

BİPOLAR BOZUKLUK NEDENİYLE LİTYUM KULLANAN VE YATARAK TEDAVİ EDİLEN ERGENLERDE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

The Role of Inflammatory Markers in Predicting Treatment Response in Adolescents Using Lithium and Being Treated as Inpatients for Bipolar Disorder

Ayşegül TONYALI¹, Binay KAYAN OCAKOĞLU¹, Esra BULANIK KOÇ¹, Omca GÜNEY¹, Seda DEMİRCİ¹, Aslı Ece SOYKUT¹, Beyza MENTEŞ¹, Şükret ALEV¹, Gül KARAÇETİN¹

ÖZET

Amaç: Bipolar bozukluğu olan ergenlerde başlangıç ve taburculuk dönemindeki inflamasyon belirteçlerinin lityum tedavisine yanıtı öngörüp öngörmediğini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Akut manik atak nedeniyle hastaneye yatırılan doksan üç ergen retrospektif olarak analiz edildi. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) değişimi birincil çıktıyı oluşturdu. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), nötrofil-monosit oranı (NMR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) için çok değişkenli doğrusal regresyon modelleri oluşturuldu ve yaş, cinsiyet, lityum dozu, olanzapin eşdeğer dozu, psikotik semptomlar ve hastanede kalış süresine göre ayarlandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaş 16,1±1,5 yıl idi. Hastaların 41'i (%44,1) kadın iken 52'si (%55,9) erkek idi. Ortalama lityum taburculuk dozu 1103±284 mg/gündü. GAF'ın ortalama 25,2 puan artmasıyla fonksiyoneli te sonuçları önemli ölçüde iyileşti. YMRS puanları başlangıçtaki 28,4±8,7'den taburculukta 8,2±6,1'e düştü. Ortalama iyileşme -20,2±9,3 puanı ve hastaların %83,9'unda ≥%50 azalma izlendi. Başlangıçtaki NMR ($\beta=-0,162$, $p=0,043$) ve LMR ($\beta=-0,269$, $p=0,040$), YMRS iyileşmesiyle anlamlı şekilde ilişkiydi. Taburculuk değerleri herhangi bir öngörü değeri göstermedi. Tüm modellerin açıklayıcı gücü düşüktü (ayarlanmış $R^2<0,12$).

Sonuç: Yükselmiş başlangıç NMR ve LMR, bipolar bozukluğu olan ergenlerde lityum yanıtını orta düzeyde tahmin edebilir, ancak öngörücü faydaları sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Lityum; Bipolar Bozukluk; Ergen; İnflamatuar Belirteçler

ABSTRACT

Objective: To investigate whether baseline and discharge inflammatory markers predict lithium treatment response in adolescents with bipolar disorder.

Material and Methods: Ninety-three adolescents hospitalized for an acute manic episode were retrospectively analyzed. Young Mania Rating Scale (YMRS) change was the primary outcome. Multivariate linear regression models were constructed for neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), neutrophil-to-monocyte ratio (NMR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), adjusting for age, sex, lithium dose, antipsychotic equivalent dose, psychotic symptoms, and hospitalization duration.

Results: The mean patient age was 16.1±1.5 years. 41 (44.1%) patients were female and 52 (55.9%) were male. The mean lithium discharge dose was 1103±284 mg/day. Functional outcomes improved significantly, with a mean GAF increase of 25.2 points. YMRS scores decreased from 28.4±8.7 at baseline to 8.2±6.1 at discharge. The mean improvement was -20.2±9.3 points, and 83.9% of patients had a ≥50% reduction. Baseline NMR ($\beta=-0.162$, $p=0.043$) and LMR ($\beta=-0.269$, $p=0.040$) were significantly associated with YMRS improvement. Discharge values did not show any predictive value. The explanatory power of all models was low (adjusted $R^2<0.12$).

Conclusion: Elevated baseline NMR and LMR may modestly predict lithium response in adolescents with bipolar disorder, but their predictive utility is limited.

Keywords: Lithium; Bipolar Disorder; Adolescent; Inflammatory Markers

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Prof. Mazhar Osman Ruh ve Sinir
Hastalıkları Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları
Kliniği,
İstanbul,
Türkiye.

Ayşegül TONYALI, Uzm. Dr.
(<https://orcid.org/0000-0003-0734-5602>)
✉ draysegultonyali@gmail.com

Binay KAYAN OCAKOĞLU, Uzm. Dr.
(<https://orcid.org/0000-0003-0043-6288>)
✉ dr.binaykayan@gmail.com

Esra BULANIK KOÇ, Uzm. Dr.
(<https://orcid.org/0000-0003-0505-4932>)
✉ esbulanik@gmail.com

Omca GÜNEY, Asistan Dr.
(<https://orcid.org/0000-0002-5082-3991>)
✉ omcaguney@gmail.com

Seda DEMİRCİ, Asistan Dr.
(<https://orcid.org/0000-0003-0520-2309>)
✉ sedademircictf@gmail.com

Aslı Ece SOYKUT, Asistan Dr.
(<https://orcid.org/0000-0003-0895-3044>)
✉ ecesoykut@gmail.com

Beyza MENTEŞ, Asistan Dr.
(<https://orcid.org/0009-0001-2206-1803>)
✉ Beyzamnts16@gmail.com

Şükret ALEV, Asistan Dr.
(<https://orcid.org/0009-0001-4956-9041>)
✉ sukretalev@gmail.com

Gül KARAÇETİN, Prof. Dr.
(<https://orcid.org/0000-0002-9109-6559>)
✉ drgul21@yahoo.com

İletişim:

Uzm. Dr. Ayşegül TONYALI
Zuhuratbaba Mah. Bakırköy Mazhar
Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları
Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi
Kliniği, Bakırköy, İstanbul, Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 24.09.2025

Kabul tarihi/Accepted: 05.12.2025

DOI: 10.16919/bozoktip.1785971

Bozok Tıp Derg 2026;16(1):71-77
Bozok Med J 2026;16(1):71-77

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0)
Bu eser Creative Commons Atıf- 4.0 (CC BY 4.0) Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır.



Giriş

Bipolar bozukluk, sıklıkla ergenlik döneminde başlayan ciddi ve süregelen bir psikiyatrik durumdur. Mani ve depresyon ataklarının dönüşümlü olarak görülmesi, yüksek nüks oranları, önemli işlevsel bozukluk ve yüksek intihar riski ile karakterizedir. Lityum, hem yetişkinler hem de gençler için altın standart duygudurum düzenleyici olup, nüks oranlarını ve intihar riskini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir (1). Ortaya konmuş etkinliğine rağmen, lityuma verilen tedavi yanıtı özellikle çocuk ve ergen popülasyonda oldukça değişkendir ve alınacak olan yanıtın güvenilir klinik belirteçleri henüz tam olarak bulunamamıştır.

Yapılmış olan çalışmalarda immün-inflamatuvar mekanizmaların bipolar bozukluğun patofizyolojisinde kilit bir rol oynadığını göstermektedir. Meta-analizler, duygudurum bozukluklarında, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerde değişimler gözlemlendiği bildirmiştir (2-5). Bu bulgular, tedavi sonuçlarının öngörülmesinde immün temelli biyobelirteçlere olan ilgiyi artırmıştır. Bu belirteçlerden bazıları, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), nötrofil-monosit oranı (NMR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) olmak üzere periferik kan analizinden elde edilen oranlardır. Bunlar düşük maliyetli, yaygın olarak elde edilebilen sistemik inflamasyon belirteçleri olarak yerlerini almışlardır (6-8).

Lityumun, glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) inhibisyonu yapmasının yanında, mikrogial aktiviteyi modüle eder ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunu düzenleyerek immünomodülatör etki gösterir (9-11). Bu özelliklerinden dolayı, tedavi öncesi vücuttaki inflamatuvar durumun lityum tedavisine alınacak olan yanıtı etkileyebileceğini düşündürmüştür. Bununla paralel olarak yapılan çalışmalarda, artmış inflamatuvar aktivitenin psikotrop ilaçlara olan farklı yanıtları predikte edebileceğini göstermiştir (5,12).

Lityum tedavisi alan ergenlerde inflamasyon belirteçlerinin tedavi yanıtının predikte etmesi üzerine yapılan araştırmalar kısıtlıdır. Literatürdeki çalışmaların çoğu yetişkin popülasyon üzerinde yapılmış olup, tedavi yanıtının erken predikte edilmesinin kritik öneme sahip olduğu bipolar ergenlerde yapılan çalışmalar sınırlıdır. Güncel çalışmamızda, bipolar bozukluk tedavisi nedeniyle hastaneye yatırılan ergenlerde NLR, NMR,

LMR ve PLR'nin başlangıç ve taburculuk değerlerinin lityuma verilen tedavi yanıtını öngörüp öngörmediğini etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, bipolar bozukluk (DSM-5) tanısı alarak Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniğinde 01.01.2018-31.12.2023 tarihleri arasında akut manik atak nedeniyle hastaneye yatırılmış olan 12-18 yaş arasında 93 ergen retrospektif olarak dahil edildi. Tüm hastalar lityum tedavisi almış idi. 18 yaşından büyük veya 12 yaşından küçük hastalar, kayıtları tam olmayan hastalar, primer tanısı bipolar dışında başka bir hastalık olanlar, lityum tedavisi almayan hastalar ve tedaviyi etkileyen ciddi komorbiditeleri olan hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastalardan yazılı onam alındı. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul karar no: 2022-01-21, Tarih: 03.01.2022).

Hastanemizin standart prosedürünün bir parçası olarak, her hastanın çeşitli kan testleri kullanılarak kapsamlı bir değerlendirmesinin yapılması alışlagelmiş bir uygulamadır. Bu testler tipik olarak tam kan sayımı (TKS), biyokimyasal testler, hormon paneli ve seroloji panelini içerir. Doğru sonuçlar elde etmek için laboratuvar çalışmaları, hastanın yatışını takiben bir gecelik açlık sonrası sabah gerçekleştirilir. Yan etkileri ve komplikasyonları takip etmek amacıyla, klinik takip sırasında rutin kan testleri düzenli olarak tekrarlanır.

Hastaların yaş, cinsiyet, günlük lityum dozu, antipsikotik dozu (olanzapin eşdeğerleri), psikotik semptomların varlığı, yatış süresi, Young Mani Rating Scale (YMRS)'deki (Δ YMRS) değişiklikler, yatış öncesi ve çıkış NLR, NMR, LMR, PLR değerleri kaydedildi (13). Nötrofil ve diğer hematolojik değerler, mutlak sayılar (örneğin, $5,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak ifade edilen otomatik tam kan sayımı birimleri kullanılarak doğrudan elde edildi.

“Bağımlı değişken olarak yatış ve taburculuk YMRS değerleri arasındaki değişim (Δ YMRS) kullanıldı. Δ YMRS'nin yordayıcıları; yatıştaki belirteç düzeyi, taburculuktaki belirteç düzeyi, cinsiyet, yaş, günlük lityum dozu (mg/gün), olanzapin eşdeğer dozu (mg/g), psikotik semptom varlığı ve hastanede kalış gün sayısı olarak modele alındı. Model, çok değişkenli doğrusal

regresyon ile tahmin edildi; hata teriminin normal dağıldığı ve varyansın sabit olduğu varsayıldı.”

İnflamasyon belirteçlerinin her biri için hem başlangıç hem de taburcu değerlerini içeren ayrı çok değişkenli doğrusal regresyon modelleri oluşturuldu. Model uyumu, ayarlanmış R² ve Akaike Bilgi Kriteri (AIC) ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri<0,05 olarak belirlendi. Analizler R for Mac (Intel) versiyon 4.3.3 ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 93 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 16,1±1,5 yıl idi. Hastaların 41'i (%44,1) kadın iken 52'si (%55,9) erkek idi. Hastaların çoğunluğunda (%80,6) psikotik semptom öyküsü vardı. 15 hastanın (%16,1) aile öyküsünde bipolar bozukluk, 12 hastaninkinde (%12,9) şizofreni, 8 hastaninkinde (%8,6) ise major depresif bozukluk vardı (Tablo 1).

Önceki depresif epizod sayısı ortalama 0,39±0,61 (medyan 0 (0-1)) iken manik epizod sayısı ortalama 1,42±0,89 (medyan 1 (1-2)) idi. Ortalama hastalık süresi 15,2±20,9 ay (medyan 8(2-24) ay), tedavisiz süre ortalama 4,1±14,4 ay idi.

Ortalama lityum taburculuk dozu 1103±284 mg/gündü. Global Assessment of Functioning (GAF)'ın ortalama 25,2 puan artmasıyla global fonksiyonelliğin önemli ölçüde iyileştiği görüldü.

Tedavi yanıtını değerlendiren YMRS puanları başlangıçtaki 28,4±8,7'den taburculukta 8,2±6,1'e düştü. Ortalama iyileşme -20,2±9,3 puandı ve hastaların %83,9'unda ≥%50 azalma izlendi. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda NLR, NMR ve PLR değerleri taburculukta başlangıç değerine göre artmış iken LMR değerinde azalma gözlemlendi (Tablo 2).

Başlangıç NMR ve LMR, YMRS'de daha fazla iyileşme ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (NMR β = -0,162, p=0,043; LMR β = -0,269, p=0,040). NLR ve PLR öngörücü değildi. Taburculuk değerlerinin hiçbirisi anlamlılığa ulaşmadı. Tüm modeller düşük açıklayıcı güç gösterdi (ayarlanmış R²<0,12). LMR modeli en iyi performansı gösterdi (AIC=615,5) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Güncel çalışmamızda, yataklı tedavi görmüş bipolar bozukluğu olan ergenlerde tam kan sayımı analizinden elde edilen periferik inflamasyon belirteçleri ile lityum

tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelenmiştir. Başlangıç nötrofil-monosit oranı (NMR) ve lenfosit-monosit oranının (LMR) YMRS puanlarında daha fazla iyileşme ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, NLR ve PLR'nin ise tedavi yanıtını predikte etmediğini gösterdik. Bunların yanında, taburculuktaki inflamasyon belirteç değerlerinin hiçbirinin tedavi yanıtını öngörmeye yeterli olmadığını bulduk. Bu bulgular, tedavi öncesi periferik kan tam kan sayımından elde edilebilen inflamasyon belirteçlerinin bipolar bozukluğu olan gençlerde lityum yanıtını şekillendirmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular bipolar bozukluğunun patofizyolojisinde immün-inflamatuvar faktörlerin yer aldığına dair ortaya konan kanıtlar ile uyumaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda manik ve depresif ataklar sırasında C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Bu belirteçlerin yüksekliği hastalıkların patogenezindeki düşük dereceli sistemik inflamasyon hipotezini desteklemektedir (2-5, 7). NLR, PLR ve LMR gibi periferik kan analizinden elde edilen hematolojik oranlar, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık aktivitesi arasındaki dengeyi yansıttıkları için inflamatuvar yükün gösterilmesinde giderek artan şekilde kullanılmaktadırlar (6-8).

Literatürde lityumun normal bireylerde kemik iliğinde nötrofil yapımını arttırdığını ve buna artmış G-CSF (Granülosit koloni stimüle edici faktör) yüksekliğinin eşlik edebileceği gösterilmiştir. Bunun yanında bipolar bozuklukta monosit aktivasyonunun arttığına dair kanıtlar da mevcuttur (14). Bu verilere paralel olarak çalışmamızda bazal NMR ve LMR değerlerinin lityum ile tedavi yanıtını predikte etmesi biyolojik açıdan tutarlıdır.

Daha yüksek bazal NMR ve LMR'si olan hastalarda daha iyi lityum yanıtının gözlenmesi, lityumun farmakolojik etkileri ile önceden var olan immün sistem düzensizliği arasındaki ilişki ile alakalı olabilir. Lityumun, glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) inhibisyonu, mikrogial aktivasyon modülasyonu ve sitokin üretiminin normalleştirilmesi gibi pek çok anti-inflamatuvar özelliği olduğu gösterilmiştir (9-11). Bu sebepledir ki, bazal inflamatuvar durumu yüksek olan hastalar, lityumun immünomodülatör etkileri sayesinde daha fazla klinik iyileşme gösteriyor olabilirler. Bu çıkarım,

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri (N=93)

Özellik	Değer
Yaş, yıl	16,12±1,53 (12,56-17,97)
Kadın cinsiyet, n (%)	41 (44,1)
Eğitim durumu, n (%)	
İlköğretim	11 (11,8)
Lise	46 (49,5)
Açık lise	11 (11,8)
Okulu bırakmış	25 (26,9)
Önceki episod sayısı	
Depresif episod	0,39±0,61
Manik episod	1,42±0,89
Psikotik semptom varlığı, n (%)	75 (80,6)
Hastalık süresi, ay	15,2±20,9
Tedavisiz süre, ay	4,1±14,4
Aile öyküsü, n (%)	
Şizofreni	12 (12,9)
Bipolar bozukluk	15 (16,1)
Major depresif bozukluk	8 (8,6)
Lityum taburcu dozu, mg	1103±284
Olanzapin eşdeğer dozu, mg	2541±1841
Hastane yatış süresi, gün	52±31,5
GAF skoru	
Başvuru	15,1±5,6
Taburculuk	40,3±10,9
YMRS skoru	
Bazal	34,2±9,8
Taburculuk	10,7±8,3
Değişim skoru	24,1±10,8
NLR	
Bazal	1,55 (1,15–2,14)
Taburculuk	1,88 (1,51–3,10)
NMR	
Bazal	6,10 (3,89–8,79)
Taburculuk	6,66 (4,57–9,94)
LMR	
Başlangıç	3,46 (2,61–4,75)
Taburculuk	3,32 (2,18–4,47)
PLR	
Başlangıç	1,16 (0,94–1,54)
Taburculuk	1,38 (1,05–1,73)

Veriler ortalama ± SS veya n (%) olarak sunulmuştur. Kısaltmalar: GAF: İşlevselliğin genel değerlendirilmesi, SS: Standart sapma, YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, mg: Miligram, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, NMR: Nötrofil-monosit oranı, LMR: Lenfosit-monosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oran

Tablo 2. İnflamatuvar belirteçlerin tedavi yanıtına göre karşılaştırılması

Belirteç	Yanıt olan (n=59)			Yanıt olmayan (n=34)		
	Başlangıç	Taburculuk	Δ Değişim	Başlangıç	Taburculuk	Δ değişim
NLR	1,94±1,02	2,44±1,45	+0,50±1,50	1,81±0,79	2,36±1,26	+0,56±1,36
NMR	6,24±2,69	7,25±6,23	+1,01±4,30	6,48±2,26	7,60±2,91	+1,12±1,16
LMR	3,52±1,21	3,15±1,35	-0,37±0,27	3,84±1,25	3,60±1,70	-0,24±0,77
PLR	123,6±52,9	130,2±61,7	+6,64±27,9	128,7±36,2	143,0±53,0	+14,3±18,5

LMR: Lenfosit-monosit oranı, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, NMR: Nötrofil-monosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı

Tablo 3. İnflamatuvar belirteçlerin tedavi yanıtını öngörmedeki çoklu doğrusal regresyon analizi

İnflamatuvar belirteç	Başlangıç		Taburculuk		Düzeltilmiş R ²	Model p değeri	AIC
	β (%95 GA)	p değeri	β (%95 GA)	p değeri			
NLR	-0,518 (-1,152; 0,115)	0,113	-0,041 (-0,754; 0,672)	0,910	-0,040	0,761	619,6
NMR	-0,162 (-0,316; -0,008)*	0,043	0,025 (-0,022; 0,071)	0,302	-0,002	0,457	616,6
LMR	-0,269 (-0,521; -0,018)*	0,040	0,071 (-0,023; 0,165)	0,143	0,012	0,364	615,5
PLR	-0,510 (-1,429; 0,409)	0,280	0,026 (-0,996; 1,049)	0,960	-0,060	0,892	621,1

*p<0,05.

Ksıtlmalar: AIC: Akaike bilgi kriteri, GA: Güven aralığı, LMR: Lenfosit-monosit oranı, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, NMR: Nötrofil-monosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, Not: Bağımlı değişken Young Mani Derecelendirme Ölçeği değişim skorudur. Modeller yaş, cinsiyet, lityum dozu, olanzapin eşdeğer dozu, psikotik semptom varlığı ve hastane yatış süresine göre düzeltilmiştir.

yetişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilen, artmış bazal inflamatuvar belirteçlerinin bazı antidepresan ve duygudurum düzenleyicilerine artmış tedavi yanıtını predikte edebileceği bulguları ile uyumludur (5,12). Fakat çalışmamızdaki bu belirteçlerim predikte edici gücü zayıf olarak yorumlanmıştır. Ayarlanmış R² değerleri tüm modellerde 0,12'nin altındaydı. Bu nedenle immün inflamatuvar durumun lityum tedavisinin sonuçlarına etki etse de, genel yanıtını sadece küçük bir kısmını açıkladığı düşünülebilir. Çünkü Lityum duyarlılığı çok faktörlüdür ve genetik polimorfizmlerden, mitokondriyal fonksiyondan, nörotrofik yollardan, ilaç uyumundan ve psikososyal stres faktörleri ile ilişkilidir (1,15,16). Bu nedenle, gelecekteki predikasyon modellerinde, inflamasyon belirteçlerini genetik, nörogörüntüleme ve klinik değişkenlerle bütünleştiren çok modlu bir yaklaşım benimsenmesi uygun olabilir.

Tartışılması gereken bir diğer sonuç ise taburculuk değerlerinin klinik yanıtı öngörememesidir. Bu durum, hastanede yatış sırasındaki inflamatuvar belirteçlerin seyrinin başlangıç durumundan daha az önemli olduğunu göstermektedir. Hastalık kliniğinin akut olarak stabilize olması ve yardımcı antipsikotik ilaçların etkileri, taburculuktaki inflamatuvar belirteç

değerlerinin öngörü gücünü belirsizleştirmiş olması mümkündür. Tekrarlanan immün-inflamatuvar sistem değerlendirmeleri içeren prospektif uzunlamasına çalışmalar, tedavi sırasındaki dinamik bağışıklık değişikliklerinin prognostik bir değeri olup olmadığını netleştirmeye yardımcı olabilir.

Klinik bir bakış açısıyla, bulgularımız periferik kan numunesi ile yapılan tam kan sayımından elde edilen rutin hematolojik oranların psikiyatrik bozukluklarda uygun maliyetli ve erişilebilir biyobelirteçler olarak potansiyel faydasını desteklemektedir. Gelişmiş sitokin profillerinin ortaya konmasının mümkün olamayabileceği, kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda, NMR ve LMR, tedavi sınıflandırmasına rehberlik etmek için yardımcı belirteçler olarak kullanılabilir. Ancak, düşük öngörü güçleri göz önüne alındığında, bu belirteçler tek başlarına kullanılmamalıdır. Bunun yerine, daha hassas ve daha geniş bir biyobelirteç panelinin parçası olabilirler.

Bu çalışmanın elbette bazı kısıtlılıkları vardır. Her şeyden önce, retrospektif tasarımı nedensel çıkarımı kısıtlamaktadır. Örneklem büyüklüğü, bazı önceki ergenlik dönemi çalışmalarından daha büyük olmasına rağmen çok fazla değildir ve bu durum sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlandırabilir.

Bilinen akut enfeksiyonları, otoimmün bozuklukları, kronik inflamatuvar hastalıkları, metabolik sendromları ve ciddi tıbbi komorbiditeleri olan hastalar, karıştırıcı etkileri en aza indirmek için çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca, tüm hastalara başvuru sırasında standart bir tıbbi değerlendirme uygulandı ve hiçbirinde tıbbi müdahale gerektiren anormal bulgular görülmedi. Ancak, subklinik veya belgelenmemiş karıştırıcı faktörlerin (önceki ilaç tedavileri vb.) tamamen göz ardı edilemez.

İstatistiksel olarak artık-uygulanmış (residual-vs-fitted plots) grafiklerin ve Q-Q grafiklerinin görsel incelemesi, kabul edilebilir bir model uyumu gösterdi, ancak klinik heterojenlik nedeniyle açıklayıcı güç düşük kaldı.

Ayrıca, doğrudan sitokin analizleri veya akış sitometrisi tabanlı bağışıklık profillemesi yerine tam kan sayımından türetilen oranlara bağlı kalmak çalışmanın gücünü azaltmış olabilir. Son olarak, psikotik semptomların yaygınlığı ve eş zamanlı antipsikotik kullanımı, antipsikotiklerin kendileri de inflamatuvar aktiviteyi modüle edebildiğinden bağışıklık belirteçlerini etkilemiş olabilir (13,17).

Gelecekteki araştırmalarda, daha geniş kohortlarla prospektif, çok merkezli tasarımlar kullanmalı ve bütünüleyici öngörücü modeller oluşturmak için sitokin panelleri, genomik profillemeye, nörogörüntüleme ve makine öğrenimi yaklaşımları gibi çok modlu değerlendirmeleri birleştirmelidir. Bu tür çalışmalar, inflamasyon belirteçlerinin klinik karar alma süreçlerine anlamlı bir şekilde rehberlik edip edemeyeceğini ve inflamasyonu hedefleyen müdahalelerin bipolar bozukluğu olan gençlerde tedavi sonuçlarını iyileştirip iyileştiremeyeceğini açıklığa kavuşturabilir.

Özetle, bu çalışma, yüksek başlangıç NMR ve LMR değerlerinin bipolar bozukluğu olan ergenlerde lityum tedavisine daha yüksek yanıtla ilişkili olduğuna dair ön kanıtlar sunmaktadır. Bu belirteçlerin öngörü gücü ılımlı olsa da erişilebilirlikleri ve düşük maliyetleri onları gelecekteki biyobelirteç tabanlı prediksyon modellerin umut vadeden bileşenleri haline getirmektedir. Bu bulgular, kişiselleştirilmiş psikiyatrik tedavi arayışında immün-inflamatuvar yolların dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

SONUÇ

Hastane yatışı öncesi NMR ve LMR değerleri, ergenlik

dönemindeki bipolar bozuklukta lityum tedavisine yanıtı ılımlı olarak predikte edebilir. Yararlılıklarını doğrulamak ve daha geniş kapsamlı öngörü modelleriyle bütünleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hafeman DM, Rooks B, Merranko J, Liao F, Gill MK, Goldstein TR et al: Lithium versus other mood-stabilizing medications in a longitudinal study of youth diagnosed with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(10):1146-55.
2. Bulut NS, Yorguner N, Carkaxhiu Bulut G: The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2021; 75(8):624-32.
3. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, Cimpoesu P, Grimaldi Filioli P, Aguglia E et al: Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio in bipolar disorder. *Brain Sci*. 2021;11(1):58.
4. Goldsmith D, Rapaport M, Miller B: A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21(12):1696-709.
5. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M: Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15-25.
6. Binici NC, Güney SA, Emiroğlu FN: Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2018;269:178-82.
7. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö: A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(7):509-12.
8. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A et al: Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):925-7.
9. Wu T-N, Lee C-S, Wu B-J, Sun H-J, Chang C-H, Chen C-Y et al: Immunophenotypes associated with bipolar disorder and lithium treatment. *Sci Rep*. 2019;9(1):17453.

10. Rosenblatt JD, McIntyre RS: Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatr Clin.* 2016;39(1):125-37.
11. Rowe MK, Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6(21):1-18.
12. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ: Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1245-62.
13. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A et al: Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. *Schizophr Bull.* 2015;41(6):1397-402.
14. Focosi D, Azzarà A, Kast RE, Carulli G, Petrini M: Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol.* 2009;85(1):20-8.
15. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N et al: Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016;387(10023):1085-93.
16. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E: Bipolar disorder. *Lancet* 2016;387(10027):1561-72.
17. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM: Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;155(1-3):101-8.