastalığın başlangıç yaşı ortalama 30'dur. Ancak, 5-6 yaşlarından 50 yaşına dek her yaşta başlayabilir. Duygulanım bozukluklarının prevalansı ırktan ırka farklılık göstermez. Bipolar I bozukluk boşanmış ya da bekarlarda evlilere göre daha sık görülebilir. Ancak buradaki farklılık, hastalığın erken yaşta başlaması nedeniyle evlenememe, ya da evliliği yürütememeden kaynaklanıyor olabilir. Bipolar bozukluğa daha çok yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde rastlanır.(Kaplan HI, 1994)

**Tablo 1.A: Duygulanım bozukluklarına genel bir bakış**

---

<b>Hastalık döneminin</b>	
<b>Şiddeti</b>	hafif, orta şiddette ya da şiddetli
<b>tipi</b>	depresif, manik, karma
<b>özellikleri</b>	nevrotik belirtilerle birlikte psikotik belirtilerle birlikte ajitasyonlu retardasyon ya da stuporlu
<b>Gidiş</b>	unipolar ya da bipolar
<b>Etyoloji</b>	baskın olarak reaktif baskın olarak endojen

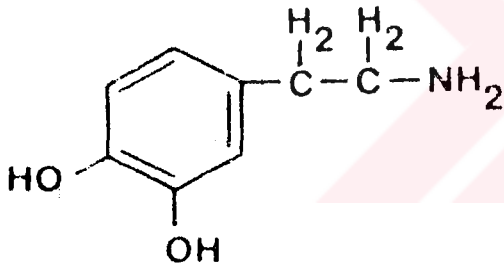
---

## I.B. NOREPİNEFRİN:

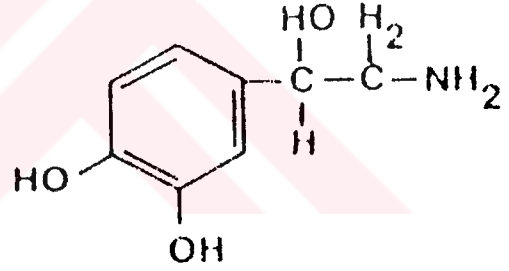
### I.B.a. NOREPİNEFRİN NEDİR?:

"Katekolamin" terimi sözcük olarak bir katekol çekirdeği (bir benzen halkası ve buna komşu iki hidroksil grubu) ve bir amin grubu içeren tüm organik bileşikler tanımlar. Terim pratikte genellikle dopamin (DA) ve metabolik ürünleri, norepinefrin (NE) ve epinefrin (E) için kullanılır (Cooper JR, 1991) (Şekil 1.1).

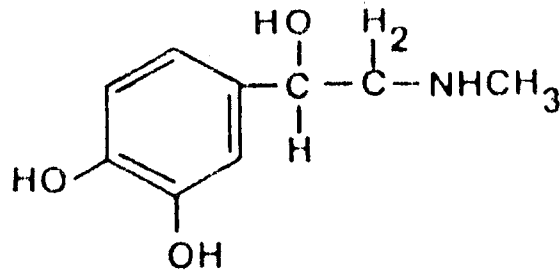
Şekil 1.1: En sık adı geçen 3 biyojenik katekolamin olan dopamin, norepinefrin ve epinefrinin kimyasal yapıları



DOPAMINE (DA)



NOREPINEPHRINE (NE)

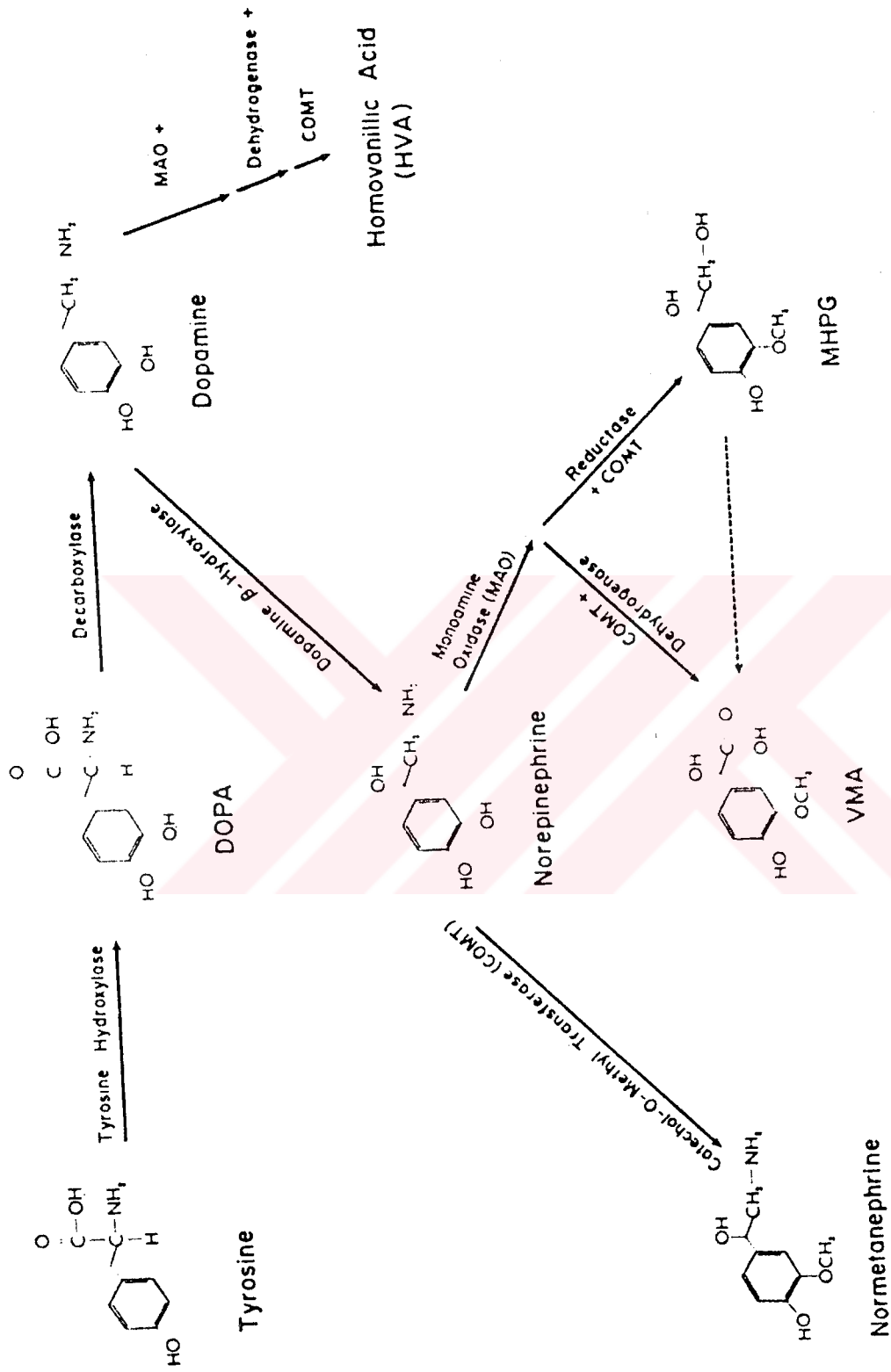


EPINEPHRINE (E)

Katekolaminler, semptomimetik özellikleri oldukça iyi bilinen bir grup bileşiklerdir. Katekolaminlere ilk atıflardan birisi henüz yapılarının bilinmediği bir dönemde 1895 yılında Oliver ve Schafer tarafından yapılmış ve adrenal bez ekstraktının verildiği hayvanlarda presör bir yanıt ortaya çıktığı belirtilmiştir. İki yıl sonra bu presör madde N-metil-3,4-dihidroksifeniletanolamin ya da Epinefrin, diğer adıyla Adrenalin olarak tanımlanmıştır. 1901 yılında Epinefrinin presör etkileri ve sempatik sinirlerin uyarılması arasındaki benzerliklerin bildirilmesi 4 yıl sonra sempatik sinir sistemi (SSS) nörotransmitterinin bir "E benzeri (E-like)" madde olduğunun ortaya atılmasına yol açmıştır. Ancak, 1904'de sentezlenmiş olan bu maddenin, yani Norepinefrinin von Euler tarafından izole edilmesi ve SSS'nin birincil nörotransmitteri olarak tanımlanması 1946 yılında gerçekleşebilmiştir (Lake RC, 1985).

### **I.B.b. NOREPİNEFRİN SENTEZİ VE METABOLİZMASI:**

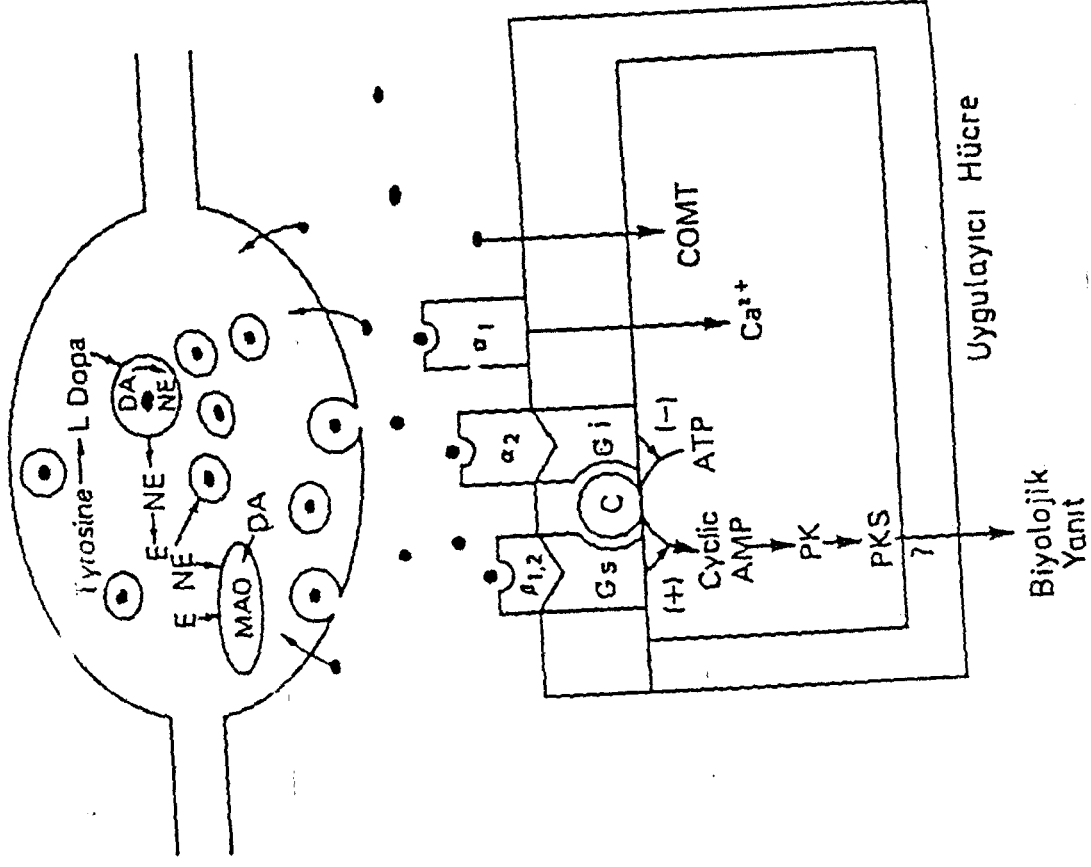
Katekolaminler beyinde, kromafin hücrelerinde, sempatik sinirlerde ve sempatik gangliyonlarda aminoasit öncü maddesi tirozin'den bir dizi enzimatik basamaklardan geçerek sentezlenirler (Şekil 1.2). Sentezlenen norepinefrin sempatik sinir uçlarında ve kromafin hücrelerde granüller içinde depolanır. Santral sinir sistemindeki norepinefrinin de çoğu benzer biçimdeki tanecikler içinde bulunur. Sinir uyarıldığında da sinir uçlarından norepinefrin salınır. Sinir uçlarından NE'nin salınmasını düzenleyici bazı etkenlerin olduğu da bilinmektedir. Katekolaminlerin kendileri presinaptik otoresptörlerle ilişkiye girerek kendi salınımlarını düzenlerler. Ayrıca prostaglandinler, vazoaaktif aminler, anjiotensin II gibi polipeptidler ve asetilkolin'in katekolamin



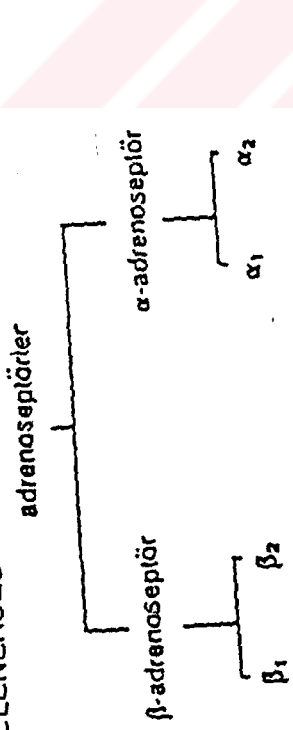
Şekil 1.2: İnsanda norepinefrin sentez ve metabolizma ara yolları.

salınımında rol aldığı varsayılmaktadır. Ancak, merkezi ve çevresel katekolamin nöronlarında dürtüyle tetiklenen (impulse-induced) katekolamin salınımında düzenleyici rolünü asıl presinaptik reseptörlerin üstlendiğine ilişkin bulgular giderek ağırlık kazanmıştır. Yapılan farmakolojik çalışmalar, presinaptik reseptörlerin "salınımı sinapstaki katekolamin konsantrasyonuna yanıt biçiminde düzenledikleri (konsantrasyon yüksekse salınımı inhibe etmek, düşükse salınımı arttırmak)" kavramını getirmiştir. Adrenerjik sinirlerden transmitter salınımının inhibisyonunda birçok presinaptik reseptör rol oynar. Bunlar  $\alpha_2$ -adrenerjik otoreseptörler, muskarinik, opiat ve dopamine reseptörleridir.  $\beta_2$ -adrenerjik adreseptörler, nikotinik ve anjiotensin II reseptörleri gibi diğer presinaptik reseptörler ise norepinefrin salınımını arttırıcı rol oynarlar. Presinaptik arttırıcı ve inhibitör adrenerjik reseptörlerin aynı sinir uçlarında birarada bulunmaları, uyararla uyarılan (stimulus-evoked) norepinefrin salınımının incelikli ayarlanmasını sağlar. Bu reseptörler etkinliklerini guanin nükleotid bağlayıcı düzenleyici proteinler (G-proteinler)'den biri ile ilişkiye girmek suretiyle gerçekleştirirler.  $\beta$ -adrenerjik reseptörler  $G_s$  (stimulan G proteini)'yi harekete geçirirler ve bu da adenil siklaz'ı uyarır.  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerse  $G_i$  (inhibe edici G protein)'ye bağlanarak bunu harekete geçirmek suretiyle adenil siklaz etkinliğini azaltırlar. Adenil siklaz cAMP oluşumunu sağlayan enzimdir ve cAMP protein kinazları da içine alan bir dizi hücre içi olayı tetikler. Protein kinazlar da henüz tam olarak bilinmeyen biyokimyasal değişiklikleri harekete geçirerek transmittere hücrenin son yanıtını oluştururlar. Çevresel sempatik sinir sistereseptörler çoğunlukla presinaptik sinir uçlarında yerleşmişlerdir. Bu reseptörün katekolaminlerce uyarılması, transmitterin dürtüye bağımlı

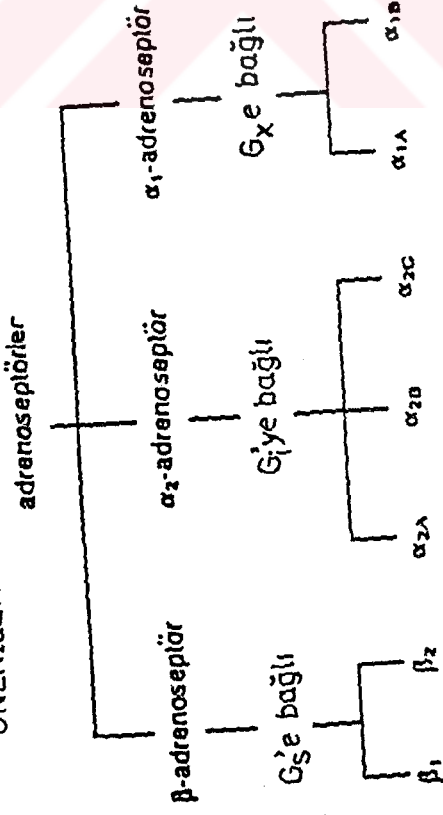
Sinir Ucu



### GELENEKSEL ADRENOSEPTÖR SINIFLANDIRMASI



### ÖNERİLEN ADRENOSEPTÖR SINIFLANDIRMASI



Şekil 1.3: Adrenoseptörlerin sınıflandırması ve nörotransmitterlerle olan işlevsel ilişkileri.

(impulse-dependent) salınımını inhibe ederken, bloke edilmesi salınımı artırır (Cooper JR , 1991) (Şekil 1.3).

Salınan NE'nin çoğu ya presinaptik membrandan diğer hücrelere geri alınır ya da deaminasyon, O-metilasyon, konjugasyon yoluyla yıkılır. NE'nin son ürünleri 3-metoksi-4-hidroksi-mandelik asit (VMA=Vanil mandelik asit) ve 3-metoksi-4-hidroksi-fenilglükol (MHPG)'dür. NE'nin metabolik yıkımını sağlayan önemli enzimler monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (COMT)'dir.(Şekil 1.2).

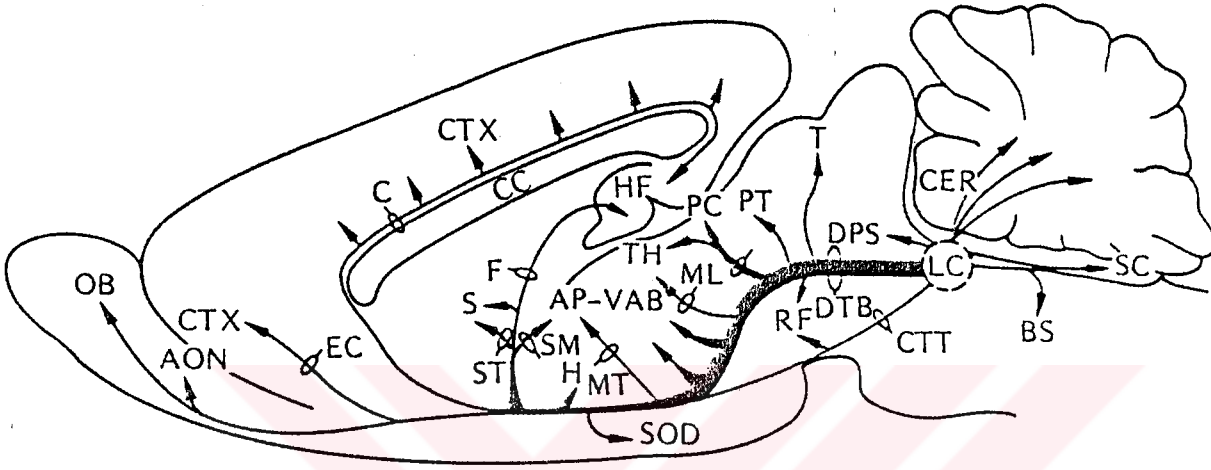
### **I.B.c. NOREPİNEFRİN VE SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ:**

#### **BİRARADA NASIL ÇALIŞIRLAR?**

İnsan merkezi sinir sisteminde noradrenerjik nöronların en yoğun biçimde bulunduğu alanlardan biri, bir orta beyin çekirdeği olan locus coeruleus (LC)'tur. LC serebral kortekse, limbik sisteme ve spinal kordun intermediolateral kolonlarına ana NE sinir yolu projeksiyonlarını sağlayan merkezdir. LC'da beyin noradrenerjik nöronlarının hemen hemen yarısı bulunur ve primat beynindeki NE'nin %70'inin burada üretildiği bilinmektedir. LC ve projeksiyon alanları anatomik olarak serebral ventriküllere çok yakındır (Şekil 1.5).

Locus coeruleus, özgül duyuşsal ya da motor işleme rolünden çok, düzenleyici ve bütünleştirici bir role sahiptir (Woodward DJ,1979; Jacobs BL, 1990; Foote SL, 1983). LC'nin özellikle vijilans denetimi ve uyumsuz davranış yanıtının tetiklenmesi gibi fizyolojik rollerinin olduğu belirtilmiştir (Foote SL,1983; Everitt BJ,1990). Nöronlarının hem davranışsal/çevresel ve hem de fizyolojik özellikteki uyaranlarca aktive olduğu dikkate alınarak, LC'deki





Şekil 1.5: Sagittal düzlemde locus ceruleus projeksiyon alanları. Kısaltmalar: **AON**, anterior olfactory nucleus; **AP-VAB**, ansa peduncularis-ventral amygdaloid bundle system; **BS**, brainstem nuclei; **C**, cingulum; **CC**, corpus callosum; **CER**, cerebellum; **CTT**, central tegmental tract; **CTX**, cerebral neocortex; **DPS**, dorsal periventricular system; **DTB**, dorsal catecholamine bundle; **EC**, external capsule; **F**, fornix; **H**, hypothalamus; **HF**, hippocampal formation; **LC**, locus ceruleus; **ML**, medial lemniscus; **MT**, mammillothalamic tract; **OB**, olfactory bulb; **PC**, posterior commissure; **PT**, pretectal area; **RF**, reticular formation; **S**, septal area; **SC**, spinal cord; **SM**, stria medullaris; **SOD**, supraoptic decussations; **ST**, stria terminalis; **T**, tectum; **TH**, thalamus. (Şekil, Cooper, Bloom ve Roth 1991'den alınmıştır.)

noradrenerjik nöronların bir santral sinir sistemi yanıtı ya da savunma sistemi oluşturduğu varsayımı ortaya atılmıştır. Bunu destekleyecek veriler de vardır (Jacobs BL,1990). Birçok duyuşsal uyarın LC etkinliğini arttırıcı özelliğedir. Tikşindirici ya da gerginliğe neden olan uyarınlar bunların başında gelir. Bunun yanısıra LC NE nöronlarının, kaçınmaya yol açan durumların öğrenilmesinde ve gerginliğe yol açan uyarına karşı koşullanmış türde yanıt oluşturmada rolü olduğunu gösterir çalışmalar da vardır (Rasmussen K, 1986(A); Rasmussen K, 1986(B)). Bunlara dayanarak, affektif hastalıklarda LC NE sistemindeki düzen bozukluğunun (dysregulation) vejetatif işlevdeki belirgin bozukluk ve bu hastalıklarda sıklıkla görülen disforik aşırı uyarılmışlık ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Siever LJ, 1987).

Merkezi NE nöronlarıyla SSS (sempatik sinir sistemi) etkinliği arasındaki ilişki karmaşıktır. Çünkü, merkezi NE sempatik sinir sistemini hem uyarır (sympathoexcitatory), hem de baskılar (sympathoinhibitory). Bu etkilerin ortaya çıkışı, NE'nin etkilediği beyin bölgesi ve reseptör alt grupları gibi etkenleri de içine alan birçok nedene bağılı olarak değişim gösterir. Sempatik sinir sisteminin bir özelliği de etkinliğinin uyarılması ya da baskılanmasının homojen biçimde gerçekleşmeyişidir. Bu değişken özelliklere karşın, noradrenerjik çekirdeklerin sempatik yanıtı düzenlemedeki rolleri hakkında genellemeler yapılabilir:

Deney koşullarında LC NE projeksiyonlarının sempatik-uyarıcı etki gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır. Yani, LC'nin uyarılması kanda periferik NE'nin artmasına neden olur. Öte yandan, rostral ventrolateral medullada noradrenerjik A1 nöronları sempato baskılayıcı rol oynar. Merkezi NE nöronları

ve sempatik etkinlik arasında karmaşık bir ilişki olmasına rağmen, periferik NE ölçümlerinden bu ilişkinin doğası hakkında belli çıkarımlar elde etmek olasıdır.

Periferik sempatik etkinlik, bir biçimde LC NE etkinliğiyle pozitif, A1 NE etkinliğiyle de negatif biçimde korele olmalıdır (Manji HK, 1994 ).

### **I.B.d. NOREPİNEFRİN ÖLÇÜMÜ:**

Katekolaminlerin ölçülmesine ilgi 1800'lerin sonlarına dek uzanır. Fakat, plazma düzeylerini saptayabilen yeterli ölçüde duyarlı ve spesifik (özgül) ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi yaklaşık 75 yıl almıştır. Katekolamin ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesinde aşama kaydedilmesi gereken temel alanlar şunlar olmuştur:

**Duyarlılık (sensitivity):** Katekolaminler plazmada pikogram miktarında bulunduğundan, yalnız çok duyarlı bir sistem bunları yakalayabilir.

**Özgüllük (specificity):** Katekolaminler (NE, E, ve DA) aminlere, aminoasitlere ve yanlışlıkla katekolamin olarak ölçülebilecek floresan bileşiklere kimyasal olarak benzerler.

**Araya giren bileşikler.** İnsan plazmasında katekolaminlere bağlanan proteinler, enzimatik dönüşümlerini inhibe eden katyon ve purinler ve ekstraksiyonlarını engelleyen yağlar vardır

**Stabilite:** Katekolaminler fizyolojik pH'da ve oda sıcaklığında kolaylıkla okside olurlar.

**In vitro Katekolamin oluşumu:** Katekolaminler in vivo olarak glukronidlere ve sulfatlı bileşiklere yıkılırlar. Örnekler oksidasyonu önlemek amacıyla asidik pH'de saklandıklarında ana katekolamine kolaylıkla hidrolize edilebilirler ve nonkonjuge (serbest) bileşiklerin kan düzeyleri yükselir.

**Protein bağlanması:** Katekolaminler proteinlere bağlanabilirler ve bağlanan kısım bazı yöntemlerle ölçülebilirken, bazılarınca ölçülemez ( Lake C R, 1985).

Yatar konumda (supin) plazma NE'nin ölçümü, sempatik sinir sistemi (SSS) tonusunun saptanmasını sağlar. Plazma NE düzeyinin insanlarda SSS etkinliğini yansıttığına ilişkin çok sayıda, ancak dolaylı kanıt bulunmaktadır. Plazma NE düzeyini SSS etkinliğiyle bağdaştıran en doğrudan kanıt Wallin ve arkadaşlarınınca sunulmuştur. Bu araştırmacıların bulguları, dinlenim halinde kastaki sempatik kavşaklardan salınan NE'nin plazma NE'ne önemli ölçüde bir kaynak oluşturduğu ve plazma NE düzeyinin SSS elektriksel etkinliğini yansıttığı doğrultusundadır. Plazmadaki NE, SSS sinir uçlarından salınan ve sinaptik aralıktan dolaşıma katılan NE'den oluşur. Salınmış olan NE'nin dolaşıma katılma hızı  $360 \text{ ng/m}^2/\text{dak}$ , eş zamanlı klirens hızı ise  $1.32 \text{ l/m}^2/\text{dak}$  olarak hesaplanmıştır. NE'nin başlangıçta plazmadaki hızlı yarı ömrü yaklaşık 2-2.5 dakika olarak kabul edilir (Lake CR, 1985).

Günümüzde var olan duyarlı ve özgül ölçüm yöntemleri sayesinde NE ve çok sayıdaki metabolitlerinin plazma ve diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarının doğru olarak saptanması olasıdır. Bu verilerin yorumlanması, plazma konsantrasyonlarında gözlenen farklılıkların ölçülen bu maddelerin plazma havuzuna girme hızlarının farklılığından kaynaklandığı temel varsayımına dayanır (Garver DL,1975). NE metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının NE nöronlarının etkinliğini yansıttığı varsayılır (Matussek N, 1980). NE kinetiğini açıklamada en basit model, plazmadaki NE'nin üç değişkenin fonksiyonu olduğunu kabul eden modeldir. Bu değişkenler: 1.NE'nin plazmaya giriş hızı (sinir uçlarından ve adrenal

medulladan salındıktan sonra dolaşıma karışan NE+aksonlardaki özgül olmayan NE sızıntısı); 2. Dağılım hacmi; 3. NE'nin sinir uçları ya da ekstanöronal alanlarda geri alınımı, yıkımı ve idrarla atılımıdır. Yapılan çalışmalar sonunda bu kinetiklerin çeşitli değişkenlerden etkilendiğini ortaya koymuştur. Sonuçta farklı gruplarda plazma NE konsantrasyonlarını karşılaştıran araştırmaların postür, yaş, ırk, cinsiyet, tuz alımı, sigara kullanımı, kafein alımı, örnekleme zamanı ve yemek yenmiş olup olmadığı gibi etkenleri denetlemesi gerektiği önerilmiştir (Potter WZ, 1985).

## **I.C.DUYGULANIM BOZUKLUKLARINDA NE**

### **ÇALIŞMALARI:**

Stres ve duygulanımın davranışsal dışavurumunda katekolaminlerin periferdeki rolleri oldukça iyi tanımlanmıştır. Bunun tersine, katekolaminlerin duygulanım bozukluklarında merkezi sinir sistemindeki rolleri giderek dikkat çekici hale gelmekle birlikte hala tartışmaya açıktır.

Duygulanım bozukluklarında katekolamin varsayımı, işlevsel olarak önemli merkezi adrenerjik reseptörlerde depresyonda katekolamin (özellikle NE) eksikliğinin, manide ise katekolamin fazlalığının etkili olduğunu öngörür (Schildkraut JJ,1965). Çok sayıda deneysel çalışma bu varsayımı desteklemekle birlikte, bu varsayımın dayandığı deneylerin çoğunun "normal" hayvanlar üzerinde yapılmış olduğunu unutmamak gerekir. Katekolamin varsayımının yapılandırılmasındaki ilk dayanak, çeşitli monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin klinikte duygudurumu yükseltici (mood elevator) ya da antidepresan olarak kullanılmaları olmuştur. Daha sonra da bu grup

maddelerin (MAO inhibitörleri) aynı zamanda beyin amin düzeylerinde belirgin bir artış sağladıkları saptanmıştır. Aynı biçimde güçlü bir yatıştırıcı olan ve beyin aminlerinin boşalmasına neden olan rezerpinin depresyona hatta intihar girişimlerine yol açtığı bilinmektedir. Hem MAO inhibitörleri ve hem de rezerpin beyinde katekolamin ve serotonin düzeylerini eşit biçimde değiştirirler. Ancak, hayvanlarda katekolamin biyosentezinin ön maddelerinden birisi, özellikle de DOPA (dihidroksifenilalanin), rezerpinin neden olduğu belirtilerin çoğunu geri döndürebilir. Bu da birçok araştırmacıyı katekolamin kuramının yanında yer almaya yönlendirmiştir. Genelde birçok farmakolojik çalışma katekolaminleri duygulanım bozukluklarındaki sorumlu amin olarak ele alır. Bu arada norepinefrin tüm aday transmitterler arasında en fazla çalışılmış olan katekolamindir (Cooper JR, 1991).

Son 15 yılda duygulanım bozukluklarında plazma NE düzeylerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların büyük bir bölümünde major depresyonlu hastalarda plazma NE düzeyleri yükselmiş olarak bulunmuş ve bu bulgu major depresyonda periferik sempatik sinir sistemi etkinliğinde artışın bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir (Barnes RF, 1983; Lake RC, 1982; Roy A, 1985; Roy A, 1987; Roy A, 1988; Rudorfer MV, 1985; Wyatt RJ, 1971; de Villiers AS, 1987; Louis WJ, 1975; Veith RC, 1988). Radyoenzimatik yöntemler kullanılarak yapılmış çalışmalarda, major depresyonlu hastalarda dinlenim halinde plazma norepinefrin konsantrasyonlarında artış saptanmıştır. Bu artış, özellikle melankoli ölçütünü karşılayan unipolar depresyonda ön plana çıkmıştır (Roy ve arkadaşları, 1985; Veith ve arkadaşları, 1985). Benzer biçimde, deksametazon supresyonu göstermeyen unipolar depresyonlarda deksametazonu suprese edenlere göre

istatistiksel olarak önemli derecede yüksek plazma NE konsantrasyonları saptanmıştır (Roy ve arkadaşları 1985, Barnes 1983). Depresif hastaların ve normal kontrollerin plazma NE düzeyleri farklılık göstermese bile, belli uyarılara karşı plazma NE düzeylerindeki değişmelerin, depresif hastalarda normal kontrollere göre daha fazla olduğu da gösterilmiştir (Siever LJ, 1986).

Ayrıca, plazma NE düzeyinin salınım, geri alım ve parçalanma gibi çeşitli etkenlerce belirlendiği göz önüne alınarak NE "spillover hızları", yani NE'nin çevresel sempatik sınırlardan plazmaya giriş hızı hesaplanmıştır. Esler ve arkadaşları (1982) depresif hastaların spillover hızlarının arttığını göstermişlerdir. Yani, NE'nin çevresel sempatik sınırlardan plazmaya giriş hızı artmıştır.

Dinlenme durumundaki plazma NE düzeylerinin de ötesinde çeşitli uyarılara karşı plazma NE yanıtını ölçen testlerle yapılmış çalışmalarda depresyonda NE sisteminde bir düzenleme bozukluğu olduğu doğrultusunda sonuçlar elde edilmiştir. Rudorfer ve arkadaşları (1985) ortostatik uyarılma yöntemini kullanarak, yatar konumdan ayağa kalkıldığında ortaya çıkan plazma NE düzeyindeki artışın, depresif unipolar ya da bipolar hastalarda, cinsiyet ve yaşça eşleştirilmiş normal kontrollere göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Tüm bu çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, duygulanım bozukluklarında çevresel NE salınımında bir bozukluk olduğu, bu bozukluğun unipolar ve bipolar hastalar arasında farklı özellikler gösterdiği söylenebilir. Bir başka deyişle, bipolar hastaların dinlenme halindeki plazma NE düzeyleri azalmış ya da normale yakinken, ayağa kalkma uyarısına oluşan NE yanıtı belirgin biçimde abartılıdır. Oysa, unipolar hastaların dinlenme hali plazma NE

düzeyleri normale yakın ya da artmış, ayağa kalkma uyarısına verdikleri NE yanıtı ise orta derecede abartılıdır.(Manji HK, 1994).

Farklı çalışmalarda elde edilmiş plazma NE düzeyleri tablo 1 B' de özetlenmiştir.

**Tablo 1.B: Farklı çalışmalarda plazma NE düzeyleri: Manji ve ark. 1994'den alınmıştır.**

Çalışma	Kontrol			Hasta grubu (major depresyon)		
	N	NE pmol/ml		N	NE pmol/ml	
		Yatar konumda	Ayakta		Yatar konumda	Ayakta
Wyatt ve ark. 1971	22	1.21	...	1	2.18	...
Jones ve ark. 1979	12	1.42	3.19	...	...	...
Esler ve ark. 1982	17	1.39	...	11	2.56	...
Lake ve ark. 1982	22	1.70	3.03	15	3.21	4.72
Veith ve ark. 1983	8	2.31	3.45	14	1.8	3.4
Barnes ve ark.1983	...	...	...	9	2.24	4.24
Siever ve ark.1984	21	1.21	...	...	...	...
Cooper ve ark.1985	...	...	...	9	5.41	...
Rudorfer ve ark.1985	12	1.56	2.7	4	1.35	3.57
Roy ve ark. 1985	10	0.96	1.8	17	2.05	4.06
de Villiers v.a.1986	20	1.2	.	15	3.1	...
Rothschild v.a.1987		1.87	...	22	2.5	...
Hauger ve ark.1988	...	...	...	6	1.14	...
Sevy ve ark. 1989	14	0.51	...	14	0.61	...
<b>Ağırlıklı ortalama</b>		<b>1.34</b>	<b>2.88</b>		<b>2.34</b>	<b>3.91</b>

Bu çalışmaların yanısıra bazı çalışmalarda Bipolar Bozukluk tanısı almış olan hastalar da çalışmaya alınmış ve depresyon ya da mani dönemlerinde plazma ya da idrar NE ya da NE ana ürünleri ölçülerek diğer duygulanım bozuklukları ve kontrollerle karşılaştırılmıştır (Lake RC, 1982;



Schatzberg A,1989; Roy MB, 1985). Lake ve arkadaşlarının çalışmasında (1982) Bipolar manik ve depresif hastaların plazma NE düzeyleri kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş, depresyondaki bipolar hastalar (N=9) remisyona girdiklerinde ölçümler yinelenmiş ve bir bölümünde (N=5) plazma NE düzeylerinin keskin bir artış gösterdiği, diğerlerinde ise (N=4) keskin bir azalma olduğu saptanmıştır. Roy ve arkadaşlarının çalışmasında (1985) Bipolar depresif hastaların plazma NE düzeyleri kontrollerinkinden daha düşük düzeydedir. Schatzberg ve arkadaşlarının çalışmasında (1989) ise bipolar I hastalar diğer duygulanım bozukluğu gruplarıyla karşılaştırıldığında (Bipolar II de dahil olmak üzere) idrar NE ve MHPG düzeyleri düşük, NM (Normetanefrin) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Literatürde ötimik bipolar hastalarla yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Berrettini ve arkadaşlarının çalışmasında (1985) lityum sağaltımı alan 25 ötimik hastanın lityum öncesi ve sonrası plazma ve BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) monoamin (MHPG, HVA=Homovanillik asit, 5-HIAA=5-Hidroksi indol asetik asit, DOPAC=Dihidroksifenilasetik asit, NE) düzeyleri 30 normal gönüllüyle karşılaştırılmış, hasta grubu ile sağlıklı grup arasında anlamlı bir farklılık görülmediği gibi, lityum sağaltımının da bir farklılık ortaya çıkartmadığı saptanmıştır.

## **I.D. LİTYUM:**

Lityum psikiyatride oldukça sık ve farklı amaçlarla kullanılan bir ilaçtır. Antimanik ve antidepresif etkilerinin yanısıra bipolar bozuklukta ve unipolar depresyonda profilaktik amaçla kullanılır. Günümüzde psikiyatri ve

psikofarmakoloji yayınlarında duygudurum dengeleyicileri başlığı altında yer alan lityum, genellikle karbonat, ender olarak da sitrat tuzu halinde kullanılır. Lityum tuzları psikiyatride ilk kez, Avustralyalı hekim John Cade tarafından 1940 yılında kullanılmış, sonuçta toksik bir ilaç olmasına karşın yararlı bir sağaltım yöntemi olduğu anlaşılmıştır. Lityum karbonat kullanımının bipolar bozukluktaki ciddi duygulanım bozukluğu nöbet sayısını ve süresini azalttığını gösterir ilk inandırıcı kanıtlar Schou tarafından sunulmuştur (Schatzberg AF, 1991).

Çok sayıdaki çalışmaya karşın, lityumun hangi mekanizma ile duygudurumu dengelediği üzerinde henüz bir uzlaşmaya varılamamıştır (Bunney WE, 1987; Wood AJ, 1987). Hayvan deneyleri lityumun merkezi NE sistemlerini etkilediğini göstermiştir (Ahluwalia P, 1980; Ebstein RP, 1983; Goodwin GM, 1986). Hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, lityum sağaltımı sonrasında plazma ve idrar NE metabolit düzeylerinde azalma ya da artma görülmüştür (Swann AC, 1987; Linnoila M, 1983; Murphy DL, 1979). Bulgulardaki farklılıklar, kısmen hastaların duygulanım durumlarındaki değişim/dönüşümlerin ve hastalığın doğasının denetlenemeyişinden kaynaklanmış olabilir. Lityumun belirgin klinik etkisinin ortaya çıkması birkaç hafta aldığı ve duygulanım bozukluklarında norepinefrinin rolü sürekli tartışılan bir konu olduğu için, lityumun adrenerjik reseptör mekanizması üzerindeki etkileri ilgi odağı haline gelmiştir. Hayvan deneyleri ile kronik lityum karbonat uygulaması sonrasında presinaptik  $\alpha_2$  reseptör duyarlılığında azalma olduğu (subsensitivite) doğrultusunda veriler elde edilmiştir (Goodnick PJ ve Meltzer HY, 1984; Goodwin GM, 1986). Diğer bazı çalışmalar sağlıklı gönüllülerde 2-3 hafta lityum kullanımının ardından NE salınımının arttığını

göstermiştir (Manji HK, 1991; Poirier-Littre MF, 1993). Son olarak sağlıklı gönüllülerde 5 hafta süreyle lityum kullanımının dinlenim durumunda plazma NE düzeylerini anlamlı düzeyde yükselttiği, 1 haftalık kullanım ile aynı yükselmenin ortaya çıkmadığı ve bir presinaptik  $\alpha_2$  reseptör antagonisti olan *Idazoxan* intravenöz yoldan uygulandığında ortaya çıkması beklenen plazma NE artışı yanıtının bu grupta azalmış olduğu ve bu yanıtın dinlenim durumunda plazma NE düzeyinden bağımsız hale geldiği tarafımızca gösterilmiştir. Bu da lityum karbonatın  $\alpha_2$  reseptör duyarlılığında bir azalmaya neden olduğunu gösterir bir başka kanıttır (Özerdem A, 1994).

## **I. E. KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT:**

Günümüzde bipolar bozukluğun sağıaltımında kullanılan tek ilaç ya da birden fazla ilacın karma biçimde kullanılması yöntemlerinin yetersiz kalması, başka seçenekler üretme doğrultusunda araştırmalara yol açmıştır. Araştırmacılar, nörotransmitterler üzerinde doğrudan etkili yeni ilaçlar geliştirmek yerine, limbik sistemi dengelemek gibi kuramsal olarak ümit verici yeni bir etki mekanizması üzerinde çalışmayı yeğlemişlerdir. Bu anlamda karbamazepin en etkili maddelerden birisidir. Karbamazepin'in korteksten değil ama amigdaladan çıkan deşarjları inhibe ettiği bilinmektedir. Karbamazepin klinikte depresyonda, manide (lityuma dirençli ağır mani, disforik mani ya da hızlı döngüllü bipolar olgularda) ve lityuma dirençli olgularda profilaksi amacıyla kullanılmaktadır (Post RM,1990). Karbamazepinin antikonvulsan olarak akut etkisinde  $\alpha_2$  reseptör ve beyindeki periferik tipteki benzodiazepin reseptörleri üzerindeki etkinliğinin rol oynadığı

düşünülmektedir. Ancak kronik olarak kullanıldığında psikotrop etkisi ortaya çıkan karbamazepinin bu alandaki etki mekanizması üzerinde araştırmalar sürmekte, ancak etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Valproik asit, yapılan çok sayıdaki klinik çalışma ile bipolar bozuklukta giderek kabul gören ve lityuma seçenek olarak önerilen bir ilaç haline gelmiştir.

Valproik asitin etki mekanizması da henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, GABAerjik sistemleri çeşitli yollardan etkilediğini gösterir veriler vardır. (Post RM, 1990)



## **I.F.AMAÇLAR:**

Bu çalışmanın amacı, bipolar bozuklukta noradrenerjik sistemin katkısına ve bununla birlikte lityumun etki mekanizmasına ilişkin bilgi dağarcığımızı katkıda bulunmaktır. Bunun için, uzun süredir ilaç kullanmakta olan ve rasgele seçilmiş bipolar bozukluk tanılı bir grup hastanın doğal koşullarında yani, ilaç kullanırken ve buldukları hastalık dönemi dikkate alınmaksızın plazma norepinefrin düzeylerinin saptanması ve duygulanım bozukluklarında noradrenerjik kuram dikkate alınarak elde edilen verilerin hastalığın doğası ve özellikle lityum ve diğer duygudurum düzenleyici ilaç sağaltımıyla ilişkisinin irdelenmesi planlanmıştır.

## II.GEREÇ VE YÖNTEM:

### II. A. DENEKLER:

DSM III-R'ye göre bipolar bozukluk tanısı almış olan 44 hasta (18 erkek, 26 bayan) ve 27 sağlıklı gönüllü (11 erkek, 16 bayan) bu çalışmada yer aldı. Hasta grubunun yaş aralığı 23 ile 66 arasında olup, yaş ortalaması (ortalama±standart sapma[SS])  $41.8\pm 11.8$  idi. Gönüllü grubun yaş aralığı ise 21 ile 69 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması (ortalama±SS)  $42.2\pm 13.1$  idi.

Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerin yapılan fizik bakı ve rutin laboratuvar inceleme ile başka hiçbir sağlık sorunlarının olmadığı saptandı. Bu bireylerin öz geçmişinde de kayda değer bir sağlık sorunu yoktu.

Çalışma A.B.D. National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)'ne ait klinik merkezde yapıldı. Hastalar, NIMH (Ulusal Akıl-Ruh Sağlığı Enstitüsü)'e bağlı ve uzun süredir kendilerini izlemekte olan bölümler tarafından bu çalışma amacıyla gönderildi. Sağlıklı gönüllüler gazete ilanı aracılığıyla sağlandılar. Deneklerin hepsi ayaktan hasta olarak ele alındı ve kendilerine yapılacak işlemin tümü açıklanarak yazılı onay alındı. Çalışma sırasında çalışmada yer alan hastaların düzenli kullandıkları ilaçları kesilmedi. Bu ilaçlar, lityum karbonat, karbamazepin ve valproik asit idi. İlaçlar tek tek ya da karma halde kullanılıyordu. Alınan kan örneklerinin saklanmasıdaki teknik sorunlar nedeniyle çalışmaya alınan 44 hastanın 41'inin plazmalarında çalışma gerçekleştirilebildi. Bu 41 hastanın 20'si sadece lityum karbonat(Li), 1'i valproik asit (VPA), 5'i karbamazepin (CBZ), 7'si lityum karbonat ve karbamazepin birlikte(Li+CBZ), 3'ü lityum ve valproik asit birlikte (Li+VPA),

2'si lityum, karbamazepin ve valproik asit birlikte (Li+CBZ+VPA) alırken 3 hasta hiçbir ilaç kullanmıyordu.(ilaçsız=1). Sadece lityum kullanmakta olan hastalar ilacı uzun süredir kullanmakta idiler (ortalama lityum kullanım süresi $\pm$ SS=356.82 $\pm$ 252.23 hafta). Hastalara çalışmadan önceki 3 hafta boyunca kullanmakta oldukları ilaçlar dışında başka hiçbir ilaç kullanmamaları söylendi, sağlıklı gönüllülerden de aynı süre içerisinde herhangi bir ilaç almamaları istendi. Ayrıca her iki gruba da çalışmadan önceki 3 gün boyunca monoaminden yoksun diyet önerildi. Lityum almakta olan hastaların ikisi dışında hepsinin serum Li düzeyleri terapötik sınırlar içerisindeydi (ortalama serum Li düzeyi  $\pm$  SS =0.836 $\pm$ 0.263 mEq/L) (Hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarına ait tüm demografik, tanısal ve sağaltım bilgileri Tablo 2.A'da verilmiştir).

## II.B. DEĞERLENDİRME:

Daha önceden deneyimli bir psikiyatrist tarafından yapılan psikiyatrik görüşme ile DSM-III-R (APA 1987) ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olan hastalar çalışmaya kabul edildikten sonra iki psikiyatrist tarafından (birisi A. Özerdem), Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-life time version (SADS-L), (Endicott J ve Spitzer RL, 1979) (Affektif Bozukluklar ve Şizofreni Skalası-yaşam boyu versiyonu) kullanılmak suretiyle görüşmeye alındılar ve Research Diagnostic Criteria (RDC) (Araştırma Tanı Ölçütü) (Mazure C ve Gershon ES, 1979) ile Bipolar I (N=34) ve Bipolar II (N= 10) alt gruplarına ayrıldılar. Bu iki alt grubun yaş ortalaması birbirinden farklı değildi. Hastaların duygulanım (affektif) durumu görüşmeyi yapan hekim tarafından

klirik görünümleri dikkate alınarak belirlendi. 40 hasta ötimik iken 3 hasta depresif, 1 hasta da manik dönemdeydi (Bkz Tablo 2.A).

**Tablo 2.A: Hasta ve sağlıklı gönüllülere ait demografik, tanısal ve sağaltım bilgileri. Li: Lityum, CBZ: Karbamazepin, VPA: Valproik asit, I: İlaç almıyor**

	HASTA	SAğLIKLI GÖNÜLLÜ
<b>SAYI</b>	44	27
<b>ÇALIŞILABİLEN SAYI</b>	41	27
<b>YAŞ VE CİNSİYETCE EŞLEŞTİRİLEBİLEN</b>	23	23
<b>YAŞ ARALIğI</b>	23-66	21-69
<b>ORTALAMA YAŞ±SS</b>	41.8±11.8	42.2±13.1
<b>CİNSİYET (ÇALIŞILABİLEN)</b>	Kadın: 26 (25) Erkek: 18 (16)	Kadın: 16 Erkek: 11
<b>TANI (ÇALIŞILABİLEN)</b>	Bipolar I: 34 (31) Bipolar II:10 (10)	-
<b>DUYGU DURUMU (ÇALIŞILABİLEN)</b>	timik: 40 (38) Depresif: 3 (3) Manik: 1 (-)	-
<b>AİLEDE DUYGULANIM BOZUKLUğU ÖYKÜSÜ</b>	(+): 17 (-): 21	-
<b>KULLANILAN İLAÇ VE DAğILIMI</b>	Li: 20 VPA:1 CBZ: 5 Li+CBZ:7 Li+VPA: 3 Li+CBZ+VPA: 2 I: 3	-

## II. C. İŞLEM:

Denekler işlemin yapılacağı sabah saat 08:00'de servise kabul edildiler. Yatar konumda (supin) kendilerine işlem hakkında bilgi verildi. Bu yaklaşık ½ saat sürdü. Gene sırtüstü yatar konumda kan basıncı ve nabız sayısı (radial) saptandıktan sonra deneklerin damar yolu bir antekubital vene heparinli kelebek set ile açıldı. Tüm denekler damar yolu açık, supin ve en rahat



oldukları konumda yatarken SADS-L (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Life time version) kullanılarak psikiyatrik değerlendirilmeden geçirildi. Bu görüşme deneklerin soruları yanıtlama hızıyla ve olumlu yanıtladıkları soruların çokluğuyla orantılı olarak ½-2 saat arasında değişen bir sürede tamamlanabildi. Görüşmenin sonunda 2 ayrı atılabilir plastik enjektörle, açılmış olan damar yolundan 25'er cc. kan alındı ve derhal herbiri 2.5 cc. ACD içeren iki ayrı propilen tübe aktarılıp soğutmalı yüksek hız santrifüjde döndürülerek plazması ayrıldı. Ayrılan plazma, norepinefrin düzeyinin saptanacağı zamana dek -70°C'de saklandı.

## **II.D. LABORATUVAR YÖNTEMLER:**

### **II. D. a. ÖRNEK TOPLANMASI VE DEPOLANMASI:**

Kan, intravenöz iğne ya da kateter aracılığıyla soğutulmuş, heparinize vakumlu tüplere alınır, soğutuculu santrifüjde 4°C'de santrifüjlenir. Sonra plazma alınarak başka bir katkı maddesi kullanılmaksızın ya da protein çöktürülmeksizin plastik tüplerde dondurulur ve ölçümün yapılacağı zamana dek -70°C'de depolanır (Goldstein DS, 1981).

### **II. D. b. PLAZMADAN NOREPİNEFRİNİN DAMITILMASI:**

Tüm biyoanalitik yöntemlerin amacı, karmaşık bir yapıya ve bol miktarda gerekli olmayan kimyasal gürültüye sahip örnekten seçici olarak bilgi damıtmaktır.

Plazma, katekolaminlerin saptanması açısından bakıldığında kimyasal olarak temiz sayılabilir. Plazma katekolaminlerinin saptanmasında karşılaşılan en büyük güçlük ise sağlıklı bireylerde konsantrasyonlarının çok düşük

olmasıdır. Dinlenme halinde NE 100-300 pg/mL civarındadır. Örnekleme miktarı genellikle 1-2 ml ile sınırlı olduğundan, toplam katekolamin içeriği birkaç pikomol ya da daha azdır. Örnek hazırlamadaki temel amaç, olası en az miktardan en yüksek verimlilikle katekolamini damıtmak ve bunun olası en fazla miktarını sisteme enjekte ederek elektriksel sinyali olabildiğince büyütmektir. Başarılı bir LCEC plazma katekolamin ölçüm yöntemi ilk kez Hallman ve arkadaşları tarafından (1978) tanımlanmış olup, daha sonra Hjendahl ve arkadaşlarınca (1979) geliştirilmiştir.

Damıtma işleminin yapılacağı gün derin dondurucudan çıkartılan plastik tüplerin içindeki plazma örnekleri oda sıcaklığında sıvı hale gelinceye dek bekletildiler. Daha sonra aşağıda açıklanan biçimde Mefford ve arkadaşlarının (1981, 1987) yöntemine göre damıtma işlemi yapıldı:

1 ml plazma üzerine pH'sı 8.6 olan TRIS tamponlu sıvısından 500 ml, 20-30 mg alüminyum ve son konsantrasyonu 100 nM olacak biçimde standard madde (DHBA) eklendi. Karışım homojenliği sağlanacak biçimde karıştırıldı (vortekslendi). Daha sonra 15 dakika süreyle döner çalkalayıcıda çalkalanmaya bırakıldı ve bu sürenin sonunda 2-3 dakika süreyle alüminyum tüpün dibine çöküşünceye dek bekletildi. Böylece NE'i emmiş olan alüminyumun üst tarafında kalan sıvı aspire edildi ve geriye kalan alüminyum, su ile 2 kez yıkandı. Bunun için üzerine 1 ml distile, deiyonize su eklenip gene homojen hale gelinceye dek karıştırıldı ve 1-2 dakika bekletilerek alüminyum dibe çöktükten sonra üstte kalan su aspire edildi. İkinci yıkama işleminden sonra alüminyum üzerine 120 ml %1 asetik asit eklendi ve karıştırıldıktan sonra santrifüj edildi. Böylece alüminyuma emdirilmiş olan

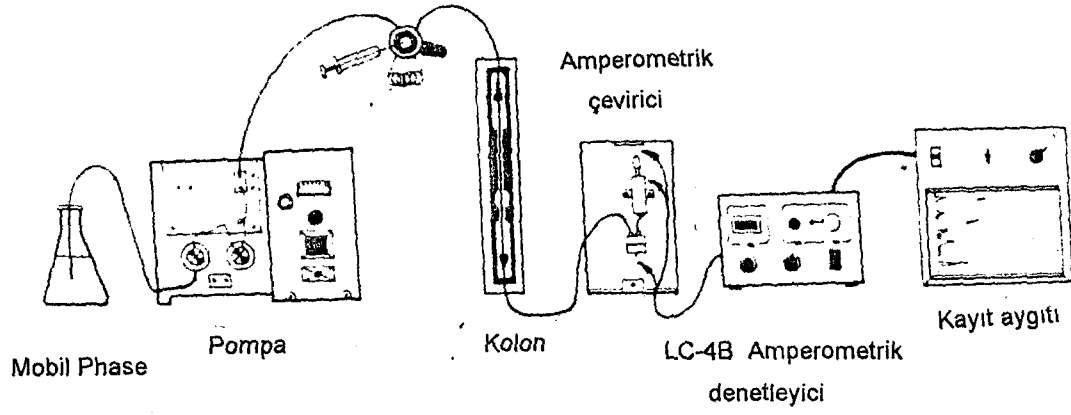
NE'nin asetik asite geçmesi sağlandı. Bu yöntemin recovery'si (belli bir miktar plazmada var olan NE miktarının bu yöntemle damıtılabilme oranı) %75.4±7.7'dir. Bu yöntemle NE için aynı ölçüm içi ve farklı ölçümler arası kesinlik (precision)(aynı konsantrasyonda NE'nin aynı ölçümün başı ile sonu arasında ve farklı günlerde yapılan ölçümler arasında kromatogram üzerinde verdiği dalga boyları arasındaki fark) sırasıyla %4.4 ve %6.3'tür.

## **II.D.C. HPLC (High Performance Liquid Chromatography)**

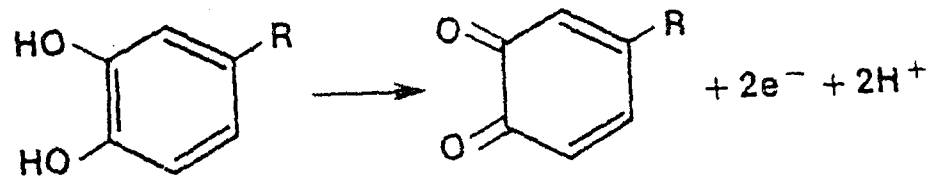
### **VE TEMEL İLKELERİ:**

Biyolojik örneklerde katekolaminlerin ölçümünde en son yaklaşım olan elektrokimyasal saptamalı sıvı kromatografisi (liquid chromatography with electrochemical detection=LCEC) araştırmacıların yetilerini belirgin biçimde genişletmiştir. Bu yöntemin avantajları, subpikomol düzeyinde ölçüm yapma olanakları, mükemmel seçicilik ve sorunsuz örnek damıtma olanağıdır. Bilimsel literatürdeki 850'den fazla makale LCEC yöntemini kullanmıştır ve bu çalışmalar tekniğin çok çeşitli nörokimyasal uygulamalarını sergilemektedir. (Shoup RE, 1981). Şekil 2.1'de tam bir LCEC analizörü görülmektedir.

Katekolaminlerin ölçümünde birincil basamak, floresan trihidroksiindol türevlerine okside olmalarıdır.(Şekil 2.2). Bu tepkime LCEC'de de kullanılır. Elektrokimyada, elektrod oksitleyici ya da indirgeyici (redükte edici) ajan olarak iş görür. Cihazı kullanan kişi, dedektör ve referens elektrodlar arasında bir potansiyel belirler. Çalışan elektrodun potansiyeli, solüsyona göreceli olarak ne kadar pozitif olursa, oksitleyiciliği o denli yükselir. Bu potansiyel çoğu zaman (Ag/AgCl referens elektroduna göre)+500 - +700 mV civarında



Şekil 2.1: Katekolamin ölçümlerinde kullanılan LCEC analizörü



Şekil 2.2: Katekolaminlerin elektrokimyasal oksidasyonu

tutulmalıdır. Bu bir amperometrik denetleyici ile sağlanır ve bu denetleyici, işlemi yürütenin seçtiği potansiyelden sürekli ve sabit bir oksitleyici güç sağlar.

Şekil 2.2'de tanımlanmış olan halka yapısında R grubunun yapısı nedeniyle Norepinefrin, Epinefrin ve Dopamin'in analitik ayrıştırılması oldukça güçtür. Hepsi hemen hemen aynı potansiyelde okside olurlar. Günümüzde kullanılan ters faz kolonlar, katekolaminlerin ayrı noktalarda tutulmasını sağlayarak soruna çözüm getirmektedirler.

## **II.D.d. ÖRNEKLERİN ENJEKSİYONU VE**

### **NOREPİNEFRİNİN ÖLÇÜMÜ:**

Yukarıda açıklanan yöntemle elde edilen örnekler HPLC sistemine 50ml hacminde sabit haznesi olan bir otoörnekleyici ile (Gilson, model 231) enjekte edildi. Sistem içerisinde kesintisiz çözücü (solvent) akımı bir isokrom LC pompası ile sağlandı (Spectraphysics P 1000). NE, model LC 4B amperometrik dedektör (Bioanalytical Systems Inc.) kullanılmak suretiyle amperometrik olarak saptandı. Dedektöre sinyalleri ulaştıran ise Ag/Ag Cl referans elektroduna göre +0.70 volt potansiyelinde bir camlı karbon elektrod idi. Kromatografik ayrıştırma 10 c.m.yüksekliğinde, 4.6 m.m. iç çapı ve 3mm partikül çapı olan bir ODS kolonda (Rainin Inst. Co. Inc.) gerçekleştirildi. Bu sabit faz (stationary phase) üzerinde sürekli dolaşan hareketli faz ise (mobile phase) 0.2 M sodyum fosfat monobasic, 0.025 gr/L Sodium Dodesil Sulfat, 0.0125gr/L EDTA ve %10 metanol karışımından oluşuyordu. Bu koşullar ile sistemi NE ölçümü için yeterince duyarlı ve

referans hat gürültüsünden arıtılmış hale getirmek gerekir. Çünkü, NE ölçümü için sistemin elektriksel duyarlılığı yüksek tutulmalıdır. Bu durumda da gerek elektriksel gerekse kimyasal zeminin parazitlenmesi, giderilmesi gereken ciddi bir sorundur. Sistemin bu durumda işlev görmesi ve NE ölçümleri için standardizasyonu tarafımda gerçekleştirilmiştir.

Kromatogramlar çıktıktan sonra elde edilen sonuçların konsantrasyon olarak (pmol/ml) rakamsal değerlere dökülebilmesi için şu hesaplama kullanıldı:

$$C_{NEP} \text{ (pmol/ml)} = \frac{C_{NE \text{ std}} \text{ (pmol/ml)} \times NEDY \text{ P (mm)}}{NEDY \text{ std (mm)}}$$

$C_{NEP}$  = Plazma NE konsantrasyonu

$C_{NE \text{ std}}$  = Standard solüsyondaki bilinen NE konsantrasyonu

$NEDY \text{ P}$  = Plazma örneğine ait NE dalga yüksekliği konsantrasyon

$NEDY \text{ std}$  = Standard solüsyondaki NE dalga yüksekliği

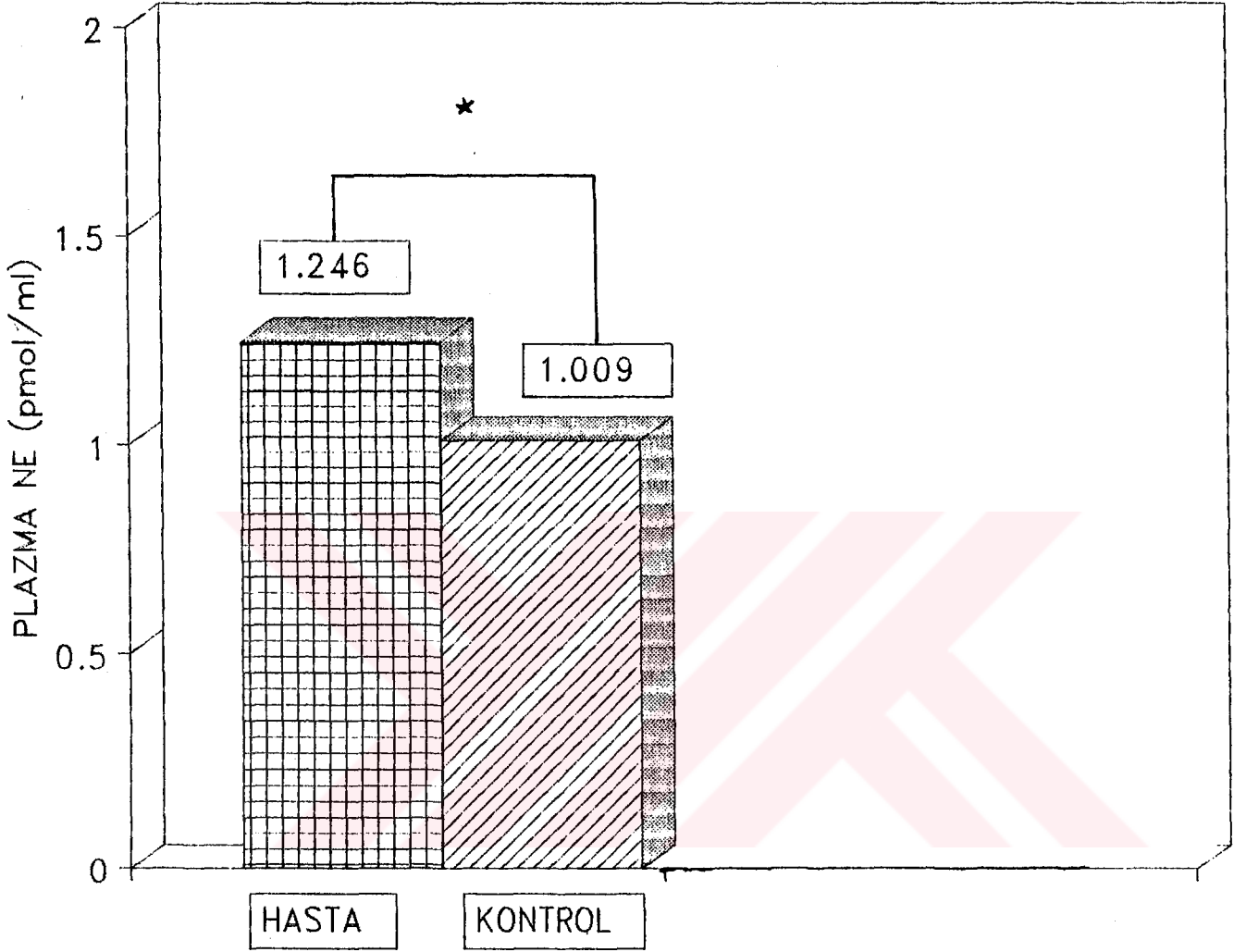
## II.E. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER:

Ölçümlerden elde edilen verileri " one way Analysis of Variance (ANOVA)", student's t test (paired) ve Spearman'ın korelasyon analizi kullanarak değerlendirildi. İstatistikler Statview 4.0 hazır istatistik programı ile bilgisayarda yapıldı.

### III. BULGULAR:

Plazma NE düzeyleri ölçülebilen 41 hasta ve 27 sağlıklı gönüllü arasında cinsiyet ve yaş bakımından eşleştirilebilen 23 adet hasta ve kontrol grubu bireylerinin plazma NE düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubu plazma NE düzeyinin (ortalama  $\pm$  SS=1.25 $\pm$ 0.49 pmol/ml) kontrol grubununkine (ortalama  $\pm$  SS= 1.0  $\pm$  0.55 pmol/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. [paired t test (two tailed), SD=22 t=2.485 p=0.021] (şekil 3.1).

Tüm grup ele alındığında plazma NE düzeylerinin yaş ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ilişkili olduğu saptandı (r=0.289 p<0.05) (şekil 3.2). Yani, yaş ilerledikçe plazma NE düzeyi de artıyordu. Benzer biçimde plazma NE düzeylerinin sistolik (r=0.304, p<0.05) ve diastolik kan basıncı(r=0.286, p<0.05) ile de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil 3.3 ve 3.4). Yani kan basıncı arttıkça plazma NE düzeyi de artıyordu. Bu ilişki, hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gene tüm grupta plazma NE düzeyleri ile nabız hızı arasındaki ilişki (r=0.161, p=0.228) istatistiksel anlamlılık taşııyordu (Bu bulgular Tablo 3.A'da özetlenmiştir). Tüm grupta plazma NE düzeyleri kadın ve erkekler arasında farklılık göstermedi (Şek. 3.5).

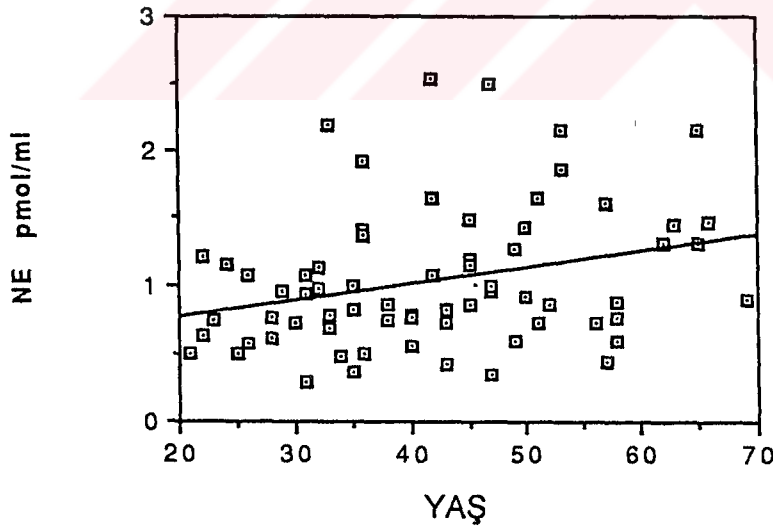


**Şekil 3.1: Yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş hasta ve kontrol gruplarında ortalama plazma NE düzeyleri. \*:İstatistiksel anlamlılığı belirtir. paired t testSD=22, t=2.485 p=0.021(Paired t test, ham değerler logaritmik düzeltmeden geçirildikten sonra yapılmıştır)**

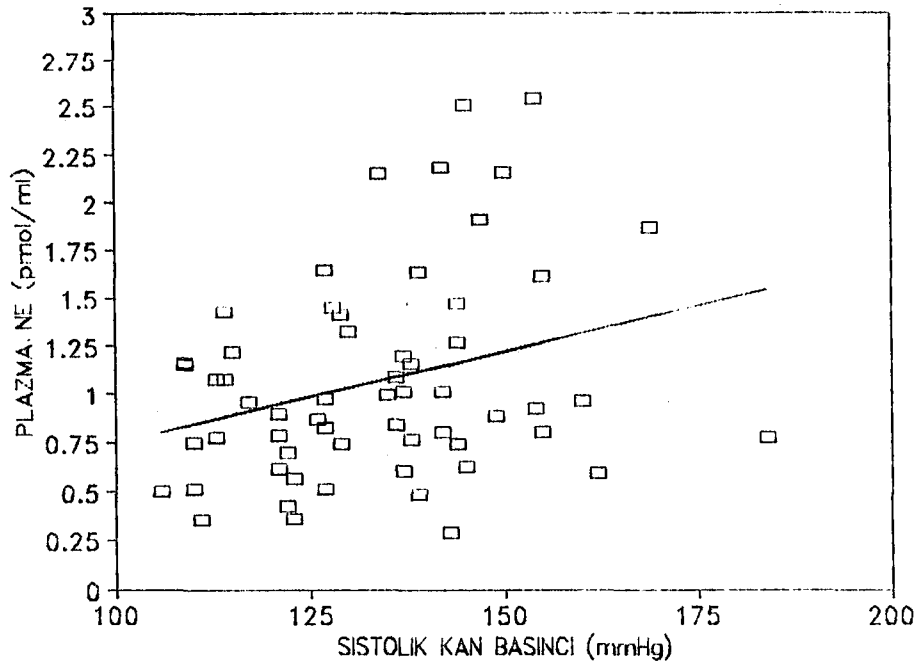


**Tablo 3.A: Tüm grupta plazma NE düzeyi ile yaş,sistolik ve diastolik kan basıncı ve nabız sayısı arasındaki ilişki (Spearman korelasyon analizi, \*:p<0.05 alındığında istatistiksel anlamlılığı gösterir).**

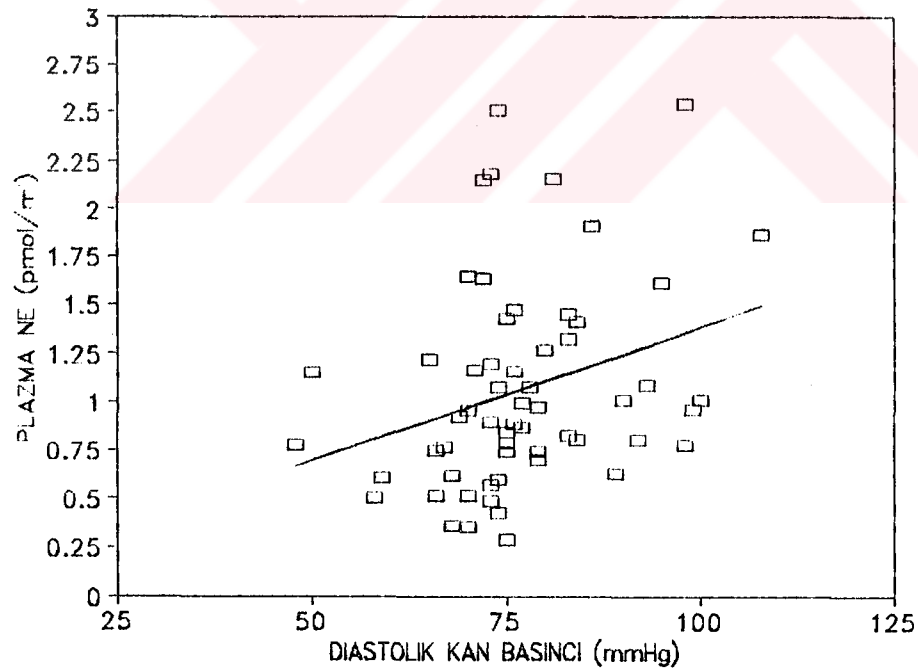
KARŞILAŞTIRILAN DEĞİŞKENLER	KORELASYON (r)	p DEĞERİ
Plazma NE düzeyi/yaş*	0.289*	0.016*
Plazma NE düzeyi/sistolik kan basıncı *	0.304*	0.019*
Plazma NE düzeyi/diastolik kan basıncı*	0.286*	0.029*
Plazma NE düzeyi/nabız sayısı	0.161	0.228



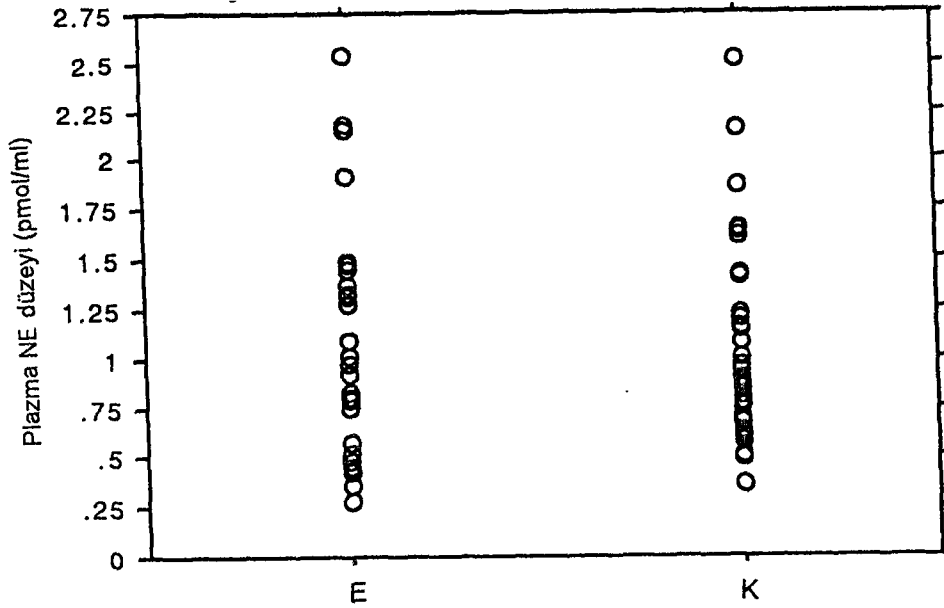
**Şekil 3.2: Plazma NE-yaş ilişkisi (r=0.289)**



Şekil 3.3: Plazma NE düzeyi-sistolik kan basıncı arasındaki ilişki. ( $r=0.304$ )



Şekil 3.4: Plazma NE düzeyi-diaistolik kan basıncı arasındaki ilişki ( $r=0.286$ )



Şekil 3.5: Cinsiyete göre plazma NE düzeylerinin dağılımı  
K: Kadın E: Erkek

ANOVA ile yapılan istatistiksel değerlendirmeler, tek başına Li alan hastaların plazma NE düzeyleri ile ( N=20, ortalama plazma NE  $\pm$  SS =  $1.281 \pm 0.477$  pmol/ml ) kontrollerinki (N=27, ortalama plazma NE  $\pm$  SS=  $0.942 \pm 0.520$  pmol/ml) arasında anlamlı farklılık olduğunu gösterdi ( $p < 0.05$ ). Bu hastaların yaşı (ortalama yaş  $\pm$  SS=  $43.2 \pm 12.4$ ) karşılaştırıldıkları kontrollerin yaşından (ortalama yaş  $\pm$  SS=  $42.2 \pm 13.1$ ) farklı değildi. Diğer sağaltım gruplarından yalnızca lityum karbonat, karbamazepin ve valproik asit karma sağaltımı altında olan hastaların (N=2) plazma NE düzeyleri (ortalama plazma NE  $\pm$  SS=  $1.75 \pm 1.1$ ) kontrollerinkinden anlamlı ölçüde yüksek idi ( $p < 0.05$ ). Sağaltıma göre plazma NE düzeyleri Tablo 3.B'de ve Şekil 3.6'da verilmiştir.

**Tablo 3.B: Hasta grubunda (n=41) kullanılan ilaç türüne göre ortalama plazma NE düzeyleri (NE pmol/ml olarak verilmiştir) ve yaş ortalamaları. En son kutu kontrol grubuna (n=27) ayrılmıştır. Önemlilik düzeyi 0.05 alındığında, ANOVA ile farklı sağaltım grupları yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır Li: Lityum, VPA: Valproik asit, CBZ: Karbamazepin.**

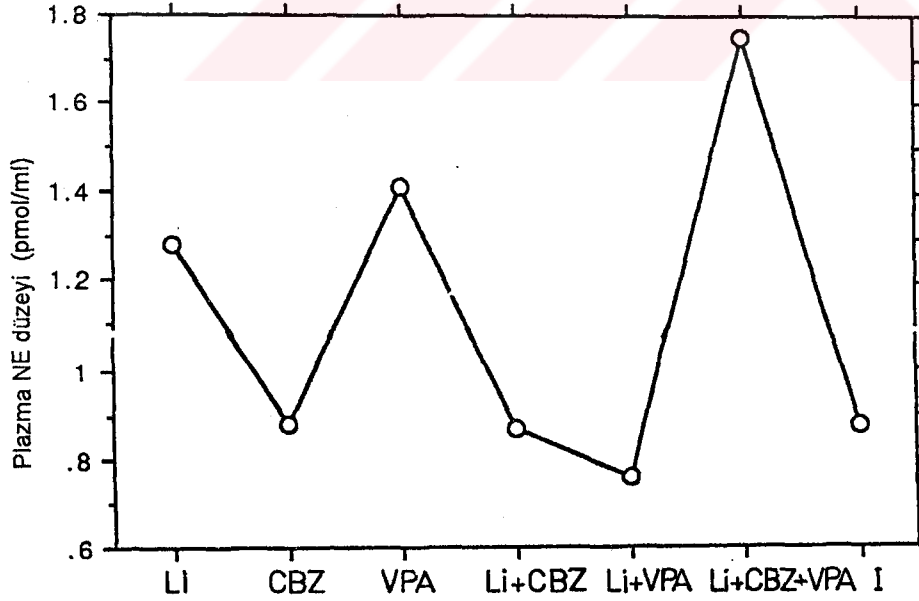
<b>KULLANILAN İLAÇ</b>	<b>SAYI</b>	<b>ORTALAMA NE DÜZEYİ±SS</b>	<b>ORTALAMA YAŞ</b>
<b>Li</b>	<b>20</b>	<b>1.281±0.477</b>	<b>42.750</b>
<b>VPA</b>	<b>1</b>	<b>1.411</b>	<b>36.0</b>
<b>CBZ</b>	<b>5</b>	<b>0.883±0.472</b>	<b>43.0</b>
<b>Li+CBZ</b>	<b>7</b>	<b>0.871±0.306</b>	<b>46.43</b>
<b>Li+VPA</b>	<b>3</b>	<b>0.759±0.218</b>	<b>36.67</b>
<b>Li+CBZ+VPA</b>	<b>2</b>	<b>1.750±1.068</b>	<b>39.50</b>
<b>İLAÇ ALMIYOR</b>	<b>3</b>	<b>0.877±0.446</b>	<b>31.67</b>
<b>KONTROL</b>	<b>27</b>	<b>0.942±0.520</b>	<b>42.185</b>

Hasta grubu ele alındığında hastalığın başlangıç yaşı ve lityum kullanma süresinin plazma NE düzeyleri ile ilişkili olmadığı görüldü. Serum Li düzeyleri ve plazma NE düzeyleri arasında zıt bir ilişki vardı, ancak bu

istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $r=-0.144$   $p=0.538$ ) (Bu bulgular Tablo 3.C'de verilmiştir).

**Tablo 3.C: Hasta grubunda plazma NE düzeyi ile serum Li düzeyi, Li kullanım süresi ve hastalığın başlangıç yaşı arasındaki ilişki. İlişki, Spearman korelasyon analizi kullanılarak saptanmıştır (plazma NE düzeyi pmol/ml olarak verilmiştir).**

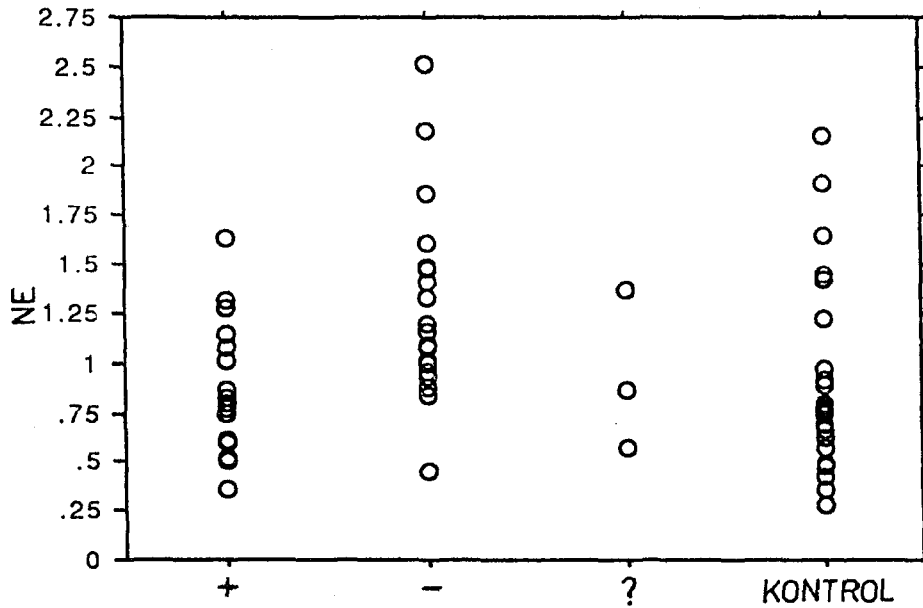
KARŞILAŞTIRILAN DEĞİŞKENLER	KORELASYON (r)	p DEĞERİ
Plazma NE düzeyi/serum Li düzeyi	-0.144	0.538
Plazma NE düzeyi/hastalığın başlangıç yaşı	0.254	0.169
Plazma NE düzeyi/Li kullanım süresi	-0.310	0.248



Şekil 3.6: Kullanılan ilaca göre plazma NE düzeyleri

Li: Lityum, CBZ: Karbamazepin, VPA: Valproik asit, I: İlaç kullanmıyor

Bipolar I (n=31) ve Bipolar II (n=10) alt tanı gruplarının ortalama plazma NE düzeyleri (Plazma NE  $\pm$  SS Bipolar I= 1.1390 $\pm$ 0.545, Bipolar II= 1.0630 $\pm$ 0.126) arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (ANOVA, p=0.698). Ancak her iki tanı grubu arasındaki sayı dengesizliği nedeniyle, bu bulgu dikkate alınmayabilir. Ancak, ailelerinde affektif bozukluk öyküsü olmayan hastaların (n=21) plazma NE düzeyleri (ortalama plazma NE  $\pm$  SS = 1.26pmol/ml  $\pm$  0.48) kontrollerinkinden (ortalama plazma NE  $\pm$  SS = 0.94 pmol/ml  $\pm$  0.52) anlamlı ölçüde yüksek idi. Oysa ailelerinde affektif bozukluk öyküsü olan hastaların (n=17) plazma NE düzeyleri (ortalama plazma NE  $\pm$  SS = 0.98  $\pm$  0.52) ile kontrollerinki arasında böyle anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 3.D ve Şekil 3.7) Bu üç grubun yaş ortalamaları (Aile öyküsü (+):42.53, aile öyküsü (-): 43.38, Kontrol:42.19) 0.05 önemlilik düzeyinde ANOVA ile anlamlı bir farklılık göstermedi.



Şekil 3.7: Aile öyküsüne göre plazma NE düzeylerinin dağılımı

**Tablo 3.D: Farklı sağaltım alan ve duygulanım bozukluğu açısından farklı aile öyküsüne sahip hasta bireylerin plazma NE düzeylerinin kontrollerle karşılaştırılması. (ANOVA, \* :  $p < 0.05$  alındığında istatistiksel anlamlılığı gösterir)**

<b>KARŞILAŞTIRILAN DEĞİŞKENLER</b>	<b>PLAZMA NE</b>	<b>p değeri</b>
<b>Li sağaltımı / Kontrol</b>	Li = $1.281 \pm 0.477$ Kontrol = $0.942 \pm 0.52$	<b>0.0224*</b>
<b>(Li+CBZ+VPA) / Kontrol</b>	Li+CBZ+VPA = $1.750 \pm 1.068$ Kontrol = $0.942 \pm 0.52$	<b>0.0282*</b>
<b>Aile öyküsü (+) / Kontrol</b>	Aile öyküsü (+) = $0.976 \pm 0.52$ Kontrol = $0.942 \pm 0.52$	<b>0.829</b>
<b>Aile öyküsü (-) / Kontrol</b>	Aile öyküsü (-) = $1.264 \pm 0.48$ Kontrol = $0.942 \pm 0.52$	<b>0.0314*</b>

#### IV. TARTIŞMA:

Bu çalışmada bipolar bozukluk tanısı olan hastaların dinlenme durumundaki plazma NE düzeylerinin, cinsiyet ve yaşca eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerin dinlenme durumundaki plazma NE düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Sağlıklı gönüllülerle eşleştirilebilen 23 hastanın 20'sinin ötimik durumda olduğu dikkate alınırca, bu bulgunun hastalık dönemine özgü olduğu düşünülebilir. Literatür gözden geçirildiğinde bipolar hastaları ele alan çalışmaların çoğunun aslında depresyonda katekolaminlerin araştırılmasına yönelik çalışmalar olduğu, bu nedenle de bipolar hastaların depresyon döneminde ele alındıkları görülmektedir. Maas ve arkadaşları (1987) 85 unipolar, 47 bipolar depresif hastada katekolamin metabolizması ve atılımını inceledikleri çalışmalarında, hastalarda kontrollere göre ılımlı ancak anlamlı düzeyde daha hızlı katekolamin salınımı olduğunu, gene hastaların bununla doğru orantılı olarak idrarla fazla NE ve epinefrin (E), ters orantılı olarak da az MHPG attıklarını, hastalardaki NE, E ve metabolit atımındaki farklılığın bipolar değil, unipolar hastalara özgü olduğunu göstermişlerdir. Duygulanım bozukluklarında plazma NE düzeylerinin saptandığı bir diğer çalışmada (Roy A ve ark. 1985) 7'si bipolar olmak üzere 45 depresif hasta ele alınmış, bipolar depresif hastalarda dinlenme hali plazma NE düzeylerinin major depresif bozukluk ve



melankoli tanısı almış hastalara ve kontrollere göre daha düşük olduğunu, ortostatik uyarılma ile ortaya çıkan NE artışının ise diğer gruplara göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki bipolar hastaların yaşının karşılaştırıldıkları diğer hasta gruplarından ve kontrollerden daha düşük olduğu dikkate alınacak olursa dinlenme durumu plazma NE düzeylerindeki düşüklüğün yaşla ilişkili bir bulgu olabileceği de düşünülebilir. Ancak, plazma NE düzeylerinin incelendiği bir başka çalışmada (Rudorfer MV ve ark. 1985) bipolar deprese hastaların yaş ve cinsiyetce eşleştirildikleri kontrollere ve unipolar depresif hastalara göre daha düşük dinlenme hali plazma NE düzeyine sahip oldukları gözlenmiştir. Bu çalışma yöntem açısından ele alınarak diğer örnekleriyle (Lake CR ve ark.1982, Roy A ve ark. 1985) karşılaştırıldığında bipolar depresif hastalarda düşük plazma NE düzeyinin gösterildiği tek çalışmadır. Lake ve arkadaşlarının çalışmasında (1982) ele alınan hastalardan bir bölümünün plazma NE düzeyleri (N=14, Bipolar=9, Unipolar=5) hastalar remisyona girdiklerinde de yinelenmiş ve bipolar hastaların bazılarının plazma NE düzeyi remisyonla keskin bir yükseliş gösterirken, diğerlerinde keskin bir düşme göstermiştir. Ostrow ve arkadaşları (1984) hızlı döngülü bipolar bir hastayı ele aldıkları yayınlarında plazma MHPG düzeyi ile duygudurumun ilişkili olduğunu, mani ve hipomani dönemlerinde plazma MHPG düzeyi çok yüksekken, ECT ya da lityum + karbamazepin sağaltımına yanıt alındığında plazma MHPG düzeyinde düşme ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Benzer bir olgu sunumu Jones ve arkadaşlarınca yapılmış (1973), idrarda MHPG ve NM (Normetanefrin) atılımı hastalığın farklı dönemlerinde ölçülmüş ve bu katekolamin metabolitlerinin depresyon dönemlerinde manik döneme göre daha düşük olduğu, bu

metabolitlerin idrardaki atılmalarında değişikliğin ardından davranış ve duygudurum değişikliğinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bizim bulabildiğimiz ötimik hastalarla yapılmış tek çalışma Berrettini ve arkadaşlarına (1985) ait olup, bu çalışmada lityum sağaltımı almış 25 ötimik hastanın BOS ve plazma monoamin düzeyleri saptanmış, kontrollerle karşılaştırılmış ve sonuçta BOS ve plazma monoamin düzeylerinin kontrollerden farklılık göstermediği, benzer biçimde lityum sağaltımının da monoamin düzeylerine herhangi bir etkide bulunmadığı saptanmıştır.

Bu bilgilerin ışığı altında bu çalışmada elde edilen, hasta grubunda kontrollere göre yüksek dinlenme durumu plazma NE düzeyi bulgusunu tek başına hastalık dönemine bağlamak oldukça güçtür. Ayrıca, bu 23 hastanın 20'sinin tek başına lityum sağaltımı altında olması, lityumun bu bulguda önemli katkısı olduğunu düşündürebilir. Corona ve arkadaşlarının (1982) 78 adet depresif kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalar lityum ya da amitriptilin sağaltımına alınmış, plazma NE düzeyleri ve trombosit ve serbest serotonin konsantrasyonları sağaltım öncesi ve sonrası saptanmıştır. Sonuçta, manik-depresif alt grubunda incelenen hastalarda 28. günde plazma NE düzeylerinin sağaltım öncesine göre anlamlı ölçüde yükseldiği saptanmıştır. Hayvan deneylerinde lityum uygulaması ile  $\alpha_2$  adrenoseptör işlevinin azaldığı gösterilmiştir (Goodwin GM, 1986; Ebstein RP, 1983). Benzer biçimde lityumun yol açtığı  $\alpha_2$  reseptör duyarlılığında azalma bulgusu klinikte hastalarla yapılan çalışmalarda da saptanmıştır (Garcia-Sevilla JA, 1986). Ayrıca sağlıklı gönüllüler üzerinde 2-3 hafta süreyle lityum uygulaması ile gerçekleştirilen çalışmalarda lityumun NE salınımını arttırdığı (Manji ve arkadaşları 1991, Poirier-Littre ve arkadaşları 1993) gösterilmiştir. Gene

sağlıklı gönüllülerde 5 hafta süreyle uygulanan lityumun presinaptik  $\alpha_2$  reseptörlerinde subsensitiviteye yol açtığı doğrultusunda bulgular elde edilmiştir (Özerdem ve ark. 1994).  $\alpha_2$  reseptörlerinin NE salınımını inhibe eder özellikle oldukları gözönünde bulundurulacak olursa, kronik lityum uygulamasının hangi yolla plazma NE düzeyini etkileyebileceği ortaya çıkar.

Bu çalışmada hastaların sağaltım öncesi plazma NE düzeylerinin bilinmemesi elde edilen verinin lityum etkisi açısından yordanmasında güçlüğe neden olmaktadır. Ancak, çok sayıda çalışma ile desteklenen lityumun  $\alpha_2$  adreseptör duyarlılık azalmasına yol açtığı görüşünden yola çıkarak lityumun bulgudaki katkısı üzerinde duyarlılıkla durulmalıdır.

Lityum karbonat + karbamazepin+ valproik asit sağaltımı almakta olan 2 hastada ortaya çıkan en yüksek plazma NE düzeyleri 3 farklı ilacın etkileşimine bağlı olabileceği gibi, tek bir ilaca yanıt vermede dirençli olma da bir neden olarak varsayılabilir.

Bu çalışmada incelenen hastalar ilaç kullandıkları dönem içinde çalışmaya alındılar. Yani bu anlamda çalışma "kontrollü" değildi. Ancak bu, çalışmanın baştan planlanan bir özelliği idi. Bu hastaların ayaktan hasta olarak ele alınmaları da benzer biçimde planlanmıştı. Kontroller ve hastalar eşit koşullarda görüşmeye alındılar. Bu durumda hastaların görüşme boyunca anksiyete uyandıran bir süreç yaşamış olabilecekleri düşünülebilir. Anksiyete semptomları ve artmış plazma NE düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (Levi L, 1972; Mason JW. 1968; Schildkraut JJ, 1967). Ancak, klinik olarak hastaların hiçbirisi anksiyete semptomu göstermediler. Ayrıca hasta grubunda tutarlı olarak ortaya çıkan yaş ve cinsiyetce kontrollerle

eşleştirilen 23 hastanın 17sinin kontrollerden yüksek, 6 sınıfın da aynı plazma NE düzeyine sahip oluşu bulgusunu bireysel duygulanım durumuna bağlamak zayıf bir olasılık olarak görünmektedir.

Ele alınan grupta plazma NE düzeylerinin yaşla anlamlı düzeyde ilişkili olması ve cinsiyetler arasında farklılık göstermemesi daha önceki temel çalışmalarla paralellik göstermektedir (Ziegler MG, 1976).

Ailelerinde duygulanım bozukluğu öyküsü olmayan hastaların anlamlı ve tutarlı biçimde yüksek plazma NE düzeyleri göstermeleri ilginç bir bulgudur.

Bu hastaların diğer hastalardan ve kontrollerden yaşça farklı olmamaları yüksek plazma NE düzeyinin yaş etkeniyle açıklanması olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Ancak aile öyküsü gibi nesnel olmayan, yani bireyin verdiği bilginin doğruluğunun kanıtlanamayacağı bir veriye dayanarak varsayımda bulunmak, birlikte spekülatif bir tartışmayı da getireceğinden, bu bulguya kuşkuyla yaklaşmak daha doğru olur kanısındayım.

Buraya dek irdelenen tüm bilgi birikimi ve tartışmalar doğrultusunda, kronik lityum sağaltımı alan bir grup ötimik bipolar hastada elde edilmiş bulgular, lityumun bipolar bozukluktaki etki mekanizmasını açıklamada yeni bir ışık kaynağı olabilir.

## V. ÖZET:

Bu çalışmada bir grup bipolar bozukluk tanılı ve uzun süredir sağaltım altında olan hastanın, hastalık dönemi dikkate alınmaksızın ve ilaç kullanmakta iken dinlenme durumu plazma NE düzeylerinin saptanması ve bunun hastalığın doğası ve özellikle de lityum başta olmak üzere sağaltımı ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla DSM-III R'ye göre bipolar affektif bozukluk tanılı ve uzun süreli ilaç sağaltımı altında olan 44 hasta (ortalama yaş  $\pm$  SS=41.8 $\pm$ 11.8 ;18 erkek, 26 kadın) ve 27 sağlıklı gönüllü (ortalama yaş  $\pm$  SS=42.2  $\pm$  13.1; 11 erkek, 16 kadın) A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüsünde ele alınmış, SADS-L (Affektif Bozukluklar ve Şizofreni Skalası yaşam boyu versiyonu) ile görüşmeye alınarak RDC (Araştırma Tanı Ölçütü ) ile Bipolar I ve II alt tanı gruplarına ayrılmış, dinlenme durumunda kanları alınarak plazma NE düzeyleri saptanmıştır. Teknik nedenlerle 41 hastanın plazmaları ile çalışılabilmiş, 23 hasta ve sağlıklı gönüllü cinsiyet ve yaşça eşleştirilebilmiştir.

Sonuçta hasta grubunun plazma NE düzeylerinin, cinsiyet ve yaş bakımından eşleştirilebilen kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, tüm grupta plazma NE düzeyinin yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu, serum Li düzeyi ile zıt yönde ancak istatistiksel anlamı olmayan derecede ilişkili olduğu, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı ve lityum kullanım süresiyle ilişkisinin olmadığı, yaş bakımından farklılık göstermedikleri halde yalnız Li alan grubun plazma NE

düzeyinin kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, ailesinde duygulanım bozukluğu olmayanların olanlara ve kontrollere göre daha yüksek plazma NE düzeyine sahip oldukları saptandı.

Elde edilen veriler literatür ışığında tartışıldı ve uzun süreli lityum kullanımının presinaptik  $\alpha_2$  reseptörler üzerinden etki göstererek plazma NE düzeylerini yükseltmiş olma olasılığı irdelendi.



## **VI. SONUÇ VE ÖNERİLER:**

Bu çalışmada, uzun süreli lityum sağaltımı alan bir grup ötimik bipolar hastada elde edilmiş olan bulgular, lityumun bipolar bozukluktaki etki mekanizmasını açıklamada yeni bir ışık kaynağı olabilir. İleride, hiç lityum sağaltımı almamış olan bipolar hastaların benzer biçimde plazma NE düzeylerinin saptanması ve bunun lityum sağaltımı başladıktan bir süre sonra yinelenmesi bilgilerimizi arttırıcı bir çalışma olabilir. Ayrıca benzer özelliklere sahip bir başka hasta grubunda lityum sağaltımı öncesi ve sonrasında, ortostatik uyarılma gibi noradrenerjik sistemi harekete geçirici testlerle plazma NE düzeylerinin saptanması da gene bipolar bozukluk-lityum-noradrenerjik sistem ilişkilerine önemli katkısı olabilecek bir çalışma olur kanısındayız.

## KAYNAKÇA

- Ahluwalia P, Singhal RL (1980): Effect of low dose lithium administration and subsequent withdrawal on biogenic amines in rat brain. *Br J Pharm* 71:601-607.
- American Psychiatric Association (1987): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised*, Washington, DC
- Barnes RF, Vieth RC, Borson S, Verhey J, Raskind MA, Halter JB. (1983): High level of plasma catecholamines in dexamethasone-resistant depressed patients. *Am J Psychiatry* , 140:1623-1625.
- Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, Scheinin M, Seppala T, Linnoila M, Narrow W, Simmons-Alling S, Gershon ES (1985): Cerebrospinal Fluid and Plasma Monoamines and Their Metabolites in Euthymic Bipolar Patients; *Biol Psychiatry* 20:257-269.
- Bunney WE, Garland-Bunney BL. (1987): Mechanisms of action of lithium in affective illness: basic and clinical implications. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Editör: Meltzer HY. New York, NY: Raven Press, 553-565.
- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH (editörler) (1991): Norepinephrine and Epinephrine: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology 6<sup>th</sup> edition* Oxford University Press, Inc., New York. 220-284.



- Corona GL, Cucchi ML, Santagostino G, Frattini P, Zerbi F, Fenoglio L, Savoldi F (1982): Blood Noradrenaline and 5-HT Levels in Depressed Women During Amitriptyline or Lithium Treatment; *Psychopharmacology*, 77:236-241
- de Villiers AS, Russel VA, Carstens ME et al. (1987): Noradrenergic function and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in primary unipolar major depressive disorder. *Psychiatry Res* 22:127-140.
- Ebstein RP, Lere B, Shlaufman M and Belmaker RH (1983): The Effect of Repeated Electroconvulsive Shock Treatment and Chronic Lithium Feeding on the Release of Norepinephrine from Rat Cortical Vesicular Preparations; *Cellular and Molecular Neurobiology*.Vol.3, No:3, 191-200.
- Endicott J, Spitzer RL (1978): A diagnostic interview: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*; 35, 837.
- Esler M, Turbott JT, Schwartz R, Leonard P, Bobik A, Skews H, Jackman G (1982): The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*; 39:295-300.
- Everitt BJ, Robbins TW, Selden NRW (1990): Function of the locus coeruleus noradrenergic system: a neurobiological and behavioural synthesis, *The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System*. Editörler: Heal DJ, Marsden CA. 349-378 Oxford, Oxford University Press).
- Foote SL, Bloom FE, Aston- Jones G (1983): The nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*; 69:844-914.

- Garcia-Sevilla JA, Guimon J, Garcia-Vallejo P, Fuster MJ (1986): Biochemical and Functional Evidence of supersensitive Platelet  $\alpha_2$  Adrenoseptors in Major Affective Disorder Effect of Long-term lithium carbonate Treatment, *Arch Gen Psychiatry*:43:51-57.
- Garver DL, Pandey GN, Dekirmenjian H, DeLeon-Jones F (1975): Growth hormone and catecholamines in affective disease. *Am J Psychiatry* 132:1149-1154.
- Gelder M, Gath D, Mayou R (1993): Affective Disorders; *Oxford Textbook of Psychiatry-second edition*. Oxford University Press, Oxford 217-267
- Goldstein DS, Geuerstein G, Izzo JL Jr, Kopin IF, Keiser HR (1981): Validity and reliability of liquid chromatography with electrochemical detection for measuring plasma levels of norepinephrine and epinephrine in man. *Life Sci* 28:467-476.
- Goodnick PJ ve Meltzer HY (1984): Neurochemical changes during discontinuation of lithium prophylaxis. I. Increases in clonidine-induced hypotension. *Biol Psychiatry* 19(6):883-889.
- Goodwin GM, De Souza RJ, Wood AJ and Green AR (1986): Lithium decreases 5-HT<sub>1A</sub> and 5HT<sub>2</sub> receptor and a adrenoceptor mediated function in mice. *Psychopharmacology* 90:482-487.
- Hallman H, Farnebo LO, Hamberger B, Jonsson G (1978): A selective method for the determination of plasma catecholamines using liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci* 23:1049-1052.

- Hjemdahl P, Daleskog M, Kahan T (1979): Determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with electrochemical Detection: Comparison with a radioenzymatic method. Life Sci 25: 131-138.
- Jacobs BL: (1990): Locus coreuleus neuronal activity in behaving animals,: The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System. Editörler: Heal DJ, Marsden CS. Oxford, Oxford University.Press. 248-265.
- Jones FD, Maas JW, Dekirmenjian H, Fawcett JA (1973): Urinary Catecholamine Metabolites during Behavioral Changes in a Patient with Manic- Depressive Cycles; Science, vol:179:300-302
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA (1994): Mood Disorders -Synopsis of Psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry- 7<sup>th</sup> edition Baltimore MD, Williams&Wilkins 516-573.
- Lake RC, Pickar D, Ziegler CG, Lipper S, Slater S , Murphy DL (1982): High Plasma Norepinephrine Levels in Patients with Major Affective Disorder; Am J Psychiatry 139:1315-1318.
- Lake RC, Ziegler MG (1985): Techniques for the Assessment and Interpretation of Catecholamine Measurements in Neuropsychiatric Patients. The Catecholamines in Psychiatric and Neurologic Disorders. Editörler: Lake RC, Ziegler MG. Stoneham MA Butterworth Publishers. 1-33.
- Levi L. (1972): Stress and distress in response to psychosocial stimuli. Acta Psychiatr Scand (Suppl) 528:1-157.

- Linnoila M, Karoum F, Rosenthal N, Potter WZ (1983): Electroconvulsive treatment and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 40:677-680.
- Louis WJ, Doyle AE, Anavekar SN. (1975): Plasma noradrenaline concentration and blood pressure in essential hypertension, phaeochromocytoma and depression. *Clin Sci Mol Med* 48:239s-242s.
- Manji HK, Hsiao JK, Risby ED, Oliver J, Rudorfer MV and Potter WZ (1991): The mechanisms of action of lithium. I. Effects on serotonergic and noradrenergic systems in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 48:505-512.
- Manji HK, Rudorfer MV, and Potter WZ (1994): Affective Disorders and Adrenergic function. *Adrenergic Dysfunction and Psychobiology*, editör: OG Cameron (basımda).
- Mason JW. (1968): A review of psychoendocrine research on the sympathetic adrenal medullary system. *Psychosom Med* 30:613-653.
- Matussek N, Ackenheil M, Hippus H, Müller H, Schröder H-Th, Schüttes H, Wasilewski B (1980): Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatr Res* 2:25-36.
- Mazure C, Gershon ES (1979): Blindness and Reliability in Lifetime Psychiatric Diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 127: 1-10.
- Mefford IN, Ota M, Stipetic M, Singleton W (1987): Application of a novel cation-exchange reagent, Igepon T-77 (N-methyl oleoyl taurate), to microbore separations of alumina extracts of catecholamines from cerebrospinal fluid, plasma, urine and brain tissue with amperometric detection; *Journal of Chromatography*, 420:241-251.

- Mefford K, Ward MM, Miles L, Taylor B, Chesney MA, Keegan DL, Barchas JD (1981): Determination of plasma catecholamines and free 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in continuously collected human plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical detection; Life Sciences, Vol. 28, 477-483.
- Murphy DL, Lake CR, Slater S, Lipper S, Shiling D, de la Vega E, Zeigler MG (1979): Psychoactive drug effects on plasma norepinephrine and plasma dopamine  $\beta$ -hydroxylase in man. (editörler) Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers. Editörler:Kodin E, Kopin IF, Barchas J . Elmsford, NY: Pergamon Press Inc; 918-920.
- Ostrow D, Halaris A, Dysken M, DeMet E, Harrow M, Davis J (1984): State Dependence of Noradrenergic Activity in a Rapidly Cycling Bipolar Patient; J Clin Psychiatry 45:306-309
- Özerdem A, Manji HK, Risinger R, Schmidt M and Potter WZ (1994): Effects of chronic Lithium on noradrenergic responses to intravenous idazoxan administration in healthy volunteers. XIX. C.I.N.P. Congress Washinton, DC 188s.
- Poirier-Littre MF, Loo H, Dennis T, Scatten B (1993): Lithium treatment increases norepinephrine turnover in the plasma of healthy subjects. Arch Gen Psychiatry 50:72-73).
- Post RM (1990): Non-lithium treatment for Bipolar Disorder; J Clin Psychiatry 51 (8, suppl)9-16.

- Potter WZ, Ross RJ, Zavadil AP (1985): Norepinephrine in the Affective Disorders: Classic Biochemical Approaches ; *The Catecholamines in Psychiatric and Neurologic Disorders*. Editörler: Lake RC, Ziegler MG, Stoneham MA, Butterworth Publishers. ; 213-267.
- Rasmussen K, Jacobs BL: (1986,A): Single unit activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. II. Conditioning and pharmacologic studies. *Brain Res*; 371:335-344.
- Rasmussen K, Morilak DA, Jacobs BL, et al (1986, B): Single unit activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. I. During naturalistic behaviors and in response to simple and complex stimuli. *Brain Res* 371:324-334.
- Roy A, Guthrie S, Pickar D, Linnoila M (1987): Plasma norepinephrine responses to cold challenge in depressed patients and normal controls. *Psychiatry Res*; 21(2).161-168.
- Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, et al (1988): Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine. Relationship to hypothalamic pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 45:849-856.
- Roy A, Pickar D, Linnoila M, Potter WZ. (1985): Plasma norepinephrine level in affective disorders: relationship to melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 42:1181-1185.
- Rudorfer MV, Ross RS, Linnoila M, Sherer MA, Potter WZ. (1985): Exaggerated orthostatic responsivity of plasma norepinephrine in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 42:1186-1192.

- Schatzberg A, Samson A, Bloomingdale KL, Orsulak P, Gerson B, Kizuka PP, Cole JO, Schildkraut JJ (1989): Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders. X: Urinary Catecholamines, Their Metabolites, and D-Type Scores in Subgroups of Depressive Disorders; *Arch Gen Psychiatry* 46:260-268.
- Schatzberg AF, Cole JO (1991): Mood stabilizers, *Manual of Clinical Psychopharmacology, 2<sup>nd</sup> edition.* American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC; 145-183.
- Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* ;122:509-522.
- Schildkraut JJ, Kety SS. (1967): Biogenic amines and emotion. *Science* 156:21-30.
- Shoup RE (1981): *Bibliography of Recent Reports on Electrochemical Detection.* West Lafayette, Ind, Bioanalytical Systems Inc.
- Siever LJ (1987): Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress.* Editor: Meltzer HY, 493-504 New York, Raven Press.
- Siever LJ, Uhde TW, Jimerson DC, ve ark. (1986): Indices of noradrenergic system in depression. *Psychiatry Res*; 19:59-73.
- Swann AC, Kouslow SH, Katz MM, Maaas JW, Javard J, Secunda SK, Robins E. (1987): Lithium carbonate treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 44:345-354.

- Veith RC, Barnes RF, Villacres RC et al. ( 1988): Plasma catecholamines and norepinephrine kinetics in depression and panic disorder. Catecholamines: clinical aspects. Editör: Belmaker R. New York: Alan Liss Co.;197-202.
- Veith RC, Halter JB, Murburg MM (1985): Increased plasma NE appearance rate in dexamethasone resistant depression. Fourth world Congress of Biological Psychiatry ; 186.
- Wood AJ, Goodwin GM (1987): A review of the biochemical and neuropharmacological actions of lithium. Psychol Med. 17:579-600.
- Woodward DJ, Moises HC, Watehouse BD, et al (1979): Modulatory actions of norepinephrine in the mammalian central nervous system. Federation Proceedings 38:59-66.
- Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ, Snyder F, Engelman K. (1971): Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. Arch Gen Psychiatry ; 24:65-70.
- Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ (1976): Plasma noradrenalin increases with age, Nature Vol. 261:333-334.



NO	H/K?	CINSİYET	YAŞ	BP 1/2?	Duygudurum	Sağaltım	Aife öyküsü	Sistolik KB	Diastolik KB	Nabız Hızı	U kullanan süresi (hft)	Başlangıç yaşı	Plazma NE (pmol/ml)
1	H	E	42	1	O	U	Var	154	98	61	364	35	2.535
2	H	K	47	1	O	U+CBZ+VPA	Yok	145	74	83	166	42	2.505
3	H	E	33	1	O	U	Yok	142	73	75	104	29	2.179
4	S	E	66					160	81	87			2.156
5	S	K	53					134	72	70			2.148
6	S	E	36					147	86	78			1.907
7	H	K	53	1	O	U	Yok	169	108	72	938	30	1.863
8	S	K	42					127	70	78			1.645
9	H	K	51	1	O	U	Var	139	72	72	?	28	1.636
10	H	K	57	2	O	CBZ	Yok	155	95	63		30	1.613
11	H	E	45	1	D	U	Yok				40	18	1.489
12	H	E	68	1	O	U	Yok	144	76	69	520	56	1.473
13	S	E	63					128	83	72			1.452
14	S	K	50					114	75	76			1.427
15	H	K	36	1	O	VPA	Yok	129	84	80	188	15	1.411
16	H	E	36	2	D	I	Bilinmiyor	?	?	?		7	1.374
17	H	E	62	1	D	U	Yok	130	83	74	41	31	1.321
18	H	E	65	2	O	U	Var	?	?	?	364	57	1.311
19	H	E	49	2	O	U+CBZ	Var	144	80	59	624	16	1.289
20	S	K	22					115	65	65			1.219
21	H	K	45	1	O	U+CBZ	Yok	127	73	63	140	16	1.197
22	H	K	24	1	O	U	Yok	109	71	81	60	18	1.18
23	H	K	45	1	O	U	Yok	188	78	74	89	41	1.155
24	H	K	32	1	O	U	Var	109	50	70	2	20	1.149
25	H	E	42	2	O	U	Yok	136	93	63	52	14	1.09
26	H	K	31	1	O	U	Var	114	78	64	28	13	1.081
27	H	K	28	1	O	U	Yok	113	74	63	520	13	1.078
28	H	E	36	1	O	U	Yok	137	90	49		15	1.011
29	H	E	47	2	O	U+CBZ	Var	142	100	85		23	1.009
30	H	K	32	1	O	U+CBZ+VPA	Yok	135	77	53	572	14	0.995
31	S	E	47					127	79	49			0.972
32	H	K	29	2	O	U	Yok	160	99	97		10	0.96
33	H	K	31	1	O	CBZ	Yok	117	70	89		25	0.952
34	H	K	50	1	O	U+VPA	Yok	154	69	56	80	46	0.924
35	S	E	68					?	?	?			0.917
36	S	K	58					121	73	66			0.895
37	H	K	52	1	O	CBZ	Yok	149	76	64		35	0.88
38	H	K	38	1	O	U	?	?	?	?	104	12	0.87
39	H	K	45	1	M	U	Var	128	77	86	364	15	0.867
40	H	K	35	1	O	U+VPA	Yok	136	75	71	572	16	0.839
41	H	E	43	1	O	U+CBZ	Var	127	83	55	84	18	0.827
42	H	E	33	1	O	U	Var	155	92	55	468	25	0.797
43	S	K	40					142	84	74			0.787
44	S	E	40					121	75	70			0.783
45	H	K	58	1	O	U+CBZ	Var	184	98	60	676	28	0.775

46	S	K	28				113	48	81			0.773
47	S	K	38				138	67	88		12	0.762
48	H	K	23	2	O	Var	?	?	?			0.747
49	S	K	43				110	86	80			0.745
50	S	K	30				129	75	68			0.743
51	S	K	49				?	?	?			0.74
52	S	E	51				144	79	75			0.74
53	S	K	56				137	59	60			0.803
54	S	K	49				122	79	71			0.886
55	S	K	33				145	89	79			0.881
56	S	K	22				121	68	58		18	0.614
57	H	K	28	1	O	CBZ	Var	74	64		?	0.594
58	H	K	53	1	O	Li	Var	?	?		20	0.578
59	H	K	28	1	O	Li+CBZ	?	?	?		?	0.567
60	S	K	40				123	73	91		15	0.512
61	S	K	25	1	O	Li+VPA	Var	70	72		12	0.51
62	H	E	36	1	O		110	88	59			0.497
63	S	K	21				108	58	53			0.483
64	S	K	34				139	73	43		51	0.446
65	H	E	57	1	O	Li+CBZ	Yok	?	?			0.42
66	S	E	43				122	74	70			0.36
67	S	E	35				123	88	88		28	0.355
68	H	K	47	2	O	CBZ	Var	70	74			0.285
69	S	E	31				143	75	83			

## DENEKLERE AIT BILGI VE VERILERİN DÖKÜMÜ

Kısaltmalar: H: Hasta, S: Sağlıklı, E: Erkek, K: Kadın, BP 1/2: Bipolar 1/2

Ö: Ötirik, D: Depresif, M: Manik, Li: Lityum, CBZ: Karbamazepin, VPA:

Valproik asit, Sistolik KB: Sistolik kan basıncı, Diyastolik KB: Diyastolik kan

basıncı, Aile öyküsü: Ailede duygulanım bozukluğu olup olmadığını sorgular.

R. Q.

Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi