

# İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu ve Lipit Döngüsellliği İlişkisi

Kürşat Altınbaş<sup>1</sup>,  
Aysel Özer<sup>2</sup>, Cavide Çakmak<sup>2</sup>,  
Erhan Kurt<sup>3</sup>, E. Timuçin Oral<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Uzm. Dr., <sup>2</sup>Hemşire, <sup>3</sup>Doç. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar  
Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi

## ÖZET

İki uçlu duygudurum bozukluğu ve lipit döngüsellliği ilişkisi

**Giriş:** Serum lipitleri ve duygudurum bozuklukları ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarla serum lipitlerinin mevsimsel döngüsellliği gösterilmiştir. Buradan hareketle, epizodik ve döngüsel seyirli bir duygudurum bozukluğu olan iki uçlu bozuklukta serum lipitlerinin mevsimsel değişimini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bakırköy Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi'nde (RTDDM) iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısıyla takip ve tedavisi sürdürülmekte olan hastalardan çalışmaya alınma-dışlama ölçütlerini karşılayan 79 hasta ve 38 sağlıklı kişinin, kontrollerde, 1 yıl boyunca her mevsimde, toplam dört kez serum lipitleri ölçülmüştür. Hasta ve kontrol gruplarındaki ortalama serum lipitleri ve mevsimsel değişimleri karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** İki uçlu hastaların ortalama kolesterol ve TG düzeyleri tüm mevsimlerde kontrol grubununkiyle benzer bulundu. Öte yandan hastaların HDL düzeyleri ise, kış mevsimi dışında tüm mevsimlerde kontrol grubundan daha düşük bulundu. Serum lipitlerinin mevsimsel değişkenliği değerlendirildiğinde, yalnızca ilkbaharda HDL-kolesterol düzeylerindeki değişimin kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır.

**Sonuç:** Araştırmamızın kısıtlı olmasıyla birlikte, iki uçlu hastalarda lipit döngüsellliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Hastalığın etiolojisi ve seyrine ilişkin daha güçlü kanıtlar elde edebilmek için, kanştıncı faktörlerin dışlandığı geniş izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** İki uçlu duygudurum bozukluğu, lipitler, mevsimsellik

## ABSTRACT

Relation between bipolar mood disorder and seasonality of serum lipids

**Introduction:** The association between mood disorders and serum lipid levels has been evaluated for many years. Recently, it has been showed that serum lipid levels may have seasonal changes. From here, we aimed to evaluate seasonality of serum lipids in bipolar disorder which may be related with episodic and seasonal features.

**Method:** Mean serum lipid levels and seasonal differences of serum lipid levels were compared between 79 patients with bipolar disorder type I, who were followed in Rasit Tahsin Mood Disorders Outpatient Unit of Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology & Neurosurgery and 38 healthy controls, for one year.

**Results:** Mean cholesterol and triglyceride levels were similar between patients and controls for all seasons. Mean serum HDL levels were lower for all seasons, except winter in patients with bipolar disorders. When seasonal changes in lipid levels were evaluated, the only significant difference among the two groups was changes in spring HDL levels.

**Conclusions:** This is the first study that evaluates seasonality of lipid levels in bipolar patients, although it has some limitations. Long term, big sample-sized follow-up studies are required to get strong evidence for understanding aetiology of illness related with lipid levels among bipolar patients.

**Key words:** Bipolar mood disorder, lipids, seasonality

DOI: 10.5350/DAJPN2010230303

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Uzm. Dr. Kürşat Altınbaş, Bakırköy Prof. Dr.  
Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Raşit Tahsin  
Duygudurum Merkezi, 34747 Bakırköy,  
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1106

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
kursataitinbas@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
31 Ağustos 2010 / August 31, 2010

## GİRİŞ

Serum lipit düzeylerinin psikiyatrik hastalıklardaki rolü uzun yıllardır araştırılmaktadır. Anksiyete bozuklukları, depresyon ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozuklukta serum lipit düzeyleri araştırılmış, intihar girişimi ve saldırganlık ile ilişkisi sorgulanmıştır (1,2). Depresif ve manik hastalarda kolesterol düzeyinin düşük olduğu saptanmış (3-5), fakat bazı çalışma-

larda bu ilişki doğrulanamamıştır (6,7). Ayrıca, hastalık dönemlerinde tedavinin de kolesterol düzeylerini değiştirdiği belirtilmiş ve duygudurum bozuklukları ile kolesterol ilişkisinin gücü vurgulanmıştır (8). Beasley ve arkadaşlarının (9) yayınladıkları çalışmada, duygudurum bozuklukları ile beyinde düşük kolesterol düzeylerinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ghaemi ve arkadaşları (10) ise kolesterol düzeyinin karakteristik bir özellik olmaktan ziyade akut duygudurum dönem-

lerinden etkilenen durumsal bir özellik olabileceğini belirtmişlerdir. İspanya'dan bir grup araştırmacı da, iki uçlu duygudurum bozukluğu (bipolar bozukluk) olan hastalarda en son duygudurum dönemiyle kolesterol ve lityum düzeylerinin ilişkili olduğunu saptamışlardır (11).

Öte yandan, geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısında yapılmış olan birçok küçük izlem çalışmasında ve geniş kesitsel çalışmada, kolesterol düzeylerinin sonbahar ve kış aylarında daha yüksek, ilkbahar ve yaz aylarında ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (12-14). Nitekim Rastam ve arkadaşları (15) yaptıkları araştırmada kolesterol düzeylerindeki döngüseliği göstermişken, Gordon ve arkadaşları (16) ise, bu durumun bir grubun hiperkolesterolemik olarak tanımlanmasından sorumlu olabileceğini vurgulamışlardır.

Görüldüğü gibi, kan lipidleri ile duygudurum bozuklukları başta olmak üzere, birçok psikiyatrik hastalık ve özelliğın ilişkisi sorgulana gelmiştir. Ancak birçok yönden bu ilişki araştırılmasına karşın, bildiğimiz kadarıyla, iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda mevsimsel döngüsellik ve kan lipidlerinin ilişkisini sorgulayan her hangi bir araştırma bulunmamaktadır. Buradan yola çıkarak, kan lipidlerindeki döngüsel seyrin iki uçlu bozukluğun epizodik seyri ile yakından ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma evreni, iki uçlu duygudurum bozukluğu hastaları ve kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışmaya, Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi (RTDDM)'nde iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısıyla takip ve tedavisi sürdürülmekte olan hastalardan, 15 Temmuz-31 Ağustos 2008 tarihleri arasında ardışık olarak RTDDM polikliniğine başvuran ve 18-65 yaş arasında, araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş olur imzalayan, klinik olarak remisyonunda ve DSM-IV-TR'ye göre iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısı ile izlenmekte olan 79 kişi dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise, hastaların eşlerinden aralarında kan bağı olmayanlar ve hastane personelinden çalışmaya alınma ve dışlama ölçütlerini karşılayan 38

kişiden oluşturulmuştur. Vizit sırasında manik/hipomanik/depresif/karma dönemde olan, okuma yazma bilmeyen, demansı ya da uygulanan ölçekleri anlama güçlüğü çekecek düzeyde bilişsel kısıtlılığı olan, genel tıbbi durumunda psikiyatrik hastalığını ve serum lipidlerini etkileyebilecek bir hastalığı olan, mental retardasyonu olan, antihiperlipidemik kullanan, alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Kontrol grubu ise, 18-65 yaş arasında, araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş olur imzalayan, herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan ve psikiyatrik bir hastalık nedeniyle tedavi görmekte olmayan, birinci dereceden akrabalarında iki uçlu bozukluk öyküsü bulunmayan, uygulanan ölçekleri anlayamayacak düzeyde bilişsel kısıtlılığı olmayan ve okur-yazar olan, mental retardasyonu olmayan ve antihiperlipidemik kullanmayan kişilerden oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubundan çalışmaya dahil edilenlerde, 1 yıl boyunca, mevsim özelliklerini daha iyi yansıttığı için her mevsimin ikinci yarısında, yani; 1. vizit: 15 Temmuz-31 Ağustos 2008, 2. vizit: 15 Ekim-30 Kasım 2008, 3. vizit: 15 Ocak-28 Şubat 2009 ve 4. Vizit: 15 Nisan-31 Mayıs 2009 tarihleri arasında olmak üzere, toplam dört kez, 12 saatlik açlık sonrası serum lipidleri, serum sodyum ve albumin düzeyleri, boy ve kiloları ölçüldü.

**Laboratuvar Yöntemi:** Enzimatik yöntemle total kolesterol, HDL, trigliserid (TG) düzeyleri, kolorimetrik Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slide kiti kullanılarak; VLDL, trigliserid düzeyinin beşe bölünmesiyle, LDL ise total kolesterolden HDL ve VLDL'nin çıkarılmasıyla saptanmıştır.

**Sosyodemografik Veri Formu:** Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Form; yaş, öğrenim düzeyi, medeni durum, ailede hastalık öyküsü, yatış sayısı ve tedavi öyküsünü sorgulayan sorulardan, hasta ve kontrol gruplarının her mevsim ölçülen serum lipid değerlerinin kaydedildiği bölümlerden oluşmaktadır.

**İstatistiksel Yöntem:** Araştırma sırasında sosyode-

**Tablo 1: Ortalama serum lipid seviyelerinin karşılaştırılması**

	Yaz			Sonbahar			Kış			İlkbahar		
	Ort.	p	F	Ort.	p	F	Ort.	p	F	Ort.	p	F
Kolesterol		0,23	1,4		0,58	0,3		0,28	1,1		0,84	0,03
Hasta	174,1			180,9			180,7			181,2		
Kontrol	188,5			192,1			194,5			191,3		
Trigliserid		0,49	0,5		0,20	1,6		0,11	2,4		0,32	0,9
Hasta	140,8			140,9			144,7			154,5		
Kontrol	134,9			143,6			151,5			155,2		
HDL		0,04*	4,2		0,004*	8,6		0,051	3,9		0,001*	11,3
Hasta	47,2			47,7			47,9			40,6		
Kontrol	52,3			51,0			50,2			45,1		
LDL		0,33	0,9		0,56	0,3		0,04*	4,3		0,95	0,1
Hasta	98,7			104,2			99,2			110,3		
Kontrol	109,1			112,4			114,0			115,1		

\*p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı, ANCOVA testi ile BKİ ve yaş co-variate alınarak karşılaştırılmıştır.

mografik veri formu aracılığıyla toplanan ham veriler ölçülebilir hale dönüştürülmek üzere, SPSS PC 16.0 Windows versiyonuna girilmiştir. Cinsiyet ve eğitim düzeylerinin iki grupta karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılırken; yaş değişkeni her iki grupta da normal dağılıma uyduğu için student's t-testi ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun ilk ziyaret sırasında kullandığı ilaçlar, hastalık süresi ve başlangıç yaşı gibi özelliklere tanımlayıcı istatistik uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun dört mevsimdeki ortalama serum lipid değerleri, Beden Kitle İndeksi (BKİ) ve yaş değişkenlerinin olası etkisi de göz önünde bulundurularak, ANCOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Mevsimlere göre serum lipid düzeylerindeki değişim ise hasta ve kontrol gruplarının dört farklı zamandaki ölçümleri için tekrarlı ölçümler ANOVA ile karşılaştırılmıştır.

## BULGULAR

### Sosyodemografik Özellikler

İlk ziyaret sırasında değerlendirilen toplam 79 hastanın 5'inin (%6.4) 2. ziyate gelmemesi ya da hastalık dönemi yaşaması nedeniyle serum lipid değerleri ölçülemedi; 3. ziyarette toplam 67 (%84.8) hastanın, son ziyarette ise 63 (%79.7) hastanın serum lipid değerlendirmeleri yapılabilmektedir. Tüm ziyaretlere gelen ve hastalık döneminde olmayıp serum lipid ölçümleri yapılan hastaların oranı ise %70.8 (n=56) idi. Kontrol grubunda ise, tüm ziyaretlere katılma ve serum lipid değerlendirmeleri

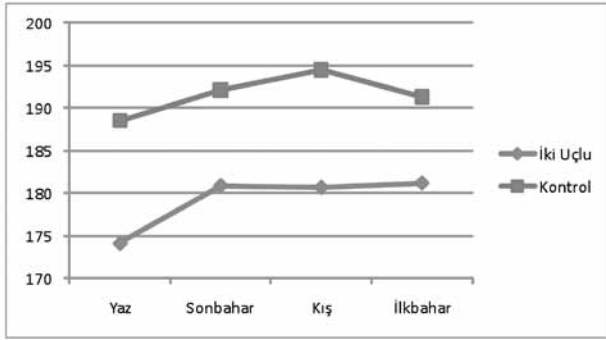
yapılma oranı %72.9 (n=27) idi. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve eğitim düzeyi farklılık göstermiyordu (p=0.769, p=0.234). Araştırmamızda, hasta grubunun yaş ortalaması 34.5 (SS=8.7) iken kontrol grubu yaş ortalaması 39.4 (SS=9.7) idi. İki uçlu hastalar ve kontrol grubunun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p= 0.01).

### Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

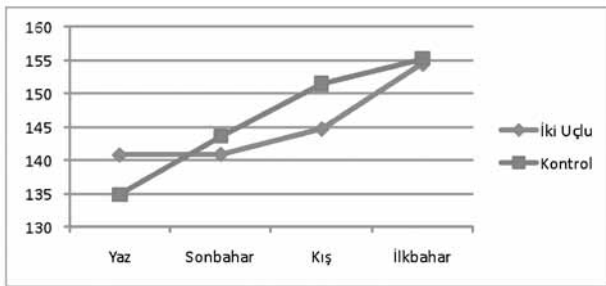
Hastaların hepsi iki uçlu bozukluk tip I tanısıyla takip ve tedavisi sürdürülmekte olup ortalama hastalık süreleri 13.4 (SS=7.9) yıldır ve ortalama hastalık başlangıç yaşı 21.2'ydi (SS=5.8). Hastaların yaklaşık üçte biri yalnızca bir ya da iki duygudurum dengeleyici kullanırken, hastaların %43'ü en az bir duygudurum dengeleyiciye ek olarak antipsikotik kullanmaktaydı.

### Serum Lipid Seviyelerinin Karşılaştırılması

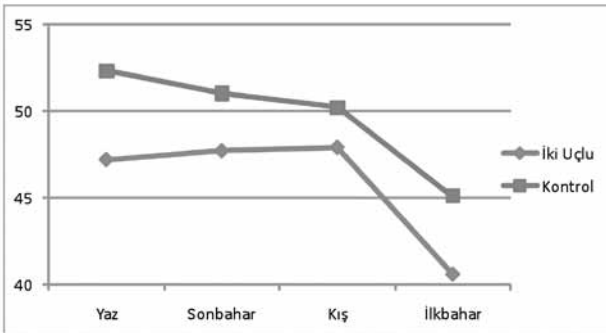
Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama boy ve kilo açısından fark yoktu (p=0.40). Yaş ve her mevsimde ölçülen BKİ'nin lipidler üzerine olası etkisi göz önünde bulundurularak tüm karşılaştırmalar yapıldı. İki uçlu hastalar ve kontrol grubunun ortalama kolesterol ve TG düzeyleri tüm mevsimlerde benzer bulundu (Tablo 1). Öte yandan, hastaların HDL düzeyleri, kış mevsimi dışında tüm mevsimlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Tablo 1). İki uçlu hastalar ve kontrol grubunun ortalama LDL düzeyleri karşıla-



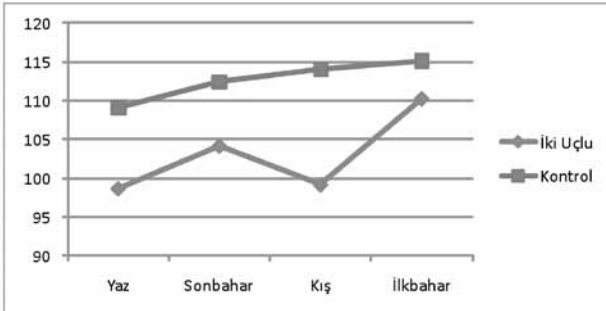
**Grafik 1: Serum kolesterol düzeylerindeki mevsimsel değişim**



**Grafik 2: Ortalama serum trigliserid düzeylerindeki mevsimsel değişim**



**Grafik 3: Ortalama serum HDL düzeylerindeki mevsimsel değişim**



**Grafik 4: Ortalama serum LDL düzeylerindeki mevsimsel değişim**

tırıldığında, yalnızca kış mevsiminde iki uçlu hastaların LDL düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.04$ ,  $F=4.3$ ).

### Serum Lipidlerinin Mevsimlere Göre Değişiminin Karşılaştırılması

Serum kolesterol, LDL ve TG düzeylerinin mevsimlere göre değişiminde kontrol ve hasta gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak HDL düzeylerindeki mevsimsel değişim, yalnızca hasta grubunda ilkbaharda anlamlı derecede düşüktü ( $p=0.003$ ). Kontrol grubunda ise HDL düzeylerindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlılık göstermemekteydi. İki uçlu hastalardaki HDL düzeyindeki düşüşün serum sodyum ve albümin düzeylerinden bağımsız olduğu saptandı (sodyum için  $p=0.82$  ve albümin için  $p=0.34$ ).

### TARTIŞMA

İki uçlu hastalar ve kontrol grubu sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında cinsiyet ve eğitim düzeyi benzer bulunmuşken, iki uçlu hasta grubu kontrollere kıyasla yaklaşık beş yaş daha gençti. Literatürde, ileri yaşlarda dislipidemi gelişme riskinin arttığı çeşitli çalışmalarda belirtilmişse de (17,18), yaş ile lipid düzeyi değişimini irdeleyen özgül yeterince kanıt bulunmamaktadır. Araştırmamızda saptadığımız, hasta grubunun ortalama serum lipid düzeylerinin tüm mevsimlerde düşük olması, yaş ortalamalarının da düşük olmasına bağlı olabilir. Ancak literatürde dislipidemi için ileri yaş olarak 60'lı yaşlar sınır kabul edilmektedir (17-19) ve araştırmamıza katılan iki uçlu hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının 30-40 yaş aralığında olduğu da göz önünde bulundurulduğunda, yaş ortalamasındaki farklılık lipid düzeylerindeki farkı açıklamakta yetersiz gibi görünmektedir. Ayrıca, araştırmamızda yaş ve BKİ gibi lipidler üzerine etkisi olabilen değişkenlere göre düzeltme yapılarak karşılaştırma yapıldığı ve serum lipid düzeylerinin mevsimlere göre değişiminin değerlendirildiği de dikkate alınırca, yaşın ortalama serum lipid düzeyleri üzerine olası etkisi önemi yitirmektedir.

İki uçlu hastaların ortalama kolesterol düzeyleri kontrol grubuyla, yaş ve BKİ'nin olası etkilerine göre düzeltme yapılarak karşılaştırıldığında, tüm mevsimlerde farklılık saptanmaması ( $p>0.05$ ), literatürde kış ve sonbahar mevsimlerinde kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösteren araştırmalarla (12-15,20) farklılık göstermektedir. Fakat bu araştırmalar psikiyatrik ya da başka bir hastalığı bulunmayan örneklerle yapıldığı için, bizim bulgularımızdan farklılık göstermesi beklenebilir. Literatüre bakıldığında, psikiyatrik hastalıklarda serum kolesterol düzeyleri geçtiğimiz yıllarda çokça çalışılmıştır ve genel toplumdaki farklılık gösterdiği belirtilmiştir (21-23). Duygudurum bozuklukları ile serum kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi sorgulayan araştırmalardan (5,24,25) farklı olarak, bizim araştırmamızda hastaların tümünün ötimik olduğu göz önünde tutulacak olursa, kolesterol düzeylerindeki farklılığın hastalığın doğasından kaynaklanabileceği sorusu akla gelmektedir. Nitekim, gerek klinik araştırmalar gerekse hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler, düşük kolesterol düzeyleriyle düşük serotonin aktivitesinin ilişkili olduğunu, bu durumun da mani ve depresyonun ortaya çıkma riskini artırdığı hipotezini desteklemektedir (10).

Bir diğer görüş ise, kolesterol düzeylerinin hastalığa özgü tipik özellik olmasından öte, durumsal nitelikte olduğudur. Nitekim, Ghaemi ve arkadaşları (10), kolesterolün karakteristik bir özellik olmaktan ziyade, akut duygudurum dönemlerinden etkilenen durumsal bir özellik olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı görüşü destekler nitelikte, İspanya'dan bir grup araştırmacı da iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda en son duygudurum dönemiyle kolesterol ve lityum düzeylerinin ilişkili olduğunu saptamışlardır (11). Bununla birlikte, serum kolesterol düzeyinin beyin kolesterol düzeyini etkilediği, beyin kolesterol düzeyinin ise nörolojik işlevleri etkilediği düşünülmektedir. Sinir hücrelerindeki kolesterol konsantrasyonu hücrenin bulunduğu ortamdaki kolesterol içeriğinden büyük ölçüde etkilenir. Sinir hücresi membran kolesterolündeki artış ve azalışlar, nörotransmitter reseptör bağlanması da dahil, hücre membranlarının birçok işlevini bozmaktadır. Hayvanlarda sinaptozomal membran kolesterolünün azalması serotonin reseptörlerinin sayısında azalma ile

ilişkili bulunmuştur. Serotoninerjik disfonksiyon ise, bilindiği gibi, depresyonla ilişkilidir (26). Öte yandan, serum kolesterolünün azalması, hücre membranında akıcılık ve mikrovizkozitenin sağlanmasında önemli rolü olan kolesterolün beyin hücre membranında da azalmasına yol açmaktadır. Beyin hücre membranlarının lipid mikrovizkozitesinin azalması, serotoninin membran yüzeylerinden reseptörlerle beyin hücrelerine alınmasını azaltmakta ve dolayısıyla serotonin azlığına bağlı klinik tabloların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (26). Tüm bu hipotezler duygudurum bozukluğu ile lipid ilişkisini anlamamıza yardımcı olsa da henüz kesinlik kazanmamıştır.

Araştırmamızda belki de en önemli bulgu, iki uçlu hastaların ortalama HDL düzeylerindeki değişimin kış mevsimi dışında ( $p=0.051$ ) tüm mevsimlerde anlamlı derecede düşük olarak saptanmasıdır ( $p<0.05$ ). Literatürde mevsimin etkisine bakılmaksızın, serum HDL-kolesterolünün majör depresyondaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu gösteren araştırmalar vardır (27). Serum HDL düzeylerindeki düşüşün altında yatan mekanizmanın hipotalomo-hipofizer aks (HPA) disfonksiyonuna bağlı hiperkortizolemiye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bilindiği üzere, HPA disfonksiyonu glukokortikoidlerin salınımını çoğaltmakta ve dolayısıyla insülin direncini arttırmaktadır. Artan insülin direnci de, lipoprotein lipaz inhibisyonu aracılığıyla lipolizde artışa neden olmakta ve lipolizin artması da LDL, total kolesterol ve TG düzeylerinde artışa, HDL düzeylerinde ise düşmeye neden olmaktadır (28). Ayrıca sağlıklı gönüllülerde düşük sirkadiyen kortizol değişkenliği de TG, LDL düzeylerinde yükselmeye ve HDL düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır (29-31). HPA disfonksiyonunun duygudurum bozuklukları ile ilişkisi de göz önünde bulundurulunca (32), iki uçlu hastalarda saptadığımız serum HDL düşüklüğü hastalığın etyopatogenezi ile ilişkili olabilir. Nitekim Sagud ve arkadaşları (33) yapmış oldukları çalışmada, ilaç kullanmayan hem manik hem de depresif dönemdeki bipolar hastalarda, kontrol grubuna kıyasla HDL düzeylerini anlamlı derecede düşük olarak saptamışlardır ve bu durumun bipolar bozukluk etiyolojisine ilişkili olabileceği çıkarımında bulunmuşlardır. Ancak bu durum, araştırmamızda sap-

tadığımız HDL düzeylerindeki düşüklüğü açıklamakta yetersizdir. Ayrıca literatürde psikiyatrik hastalığı olanlarda mevsimsel serum lipid değişkenliğini değerlendiren bir araştırma bulunmaması da bu güçlüğü artırmaktadır. Ancak genel toplumda mevsimsel kolesterol değişkenliğini değerlendiren SEASON (Seasonal Variation of Blood Cholesterol Levels) çalışmasında (20), kış aylarında serum kolesterol düzeylerinin belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu değişkenliğin, yaz boyunca çevre sıcaklığının veya fiziksel aktivitenin artması veya muhtemelen her ikisinin de ortak etkisiyle, kan lipid düzeylerinde hemodilüsyona bağlı görece azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Hava sıcaklığındaki artış, intravasküler sıvı hacminde azalmaya neden olmakta, buna bağlı olarak interstisyel mesafedeki sıvının intravasküler alana geçmesi ise, hemodilüsyona ve serum lipid düzeylerinde görece azalmaya neden olabilmektedir (34,35). Ek olarak, yaz ve ilkbahar mevsimlerinde artan fiziksel aktivitenin de bir diğer etken olabildiği bildirilmiştir. Fiziksel etkinlik sırasında plazma hacminde artış hemodilüsyona neden olmaktadır. Fiziksel etkinlik sırasındaki plazma hipervolemisi ise iki temel etkenle ilişkili olabilir: Bunlardan ilki, renin aktivitesi ve vazopressin düzeylerinde egzersize bağlı artışın sodyum ve suyun geri alınımında artışa neden olması ve diğeri ise plazma albümin düzeyindeki artışın, plazmanın su bağlama kapasitesinde artışla hipervolemi, dolayısıyla hemodilüsyona neden olmasıdır (36,37). Araştırmamızda serum ozmolaritesini etkileyebilen albümin ve sodyum düzeyleri de değerlendirmeye alınmış ve serum lipidleri ile bağıntılı olmadığı saptanmıştır. Ancak hasta ve kontrol grubunun diyet, egzersiz alışkanlıkları değerlendirmeye alınmadığından, intravasküler hacim ve ozmolarite hakkında daha fazla çıkarım yapmak güçtür.

Öte yandan klinisyenin perspektifinden ise, yaz aylarındaki hemodilüsyon ve kış aylarındaki hemokonsantrasyonun kan lipid düzeylerindeki farklılığı belirlediği hipotezi dışında, bu farklılığın hastalığın mevsimsel seyriyle ilişkisi daha önemlidir. İki uçlu hastaların bir bölümünün hastalık seyrinin mevsim değişikliklerinden belirgin biçimde etkilendiği gerçeği de dikkate alınırsa (38-41), araştırmamızda saptadığımız serum lipidlerindeki mevsimsel farklılığın, en azından hastaların

bir bölümünde hastalığın etiyopatogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak araştırmamızın kısıtlılıklarından birisi de, hasta evrenini oluşturan grubun tamamının iki uçlu bozukluk tip I tanısı ile izleniyor olması ve de hastalığın mevsimsel seyrinin değerlendirilmemesidir. Bu nedenle, elde edilen bulgular tüm iki uçlu hastaları yansıtmamaktadır. Bunun yanında, hastaların remisyonda olduklarını belirlemek için bir derecelendirme ölçeği kullanılmayıp, yalnızca klinik iyilik halinin alınması da araştırmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Öte yandan, diyet ve egzersiz gibi kan lipid düzeylerini doğrudan etkileyebilen faktörlerin hem hasta hem de kontrol grubunda değerlendirmeye alınmamış olması, kontrol grubunun herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve halen herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan kişilerden seçilmiş olmasına rağmen, yapılandırılmış bir görüşme ile psikiyatrik hastalık açısından değerlendirilmemesi çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Ancak literatürde serum lipidlerinin mevsimsel değişkenliğini psikiyatrik hasta grubunda değerlendiren bir araştırma olmaması nedeniyle, bu çalışma iki uçlu hastalarda serum lipidleri üzerine mevsimin etkisini değerlendiren ilk araştırmadır.

## SONUÇ

Serum lipidleri ile duygudurum bozukluklarının ilişkisi uzun yıllardır araştırılmış ve hastalığın ortaya çıkış mekanizması anlaşılmaya çalışılmıştır. Ancak, duygudurum bozuklukları ile serum lipidleri arasındaki ilişkiyi net ortaya koyabilmiş birbirleriyle tutarlı yeterince kanıt bulunmamaktadır (7). Araştırmaların birçoğunda serum lipidleri kesitsel olarak değerlendirilmiş ve hastalığın seyri ile ilişkisi sorgulanmamıştır. En güçlü kanıtlar hastalığın karakteristik bir özelliği olmaktan çok, hastalık seyrinden etkilenen durumsal bir faktör olabileceği yönündedir (10,11). Ancak bu araştırmada saptadığımız, kış mevsimi dışında tüm mevsimlerde iki uçlu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla HDL düzeylerindeki anlamlı düşmenin hastalık doğasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Araştırmamızda serum lipidlerini etkileyebilecek kilo, albümin, sodyum (35) gibi etkenler dışındaki faktörlerin değerlendirilmemiş olması, tüm hastaların iki uçlu bozukluk tip 1 tanısıyla izleniyor



olması kısıtlılık oluştursa da, bildiğimiz kadarıyla literatürde serum lipidlerinin döngüsellığı ile iki uçlu bozukluk ilişkisini sorgulayan ilk araştırma olması, bulguların

hastalık seyri ve etiyolojisine ilişkin ipuçları sağlaması nedeniyle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 169:682-689.
2. Golomb BA. Cholesterol and violence: is there a connection? *Ann Intern Med* 1998; 128:478-487.
3. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993; 341:75-79.
4. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lönnqvist J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 1999; 175:259-262.
5. Swartz CM. Mania and lower serum cholesterol levels. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:295.
6. Swartz CM. Albumin decrement in depression and cholesterol decrement in mania. *J Affect Disord* 1990; 19:173-176.
7. Bajwa WK, Asnis GM, Sandersen WC, Irfan A, van Praag HM. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:376-378.
8. Gabriel A. Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *J Affect Disord* 2007; 99:273-278.
9. Beasley CL, Honer WG, Bergmann K, Falkai P, Lütjohann D, Bayer TA. Reductions in cholesterol and synaptic markers in association cortex in mood disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7:449-455.
10. Ghaemi SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK. Cholesterol levels in mood disorders: high or low? *Bipolar Disord* 2000; 2:60-64.
11. Diaz-Sastre C, Perez-Rodriguez MM, Cebollada A, Ruiz JS, Baca-Garcia E, de Leon J. Cholesterol and lithium levels were correlated but serum HDL and total cholesterol levels were not associated with current mood state in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:399-400.
12. Fyfe T, Dunnigan MG, Hamilton E, Rae RJ. Seasonal variation in serum lipids, and incidence and mortality of ischemic heart disease. *J Atheroscler Res* 1968; 8:591-596.
13. Thomas CB, Holljes HWD, Eisenberg FF. Observations on seasonal variations in total serum lipids, and incidence and mortality of ischaemic heart disease. *J Atheroscler Res* 1968; 8:591-596.
14. Cucu F, Purice S, Schioiu CL, Damşa T, Suciú A, Cherciu A, Steinbach M. Seasonal variations of serum cholesterol detected in the Bucharest Multifactorial Prevention Trial of Coronary Heart Disease. Ten years follow-up (1971-1982). *Rom J Intern Med* 1991; 29:15-21.
15. Råstam L, Hannan PJ, Luepker RV, Mittelmark MB, Murray DM, Slater JS. Seasonal variation in plasma cholesterol: Implications for screening and referral. *Am J Prev Med* 1992; 8: 360-366.
16. Gordon DJ, Hyde J, Trost DC, Whaley FS, Hannan PJ, Jacobs DR, Ekelund LG. Cyclic seasonal variation in plasma lipid and lipoprotein levels: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial placebo group. *Circulation* 1987; 76:1224-1317.
17. Skwarek M, Bilińska ZT, Mazurkiewicz L, Grzybowski J, Kruk M, Kurjata P, Piotrowski W, Ruzyczo W. Significance of dyslipidaemia in patients with heart failure of unexplained aetiology. *Kardiol Pol* 2008; 66:515-522.
18. Wakabayashi I, Araki Y. Influences of gender and age on relationships between alcohol drinking and atherosclerotic risk factors. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 33 (Suppl.1):1-7
19. Dreiher J, Cohen AD, Weitzman S, Sharf A, Shvartzman P. Lipid levels among African and Middle-Eastern Bedouin populations. *Med Sci Monit* 2008; 14:339-344.
20. Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek JE, Harmatz MG, Nicolosi R, Saperia G, Well AD, Freedson P, Merriam PA, Reed G, Ma Y, Matthews CE, Hebert JR. Seasonal variation in serum cholesterol levels, treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med* 2004;164: 863-870.
21. Hillbrand M, Spitz RT, VandenBos GR. Investigating the role of lipids in mood, aggression, and schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1997; 48:875-882.
22. Kırpınar İ, Çayköylü A, Coşkun İ, Sevimli F, Altuntaş N. Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:23-27.
23. Freedman DS, Byers T, Barrett DH, Stroup NE, Eaker E, Monroe-Blum H. Plasma lipid levels and psychologic characteristics in man. *Am J Epidemiol* 1995;141: 507-517.
24. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am J Med Sci* 1994; 308:218-225.
25. Maes M, Delanghe J, Meltzer HY, Scharpé S, D'Hondt P, Cosyns P. Lower degree of esterification of Serum cholesterol in depression: Relevance for depression and suicide research. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:252-258.
26. Davidson KW, Reddy S, McGrath P, Zitner D, MacKeen W. Increases in depression after cholesterol-lowering drug treatment. *Behav Med* 1996; 22:82-84.
27. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HD-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: Relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:212-221.
28. Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hämmerle G, Zechner R. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:471-481.
29. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1853-1859.
30. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247:188-197.

31. [Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, Lederbogen F, Lehnert H, Henn FA, Heuser I, Deuschle M. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:527-531.](#)
32. [Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: From the laboratory to the bedside. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16:155-169.](#)
33. [Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Pivac N, Jakovljevic M, Muck-Seler D. Lipid levels in female patients with affective disorders. Psychiatry Res 2009; 168:218-221.](#)
34. [Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Shapiro Y, Green MS. Seasonal changes in red blood cell parameters. Br J Haematol 1993; 85:603-607.](#)
35. [Maw GJ, Mackenzie IL, Taylor NA. Can skin temperature manipulation, with minimal core temperature change, influence plasma volume in resting humans? Eur J Appl Physiol 2000; 81:159-162.](#)
36. [Convertino VA, Brock PJ, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE. Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. J Appl Physiol 1980; 48:665-669.](#)
37. [Convertino VA. Fluid shifts and hydration state: effects of long-term exercise. Can J Sport Sci 1987; 12 \(Suppl.1\):136-139.](#)
38. [Friedman E, Gyulai L, Bhargava M, Landen M, Wisniewski S, Foris J, Ostacher M, Medina R, Thase M. Seasonal changes in clinical status in bipolar disorder: a prospective study in 1000 STEP-BD patients. Acta Psychiatr Scand 2006; 113:510-517.](#)
39. [Lee HC, Tsai SY, Lin HC. Seasonal variations in bipolar disorder admissions and the association with climate: A population-based study. J Affect Disord 2007; 97:61-69.](#)
40. [Volpe FM, Del Porto JA. Seasonality of admissions for mania in a psychiatric hospital of Belo Horizonte, Brazil. J Affect Disord 2006; 94:243-248.](#)
41. [Volpe FM, Tavares A, Del Porto JA. Seasonality of three dimensions of mania: Psychosis, aggression and suicidality. J Affect Disord 2008; 108:95-100.](#)