

BİPOLAR BOZUKLUKTA MANİK DÖNEMİN SERUM ENDOKANNABİNOİD DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sarpkan Özel, Yasemin Gorgulu

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Giriş ve Amaç: Bipolar bozukluk, popülasyonun %1-3'ünü etkileyen depresif ve manik ataklarla seyreden, kronik, tekrarlayan ve ilerleyici bir hastalıktır. Yüksek endokannabinoid seviyesi veya aşırı düşük endokannabinoid seviyesi hem şizofrenide hem de bipolar bozuklukta rol oynuyor olabileceği son çalışmalar sonucunda düşünülmektedir (Arimand ve ark. 2019). Literatürde bipolar hastaların endokannabinoid seviyelerinin değiştiği ve Anandamid seviyelerinin yüksek olduğu (Garani ve ark. 2021) ayrıca başka bir çalışmada hem hastaların hem de ikizlerinin PEA ve Anandamid seviyesinin artmış şekilde bozulduğu tespit edilmiştir (Koethe ve ark. 2018). Ancak literatürde bipolar hastaların manik dönem, aynı hastaların remisyon dönemi ve sağlıklı kontrollerin endokannabinoid seviyelerini karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. Bu yöntemle yapılacak bir çalışmanın duyudurum bozukluklarında endokannabinoid sistemin etkisini göstermede önemli olduğunu dikkate alarak çalışmamızı planladık. Araştırmamızın amacı bipolar bozukluk hastaların manik atak dönemi, remisyon dönemi ve sağlıklı gönüllülerin serum endokannabinoid (Anandamid, PEA, OEA ve 2-AG) düzeylerini karşılaştırmaktır. Ayrıca manik atağın şiddeti, psikotik semptomların ağırlığı ile serum endokannabinoidleri arasındaki korelasyonu tespit etmeye çalışarak, manik atağın ve manik atağın klinik bulgularının endokannabinoidlerle muhtemel ilişkisini tanımlanmak amaçlanmıştır. Çalışmamız Anandamid, PEA, OEA ve 2-AG düzeylerinin sağlıklı gönüllüler, bipolar bozukluk hastalarının manik atak dönemleri ve bu hastaların remisyon dönemleri arasında fark göstereceği, bu farkın belirgin olacağı ve manik atak tanısının konmasını kolaylaştıracağı hipotezini test etmektedir. Ayrıca son çalışmalarda özellikle PEA'nın manik atakta tedavi edici olarak denenmeye başlanması ile çalışmamızın ileride yeni tedavi yöntemlerinin önünü açacağını düşünmekteyiz (Abedini ve ark. 2022).

Yöntem: Çalışma için Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Araştırmamıza 01.04.2023-01.02.2025 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Servisi'ne yatırılarak tedavi altına alınan, 18 yaşından büyük, DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk, manik atak tanısıyla araştırmaya dahil olmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Sağlıklı gönüllü grubuna psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, hasta grubuna cinsiyet ve yaş özellikleri açısından benzer olan kişiler dahil edildi.

Araştırmamızda bipolar hastaların manik atak dönemi, remisyon dönemi ve sağlıklı kontroller olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

Araştırmaya katılan hastaların psikiyatrik muayeneleri araştırmacı tarafından, Trakya Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Servisi'nde ve Polikliniği'nde yapıldı. Hastaların sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hastaların psikiyatrik değerlendirilmesi Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Ölçeği ve Pozitif ve Negatif Sendrom ölçekleri kullanılarak yapıldı.

Hastaların manik atak tedavileri için servise yatırıldıkları ilk sabah ve en az altı hafta geçtikten sonra remisyonunda oldukları ilk poliklinik muayenelerinin sabahında hastalardan serum CRP, Anandamid, 2-araşidonil gliserol, Palmitoiletanolamid ve Oleoiletanolamid düzeylerine bakılmak üzere 2 tüp kan alındı. Sağlıklı kontrol grubuna da aynı maddelerin düzeylerine bakılmak üzere kan alma işlemi uygulandı.

Çalışmamızda endokannabinoid düzeylerinin ölçümü TÜTAGEM tarafından LC-MS/MS Analizleri ile gerçekleştirildi. MS / MS analizleri, elektrosprey iyonizasyon (ESI) arayüzü ile donatılmış bir Agilent LC-MS 6460 triple quadruple kütle spektrometresi ile yapıldı. Veri toplama ve işleme Agilent LC-MS cihazı ile yapıldı.

İstatistiksel analizler, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalında IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: 51 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 49 sağlıklı gönüllü araştırmaya dahil edildi. Bipolar bozukluk manik atak tanısı olan hastaların 32'si taburculukları sonrası poliklinik kontrolüne geldi ve remisyon dönemi grubuna dahil edildi. Kontrol grubu ile mani grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p = 1.000$, $p=0,204$).

Mani grubunun serum CRP düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (medyan: 1,10 mg/L ve 2,80 mg/L; $p = 0,003$).

Kontrol grubu ile mani grubu endokannabinoidleri karşılaştırıldığında PEA ve OEA istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. Mani grubunda PEA ve OEA kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşüktür (Sırasıyla $p=0,024$ $p=0,049$).

Mani grubu ile remisyon grubu endokannabinoidleri karşılaştırıldığında, mani grubunun serum PEA düzeyleri remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,010$). Aynı iki grup karşılaştırıldığında serum 2-AG düzeylerinin de atak grubunda istatistiksel anlamlılığa yakın şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p=0,076$). Diğer parametrelerde (Anandamid, oleoiletanolamid) atak döneminde daha düşük değerler gözlenirse de farklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubu ile remisyon grubu endokannabinoidleri karşılaştırıldığında 4 serum endokannabinoidinin hiçbirinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Grupların serum endokannabinoid düzeyleri ve grupların karşılaştırılması tablo 2'de mevcuttur. Mani grubu, kontrol grubu ve remisyon grubu kan serum endokannabinoid düzeyleri incelendiğinde kadınların endokannabinoid düzeyleri erkeklerle kıyasla düşük çıkmıştır. Kontrol grubunda erkeklerin 2-AG ve PEA düzeyi kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,048$ $p = 0,003$). Atak grubunda kadınların 2-AG düzeyi erkeklerle göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p = 0,016$). Yaş faktörü veya sigara içme durumunun endokannabinoidlere olan etkisi incelendiğinde her üç grup için de herhangi bir endokannabinoid düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derece etkilemediği tespit edilmiştir. Serum CRP düzeyinin de her üç grupta bakılan 4 serum endokannabinoid türü için istatistiksel açıdan anlamlı derece korelasyon tespit edilmemiştir.

Mani grubunda PANNS Pozitif belirtiler ölçeği, genel psikopatoloji puanı ve total PANNS skoru arttıkça 2-AG miktarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmakta olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $P=0,006$ Correlation Coefficient $-0,378$, $P=0,012$, Correlation Coefficient $-0,348$, $P=0,022$ Correlation Coefficient $-0,319$). Remisyon grubunda PANNS ölçeği negatif belirtiler puanı arttıkça 2-AG miktarının artmakta olduğu tespit edildi ($P=0,016$, Correlation Coefficient $-0,423$). Diğer ölçekler ve grupların serum endokannabinoidleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Hastalık süresi ile serum endokannabinoid düzeyleri incelendiğinde yalnızca mani grubunun anandamid düzeyinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Hastalık yılı arttıkça serum Anandamid düzeyleri düşmektedir ($p=0,041$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız bipolar bozukluk hastalarının manik atak, remisyon dönemi ve sağlıklı kontrol grubunun endokannabinoidlerini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilmiş olup, başlıca bulgumuz endokannabinoid seviyelerinin atak sırasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalması ve hastalar remisyon dönemine girdiklerinde endokannabinoid seviyelerinin sağlıklı kontrollerle istatistiksel olarak fark kalmayacak şekilde normalleşmesidir. Bu bulgu endokannabinoidlerin hem tanı koymada bir belirteç olarak kullanımını hem de gelecekteki tedavi yöntemleri açısından çok önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamız son zamanlarda yapılan deneysel manik atak tedavi çalışmalarının (Abedini ve ark. 2022) temelini göstermede literatüre çok önemli bilgiler sağlamaktadır.

Daha önceki PAE ile yapılan depresyon tedavi çalışmalarının da başarılı sonuçlar vermesinin (Ghazizadeh-Hashemi ve ark. 2018) ve bipolar hastaların endokannabinoid seviyelerinin artmış olması, çalışmamızın sonuçlarıyla beraber değerlendirildiğinde endokannabinoidlerin endojen bir duygudurum dengeleyicisi olabileceği fikri dikkati çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endokannabinoidler, bipolar duygudurum bozukluğu, manik atak, duygudurum bozuklukları

Kaynaklar

- Abedini T Hosseini R Ghannadi F ve ark. (2022) Efficacy and safety of palmitoylethanolamide as an adjunctive treatment for acute mania a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 76:505-511.
- Arjmand S Behzadi M Kohlmeier KA ve ark. (2019) Bipolar disorder and the endocannabinoid system. *Acta Neuropsychiatr.* 2019;31(4):193-201
- Garani R Watts JJ Mizrahi R (2021) Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 106:110096.
- Ghazizadeh-Hashemi M Ghajar A Shalbafan MR ve ark. (2018) Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder a double-blind randomized and placebo- controlled trial. *J Affect Disord* 232:127-133.
- Koethe D Pahlisch F Hellmich M ve ark. (2018) Familial abnormalities of endocannabinoid signaling in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 20(2):117-125.