

# İkiüçlü Bozukluk Manik Dönemde Periferik Biyobelirteçler

Abdullah Genç<sup>1</sup>, Tevfik Kalelioğlu<sup>2</sup>, Nesrin Karamustafalıoğlu<sup>3</sup>

## ÖZET:

İkiüçlü bozukluk manik dönemde periferik biyobelirteçler

İkiüçlü bozukluk etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir hastalıktır. Son zamanlarda ikiüçlü bozukluğun patofizyolojisini anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda, oksidatif stres, inflamasyon ve nörotrofik faktörler çokça çalışılmıştır. Bu çalışmalarda bulgular farklılık gösterse de oksidatif stres, inflammatuar ve nörotrofik faktör biyobelirteçlerinde önemli bulgular elde edilmiştir. Bu derlemede ikiüçlü bozukluğun karakteristik dönemlerinden birisi olan manik dönemde serum veya plazmada çalışılan oksidatif stres, inflamasyon ve nörotrofik faktör biyobelirteçleri üzerinde durulacaktır.

**Anahtar kelimeler:** ikiüçlü bozukluk, mani, oksidatif stres, inflamasyon, nörotrofik faktörler

**Journal of Mood Disorders (JMood) 2017;7(2):136-48**

## ABSTRACT:

Peripheral biomarkers in bipolar disorder manic episode

Bipolar disorder is a chronic illness of which the etiology is not fully elucidated. Recently, in order to understand the pathophysiology of bipolar disorder, oxidative stress, inflammation, and neurotrophic factors have been widely studied. Although there are inconsistent results in these studies important findings have been obtained in oxidative stress, inflammatory, and neurotrophic factors biomarkers. In this review, it will be focused on serum or plasma biomarkers of oxidative stress, inflammatory, and neurotrophic factors studied in manic episode which is one of the characteristics episode of bipolar disorder.

**Keywords:** Bipolar disorder, mania, oxidative stress, inflammation, neurotrophic factors

**Journal of Mood Disorders (JMood) 2017;7(2):136-48**



<sup>1</sup>Dr., Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup>Dr., <sup>3</sup>Prof. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Yazışma Adresi / Corresponding Author:**  
Dr. Abdullah Genç,  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Telefon / Phone:**  
+90-212-373-5000

**Elektronik posta adresi / E-mail address:**  
abdullahgenc@mail.com

**Geliş tarihi / Date of received:**  
6 Haziran 2016 / June 6, 2016

**Kabul tarihi / Date of acceptance:**  
17 Kasım 2016 / October 17, 2016

## Bağıntı beyanı:

A.G., T.K., N.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

A.G., T.K., N.K.: The authors reported no conflicts of interest related to this article.

## GİRİŞ

İkiüçlü bozukluk tekrarlayan manik, karma ve depresif dönemlerle seyreden yaşam boyu prevalansı %1-5 olduğu düşünülen etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir hastalıktır (1). İkiüçlü bozukluğun patofizyolojisini anlamaya yönelik son zamanlarda yapılan çalışmalarda genetik, oksidatif stres, inflamasyon ve nörotrofik faktörler üzerinde durulmuştur. İkiüçlü bozukluk tanısı kişilerin kendi bildirimlerine ve doktor gözlemine dayandırılmakta olup, biyolojik objektif kanıtlarla desteklenmediğinden eksik ya da yanlış tanı konulabilmekte ve tedavi süreci olumsuz etkilenebilmektedir (2). Bu nedenle günümüzde

araştırmacılar objektif olarak tanı koyabilecek ve tedavi sürecini izleyebilecek biyobelirteçler üzerinde çalışmaktadırlar (3). Biyobelirteçler bir hastalığın ortaya çıkmasını ve prognozunu belirlemede, tedaviye yanıtın izlenmesinde, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde ve hastalığın patofizyolojisini açıklamada kullanılabilirler (4,5). Serum veya plazma gibi periferik biyobelirteçlerinin daha az invazif, kolay elde etme, düşük maliyet, her yerde bulunabilme gibi avantajları bulunmaktadır (6). Bu derlemede İkiüçlü bozukluğun karakteristik dönemlerinden birisi olan manik dönemde serum veya plazmada çalışılan oksidatif stres, inflamasyon ve nörotrofik faktör biyobelirteçleri üzerinde durulacaktır.

## Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

Manik dönemin patofizyolojisinde oksidatif stres önemli bir biyolojik bulgu olarak kabul edilmektedir. Beyin vücuttaki oksijenin büyük bir bölümünü kullandığından üretilen reaktif oksijen türleri (ROT, oksidanlar) ve antioksidan savunma sistemi dengeli bir biçimde olmalıdır. ROT farklı hücreler tarafından fizyolojik olarak üretilir, enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi) veya enzimatik olmayan (çeşitli vitaminler,  $\beta$ -karoten, indirgenmiş glutatyon (GSH), thioredoxin (TRX)) oksidatif işlemlerle zararsız hale getirilirler. ROT üretimi veya atılımında bir dengesizlik olduğunda oksidatif stres meydana gelmekte ve lipid peroksidasyonu, protein ve DNA hasarı ile hücre işlevlerine zarar vermektedir (7).

Bir serbest radikal olan Nitrik Oksit (NO), nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla sentezlenmekte olup merkezi ve çevresel sinir sisteminde atipik nörotransmitter olarak da bilinmektedir. NO'nun noradrenalin ve dopamin salınımı, hafıza ve öğrenme, serebrovasküler sistemin düzenlenmesi, uyku uyandırma döngüsü gibi birçok fizyolojik fonksiyonda görev aldığı bildirilmiştir (8). Yapılan üç ayrı çalışmada da tedavi altındaki manik dönem hastalarında NO düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (8-10). Savaş ve ark. (9) tedavi altındaki 44 manik hasta ve 21 sağlıklı kontrol, Yanık ve ark. (10) tedavi altındaki 43 manik hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmada tedavi öncesi serum NO düzeyleri manik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Gergerlioğlu ve ark.'nın (8) hastanede yatan 29 manik hasta ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptıkları prospektif çalışmada tedavinin 30. gününde de plazma NO seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, NO düzeyi ile Bech Rafaelson Mani Ölçeğinin uyku alt skorları arasında negatif ilişki ve NO düzeyi ile hezeyan olması arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulgular bir serbest radikal olan NO'nun manik dönemde arttığını ve oksidatif strese neden olduğunu ve manik dönemde görülebilen psikotik özelliklerden ve uyku gereksiniminde azalmadan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (8).

Lipit peroksidasyonu düzeyi Wills (11) tarafından tanımlanan bir yöntemle thiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) aracılığıyla ölçülür. Bu yöntemde serbest radikaller lipidlerle reaksiyona girerek malondialdehit üretirler. Manik hastalar ile yapılan farklı çalışmalarda TBARS düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (12-17).

Tsai ve ark. (16) tedavi altındaki 23 manik hasta ve 45 sağlıklı kontrol ile yaptıkları prospektif çalışmada tedavi öncesi kontrol grubuna göre yüksek olan TBARS düzeyi 20 hasta da tedavi sonrası tekrar bakılmış ve bu hastalarda TBARS düzeyi tedavi öncesine göre daha düşük bulunmuş ve TBARS'ın manik döneme özgü bir belirteç olabileceği üzerinde durulmuştur. Ancak bu çalışmada yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sigara, antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaç kullanımı gibi oksidatif stres üzerinde etkili olabilecek parametrelerin dikkate alınmamasının sonuçlar üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (16). Machado-Vieira ve ark. (12) tedavi almayan 30 ve lityum ile tedavi edilen 15 manik hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmada TBARS düzeyi tedavi almayan grupta lityum ile tedavi edilen ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Lityum ile tedavi edilen hastalarda tedavi almayan hastalara göre TBARS düzeyinin düşük olması lityumun antioksidan özelliğini gösterebilir, ancak her iki grubun farklı hastalardan oluşması lityumun direkt antioksidan etkisi olduğunu söylemeyi güçleştirmektedir (12). Frey ve ark. (13) manik dönemdeki monozygot iki ikiz hasta ve bir sağlıklı kontrol ile yaptıkları 6 haftalık izlem çalışmasında tedavi alan ikizde TBARS düzeyi tedavi sonrası normale dönerken tedavi almayan ikizde TBARS düzeyi değişmemiştir. Tedavi alan ikizde haloperidol, lityum ve klorpromazin kullanıldığından hangi ilacın antioksidan özellik gösterdiğini belirlemek güçleşmektedir (13). Kunz ve ark. tedavi altındaki 32 manik ve 32 sağlıklı kontrol, Andrezza ve ark. (14) 32 manik ve 32 sağlıklı kontrol ve Kapczinski ve ark. (15) 20 manik ve 80 sağlıklı kontrol ile yaptıkları kesitsel araştırmalarda TBARS düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır. Ancak bu çalışmalarda yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sigara, antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaç kullanımı gibi oksidatif stres üzerinde etkili olabilecek parametrelerin dikkate alınmaması sonuçlar üzerinde etkili olabilmektedir (14,15,17).

SOD, süperoksit anyonunun ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) dismutasyonunu katalizleyerek antioksidan özellik gösteren önemli bir enzimdir. Katalaz (CAT) ve GPx enzimleri ise oluşan  $H_2O_2$ 'i su ve oksijene dönüştürerek zararsız moleküller haline getirirler (18). Gergerlioğlu ve ark. (8) hastanede yatarak tedavi gören 29 manik ve 30 sağlıklı kontrol hastası ile yaptıkları prospektif çalışmada, 1. Gün ve 30. günlerde serumda SOD düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu yine 30. günde SOD düzeyinin 1. güne göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca 30. günde ölçü-

len SOD düzeyi ile önceki manik dönem sayıları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçların antioksidan savunma sisteminin manik dönemde yetersiz olduğunu ve manik dönem sayısı arttıkça antioksidan kapasitenin azalma eğiliminde olduğunu gösterebileceği belirtilmiştir (8). Machado-Vieira ve ark. (12) tedavi almayan 30 ve lityum ile tedavi edilen 15 manik hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmada tedavi almayan manik hastalarda SOD ve CAT düzeylerinin arttığını ve lityum ile akut tedavi ile SOD/CAT oranının azaldığını ve bu durumun lityumun antioksidan özelliğini gösterdiğini saptamışlardır. Ancak her iki grubun farklı hastalardan oluşması lityumun direkt antioksidan etkisi olduğunu söylemeyi güçleştirmektedir (12). Frey ve ark. (13) manik dönemdeki monozigot iki ikiz ve bir sağlıklı kontrol hastası ile yaptıkları 6 haftalık izlem çalışmasında ikizlerde SOD düzeyi yüksek, CAT düzeyi ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, tedavi alan ikizde SOD düzeyi normale dönerken tedavi almayan ikizde SOD düzeyi değişmemiş, CAT düzeyi ise tedavi alan ve almayan her iki ikizde de değişmemiştir. Tsai ve ark. (16) tedavi altındaki 23 manik hasta ve 45 sağlıklı kontrol ile yaptıkları prospektif çalışmasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 20 hastada serum GPx, SOD, CAT düzeyi bakmışlar. Bu çalışmada sadece GPx düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve GPx düzeyi ile YMRS skorları arasında negatif ilişki bulunmuşlar. GPx düzeyindeki düşüklüğün manik dönemin şiddetini gösteren bir biyobelirteç olabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca tedavi sonrası bakılan GPx, SOD, CAT düzeyi tedavi öncesine göre farklılık göstermediği bulunmuştur (16). Andrezza ve ark.'nın (15) tedavi altındaki 32 manik ve 32 sağlıklı kontrol ile yaptıkları kesitsel çalışmasında ise manik dönemde kontrol grubu ile kıyaslandığında SOD düzeyinin arttığı, GPx düzeylerinin değişmediği ve CAT düzeylerinin ise azaldığı ve bu durumun antioksidan savunma sisteminin yetersizliğini gösterebileceği belirtilmiştir. Yine Kunz ve ark. (14) tedavi altındaki 32 manik ve 32 sağlıklı kontrolde kesitsel olarak baktıkları SOD düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin artmış oksidatif strese kompanse olarak olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak yukarıdaki her üç çalışmada da yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, antipsikotik ve duyudurum düzenleyici ilaç kullanımı, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzları gibi oksidatif stres üzerinde etkili olabilecek parametrelerin dikkate alınmaması sonuçları etkilemiş olabilir (14-16).

Bulut ve ark. (19) yaptıkları prospektif çalışmada manik dönemdeki hastalarda EKT ve ilaç tedavisi öncesi ve sonra-

sında ve sağlıklı kontrol grubunda serum Total Antioksidan Seviyesi (TAS), Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) düzeyleri bakmışlar. Manik dönemde TOS ve OSİ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken TAS düzeyinde herhangi bir farklılık saptanmamış, EKT ile kombine ilaç tedavisi sonrasında ise TOS düzeyinin azalarak kontrol grubu düzeylerine gerilediği saptanmıştır. Manik dönem hastalarında EKT öncesi ile sonrası oksidatif parametreler karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre manik dönemde oksidatif stresin olduğu ve tedavi sonrasında oksidatif stresin ortadan kalktığı söylenebilir (19). Bizim henüz yayınlanan bir çalışmamızda en az 1 haftadır ilaç almayan manik dönemdeki 68 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığımız prospektif çalışmada hastaları sadece antipsikotik tedavi ve EKT + antipsikotik tedavi alan grup olmak üzere iki gruba ayırarak izledik. Plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında TAS düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulurken alt gruplarda ise sadece antipsikotik tedavi alan grupta OSİ düzeylerinin tedavi öncesine göre daha yüksek saptadık. Manik dönemde TAS düzeyinin düşük olması ve tedavi sonrası da bu düşüklüğün devam etmesi oksidatif stresin manik dönem süresince devam ettiğini, EKT alan grupta herhangi bir değişiklik olmayıp sadece antipsikotik alan grupta OSİ düzeyinin yükselmesi antipsikotik tedavinin oksidatif stres lehine EKT'nin ise antioksidan özellik gösterdiğini ya da en azından oksidatif stres üzerinde herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığını vurgulamıştık (20).

Thioredoxin (TRX), ROT'ları temizleyerek antioksidan özellik gösteren küçük bir protein olup serum/plazma düzeyinin oksidatif stresin önemli bir göstergesi olabileceği üzerinde durulmuştur (21). Manik dönemdeki, en az 1 haftadır ilaç almayan 68 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığımız, yeni basılmış prospektif çalışmada manik hastalarda tedavi öncesi plazma TRX düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür. Tedavi sonrasında ise TRX düzeyi tedavi öncesine göre daha düşük saptandı. Bu bize tedavi öncesinde tespit edilen antioksidan savunma sistemindeki bozukluğun tedavi sonrasında da devam ettiğini düşündürmektedir (22).

Sonuç olarak manik dönemde oksidatif stres ile ilgili yapılan çalışmalarda bulgular farklılık gösterse de genel olarak oksidatif dengenin bozulduğuna dair önemli bulgular elde edilmiştir (Tablo 1). Çalışmaların sonuçlarının farklılık

**Tablo 1: Manik dönemde plazma/serum oksidatif stres, inflamatuvar, nörotrofik faktör periferik biyobelirteçlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması**

	Biyobelirteç	Yüksek	Düşük	Farklılık Yok
Oksidatif Biyobelirteçler	NO	Savaş ve ark. 2002 Gergerlioğlu ve ark.2007 (tedavi sonrasında da yüksek) Yanık ve ark. 2004		
	TBARS	Machado-Vieira ve ark.2007 Frey ve ark.2007 Kunz ve ark.2008 Andreazza ve ark.2007 Tsai ve ark.2015	Machado-Vieira ve ark.2007 (tedavi öncesine göre)	Frey ve ark.2007 (tedavi alan ikizde)
	SOD	Kapczinski ve ark.2011 Andreazza ve ark.2007 Machado-Vieira ve ark.2007 Kunz ve ark. 2008 Frey ve ark.2007	Tsai ve ark.2015 (tedavi öncesine göre) Gergerlioğlu ve ark.2007 (tedavi sonrasında da düşük)	Tsai ve ark.2015 (tedavi sonrasında da değişmemiş)
	CAT	Machado-Vieira ve ark.2007	Andreazza ve ark.2007 Frey ve ark.2007	Frey ve ark.2007 (tedavi alan ikizde) Tsai ve ark.2015 (tedavi sonrasında da değişmemiş)
	GPx		Tsai ve ark.2015 (tedavi sonrasında da değişmemiş)	Andreazza ve ark.2007
	TAS		Kalelioglu ve ark. 2014 (tedavi sonrasında da düşük)	Tsai ve ark.2015
	TOS	Bulut ve ark.2013		Bulut ve ark.2013 (tedavi sonrası) Kalelioglu ve ark. 2014 (tedavi sonrasında da farklılık yok)
	OSI	Bulut ve ark.2013		Bulut ve ark.2013 (tedavi sonrası) Kalelioglu ve ark. 2014 (tedavi sonrasında da farklılık yok)
	TRX		Genc ve ark. 2015 (tedavi sonrasında da düşük)	
	İnflamatuvar Biyobelirteçler	sIL-6R	Maes ve ark. 1995 (tedavi sonrasında da yüksek)	
sIL-2R		Bai ve ark. 2014 Maes ve ark. 1995 (tedavi sonrasında da yüksek) Tsai ve Ark. 2001 (tedavi sonrasında da yüksek) Bai ve ark. 2014		
IL-12			Kim ve ark. 2002 (tedavi sonrasında)	Kim ve ark. 2002
IL-2		Liu ve ark. 2004 (remisyonda) Brietzke ve ark. 2009	Ortiz-Dominguez ve ark. 2007	Liu ve ark. 2004
IL-4		Kim ve ark. 2004 (tedavi sonrasında da yüksek) Ortiz-Dominguez ve ark. 2007 Brietzke ve ark. 2009		Liu ve ark. 2004 (remisyonda da değişiklik yok) Uyanık ve ark. 2015 (tedavi sonrasında ve tedavi öncesine göre da değişmemiş) Brietzke ve ark. 2009
IFN-γ		Kim ve ark. 2004 (tedavi sonrasında da yüksek) Uyanık ve ark. 2015	Liu ve ark. 2004 (remisyonda da düşük) Uyanık ve ark. 2015 (tedavi öncesine göre)	Uyanık ve ark. 2015 (tedavi sonrası)
IL-6		O'Brien ve ark. 2006 Brietzke ve ark. 2009 Uyanık ve ark. 2015 (tedavi sonrasında da yüksek) Munkholm ve ark. 2015	Uyanık ve ark. 2015 (tedavi öncesine göre)	Maes ve ark. 1995 (tedavi sonrasında da farklılık yok) Hope ve ark. 2011 Kapczinski ve ark. 2011

IL-8	O'Brien ve ark. 2006		
TNF- $\alpha$	O'Brien ve ark. 2006 Ortiz-Dominguez ve ark. 2007 Kapczinski ve ark. 2011 Uyanık ve ark. 2015 (tedavi sonrasında da yüksek)	Uyanık ve ark. 2015 (tedavi öncesine göre) Li ve ark. 2015 (remisyona giren hastalarda)	Barbosa ve ark.2011 Brietzke ve ark. 2009 Li ve ark. 2015
sTNFR1	Hope ve ark. 2011 Tsai ve ark. 2012 (remisyonda) Bai ve ark. 2014		Barbosa ve ark.2011 Tsai ve ark. 2012
sTNFR2	Barbosa ve ark.2011		
IL-1 $\beta$		Ortiz-Dominguez ve ark. 2007	Munkholm ve ark. 2015
IL-1Ra	Tsai ve ark. 2012 Liu ve ark. 2004 (remisyonda da yüksek)		Hope ve ark. 2011 Tsai ve ark. 2012 (remisyonda)
IL-10	Kapczinski ve ark. 2011	Uyanık ve ark. 2015 (tedavi öncesine göre)	O'Brien ve ark. 2006 Liu ve ark. 2004 (remisyonda da değişiklik yok) Brietzke ve ark. 2009 Uyanık ve ark. 2015 (tedavi sonrasında da değişmemiş) Li ve ark. 2015 Munkholm ve ark. 2015
hs-CRP	Tsai ve ark. 2012 (remisyonda da yüksek) Uyanık ve ark. 2015 (tedavi sonrasında da yüksek)	Uyanık ve ark. 2015 (tedavi öncesine göre)	
IL-18	Munkholm ve ark. 2014		
IL-23	Li ve ark. 2015	Li ve ark. 2015 (tedavi öncesine göre)	
IL-17		Li ve ark. 2015 (tedavi öncesine göre)	Li ve ark. 2015
CRP	Bai ve ark. 2014 Dickerson ve ark. 2007		
Nörotrofik Biyobelirteçler	BDNF Barbosa ve ark. 2010 Barbosa ve ark. 2013 Munkholm ve ark.2014	Cunha et al. 2006 Machado-Vieira ve ark. 2007 Karamustafalioglu ve ark. 2015 (tedavi sonrasında yine düşük) De Oliveira ve ark.2009 Rabie ve ark.2014 Tramontina ve ark. 2009 Tunca ve ark.2015	Huang et al. 2012 (tedavi sonrasında da değişmemiş) Kapczinski et al. 2011 Tramontina ve ark. 2009 (tedavi sonrası) Yoshimura ve ark.2006 (tedavi sonrasında da değişmemiş)
	NT-3		Barbosa ve ark. 2014 Kapczinski ve ark. 2011 Munkholm ve ark.2014
	NT-4/5	Barbosa et al. 2014	

göstermesinin nedeni oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde etkili olabilecek parametrelerin dikkate alınmaması olabilir. Genel olarak çalışmalarda oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde etkili olabilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, alkol madde kullanımı gibi parametreler çalışmalarda çoğunlukla dikkate alınırken, ilaç kullanımının bazı çalışmalarda dikkate alındığı (12,19,20,22); yaşam tarzı, diet gibi faktörlerin ise hiçbir çalışmada dikkate alınmadığı görülmektedir.

### İnflamasyon Biyobelirteçleri

Son yıllarda immun-inflamatuvar sistemin İkiüçlü bozukluğun patofizyolojisinde rol alabileceğine dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sitokinler, protein ya da glikoprotein yapıda olup immün sistem hücreleri tarafından zararlı uyarılara karşı salınırlar. Fizyolojik özelliklerine göre sitokinler proinflamatuvar (İnterlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-2, 6, 8, 12, 18, Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ))

ve antiinflamatuvar (IL-4, 10, 13) olmak üzere sınıflandırılabilirler (23). Proinflamatuvar sitokinler hastalığı kötüleştirirken, antiinflamatuvar sitokinler ise proinflamatuvar yanıtı karşı hastalığı iyileştirmeye çalışırlar. Merkezi sinir sisteminde sitokinler, spesifik bazı yollarda etki göstererek duygurunun kontrolünde, enerji ve aktivite ile ilişkili bulunmuşlardır (24). Ayrıca sitokinler nöroendokrin sistem, özellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal sistem, otonom sinir sistemi ve dopamin, serotonin ve glutamati da içeren nörotransmitter sistemleri ile de etkileşim içindedirler (25).

Maes ve ark. (26) yaptıkları prospektif çalışmada en az bir hafta boyunca tedavi almayan 10 manik hasta ve 21 sağlıklı kontrol grubunda valproat tedavisi öncesi ve sonrasında proinflamatuvar plazmada çözülebilen interleokin 6 reseptör (sIL-6R) ve sIL-2R düzeylerini manik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulurken IL-6 düzeylerinde herhangi bir farklılık bulamamışlar. Ayrıca valproik asit ile 2 haftalık tedavi ile biyobelirteçlerde minimal bir azalma olsa da istatistiksel farklılık bulunamamıştır (26). Tsai ve ark. (27) yaptıkları prospektif çalışmada 31 manik hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubunda lityum ve/veya haloperidol+klorpromazin tedavisi öncesi ve sonrasında plazmada sIL-2R seviyesini manik hastalarda kontrol grubuna ve remisyondaki seviyelerine göre daha yüksek bulurken sIL-6R düzeylerinde herhangi bir farklılık bulamamışlar. Manik hastalarda sIL-2R düzeyi YMRS skorları ile pozitif korelasyon gösterirken, hastalık süresi, yaş, hastalığın başlangıç yaşı, manik dönem sayısı ile korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca lityum ve/veya haloperidol+klorpromazin tedavisi ile sIL-2R düzeyindeki azalma YMRS skorlarındaki azalma ile korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlara göre manik dönemde proinflamatuvar bir sürecin olduğu ve sIL-2R'nin manik dönemde şiddet belirleyicisi olarak kullanılabilirliği önerilmiştir (27). Bai ve ark. (28) tedavi altındaki 14 manik/hipomanik, 41 depresif, 75 ötimik hasta ve 130 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmada İkiüçlü hastaların tamamında serum sIL-2R, sIL-6R, CRP, sTNF-R1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Biyobelirteçlerin hasta gruplarında yüksek olması İkiüçlü hastaların tüm dönemlerinde inflamasyonun olduğunu göstermektedir. Önemli karıştırıcı faktörlerden yaş, cinsiyet, hastalık süresi, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, ilaçlar kontrol edildiğinde manik/hipomanik/ötimik hastalarda sTNF-R1 düzeyleri depresif hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (28).

Kim ve ark. (29) yaptıkları çalışmada en az 4 aydır ilaç

almayan 25 manik hasta ve 85 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları prospektif çalışmada immünregülatör fonksiyonları da olan bir proinflamatuvar sitokin olan IL-12 düzeyi manik hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda farklılık göstermemiş, 8 haftalık tedavi sonrasında ise IL-12 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. IL-12 düzeylerinin manik hastalarda kontrol grubu ile farklılık göstermemesi manik dönemdeki inflamatuvar teoriyi destekleyememekte ve tedavi sonrasında IL-12 düzeylerindeki azalmanın tedavi nedeniyle olduğu üzerinde durulmuştur. IL-12 düzeyi üzerinde etkili olabilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, yaşam tarzı ve diet gibi faktörlerin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (29).

Kim ve ark. (30) yaptıkları prospektif çalışmada en az 4 aydır ilaç almayan 70 manik hasta ve 96 sağlıklı kontrol grubunda proinflamatuvar IFN- $\gamma$ , antiinflamatuvar IL-4 düzeyi manik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken 8 haftalık tedavi sonrasında ise tedavi öncesine göre bir farklılık tespit edilememiştir. Ortiz-Dominguez ve ark. (31) yaptıkları çalışmada en az üç haftadır tedavi almamayan 10 manik hasta ve 33 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak serum IL-1 $\beta$ , 2, -4 ve TNF- $\alpha$  düzeyi bakmışlar. Sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında TNF- $\alpha$  ve IL-4 düzeyleri yüksek bulunurken IL-2 ve IL-1 $\beta$  düzeyleri düşük bulunmuştur (31).

O'Brien ve ark. (32) 12 manik ve 21 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak yaptıkları çalışmada tedavi altındaki manik hastalarda plazmada IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  ve sIL-6R düzeyleri bakılmış. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-8, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, antiinflamatuvar IL-10 düzeyleri ve proinflamatuvar sIL-6R düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Bu bulgular manik dönemde inflamasyon lehine yorumlanmıştır. Semptomların şiddeti ile sitokinler arasında bir korelasyon bulunamamıştır. İnflamatuvar parametreler üzerinde etkili olabilecek ilaç kullanımı, ek hastalık varlığı, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, yaşam tarzı ve diyetin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (32).

Barbosa ve ark. (33) tedavi altındaki 34 manik, 19 ötimik hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak plazmada TNF- $\alpha$  ve onun suda çözünen (s) reseptörleri sTNFR1 ve sTNFR2 düzeyleri bakmışlar. TNF- $\alpha$  ve sTNFR1 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermezken sTNFR2 manik grubunda diğer iki gruba kıyasla daha yüksek bulunmuş.

sTNFR1, sTNFR2 düzeyleri hastalık süresi ile korele bulunurken, sTNFR2 hastaların yaşları ile korele bulunmuştur. Bu çalışma manik dönemde proinflatuar bir durumun olduğunu göstermektedir. İnflatuar parametreler üzerinde etkili olabilecek alkol madde kullanımı, ek hastalık varlığı, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, vücut kitle indeksi, yaşam tarzı ve diyetin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (33). Hope ve ark. (34) 17 manik hasta ve 239 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak plazmada sTNFR1, IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) ve IL-6 düzeyleri bakmışlar. Manik hastalarda kontrol grubuna göre sTNF-R1 düzeyleri artmış bulunurken IL-1Ra ve IL-6 düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular manik dönemde proinflatuar bir durumun olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada YMRS skorları ile inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon bulunamamıştır (34). Tsai ve ark. (35) 33 manik hasta ve 33 sağlıklı kontrol grubunda prospektif olarak plazmada yaptıkları çalışmada antiinflamatuvar IL-1Ra ve sTNFR1 ve inflamatuvar high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) düzeyleri bakmışlar. Manik hastalarda kontrol grubuna göre IL-1Ra ve hs-CRP düzeyleri yüksek bulunurken sTNFR1 düzeyleri açısından farklılık bulunmamıştır. Remisyon döneminde kontrol grubu ile kıyaslandığında ise hs-CRP düzeyleri yüksek seyretmeye devam ederken sTNFR1 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış, IL-1Ra düzeylerinde ise normalleşme saptanmıştır. Bu sonuçlar kronik inflamasyonun akut manik dönemde olduğunu ve remisyon döneminde de devam ettiğini göstermektedir (35). Tsai ve ark. (36) hastalık semptomları ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini araştırmak amacıyla 47 yaşında psikiyatri dışında herhangi bir hastalığı olmayan tedavi altındaki bir erkek İkiüçlü hastada prospektif olarak 47 hafta boyunca toplam 32 defa plazma sIL-6R, sIL-2R, IL-1Ra, sTNF-R1 düzeyleri bakmışlar. Sadece sIL-6R düzeyleri manik semptomların şiddeti arttıkça artış gösterirken hasta depresyona girince azalma göstermiştir. sIL-6R manik ve depresif dönemlerin hastalık belirtilerinin şiddetini gösteren bir biyobelirteç olabilir (36).

Liu ve ark. (37) en az 2 hafta tedavi almayan 30 hasta, duygudurum ve antipsikotik tedavi alan 22 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda prospektif olarak manik dönemde ve remisyonunda plazmada IL-1Ra, IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4 ve IL-10 düzeyleri bakmışlar. Manik hastalarda tedavi öncesi antiinflamatuvar IL-1Ra düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken proinflatuar IFN- $\gamma$  düzeyleri düşük bulunmuş. IL-2, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde ise farklılık saptanmamış.

Remisyon döneminde ise kontrol grubu ile kıyaslandığında IL-1Ra düzeylerindeki yükseklik ve IFN- $\gamma$  düzeylerindeki düşüklük devam etmiş. Ayrıca remisyonunda kontrol grubuna göre IL-2 düzeylerinde ise artış gözlemlenirken IL-4 ve IL-10 düzeylerinde farklılık bulunamamıştır (37). Brietzke ve ark. (24) tedavi altındaki 23 manik ve 25 sağlıklı kontrolde kesitsel olarak serum TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  düzeyleri bakmışlar. Manik dönemde proinflatuar IL-2, IL-4, IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken diğer parametrelerde farklılık bulunmamıştır. YMRS skorları ile IL-6 ve IL-2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken hastalık süresi ile parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlara göre manik dönemin proinflatuar bir durum olduğunu belirtmişlerdir (24). Kapczinski ve ark. (17) tedavi altındaki 20 manik, 20 ötimik hasta ve 80 sağlıklı kontrol grubunda serumda TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 düzeyleri bakmışlar. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeylerinde manik dönemde artış görülürken, IL-6 düzeylerinde farklılık saptanmamış. Manik hastalar ötimik hastalarla kıyaslandığında ise her üç parametrede de farklılık saptanmamış. Önemli karıştırıcı faktörlerden sigara kullanımı, alkol madde kullanımı, ilaç kullanımı, vücut kitle indeksi, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerin dikkate alınmaması çalışmanın eksiklikleri olarak sayılabilir (17).

Uyanık ve ark. (38) en az bir ay tedavi almayan 30 manik hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda plazmada TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-10 ve hs-CRP düzeylerini tedavi öncesi ve 6 haftalık tedavi sonrası bakmışlar. Tedavi öncesi proinflatuar TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 ve inflamatuvar hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası kontrol grubuna göre bu yükseklik TNF- $\alpha$ , IL-6 ve hs-CRP düzeylerinde devam ederken IFN- $\gamma$  kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Tedavi sonrasında bu dört biyobelirteç tedavi öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir. Antiinflamatuvar IL-4 düzeylerinde ise tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubuna göre farklılık gözlemlenmezken antiinflamatuvar IL-10 düzeyleri tedavi öncesinde ve sonrasında kontrol grubuna göre farklılık göstermemiş, tedavi sonrasında ise tedavi öncesine göre azalma göstermiştir. Tedavi sonrası YMRS skorları ile hs-CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Manik dönemin proinflatuar bir süreç olabileceği ve hs-CRP düzeylerinin manik dönemin şiddetini gösteren bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (38). Li ve ark. (39) en az 1 ay tedavi almayan ve ketiyapin ve lityum kombinasyon tedavisi başlanan 41 ma-

nik hasta ve 36 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada tedavi başında ve 8 haftalık tedavi sonrasında pozitif düzenleyici faktör IL-23 ve inflamatuvar TNF- $\alpha$ , IL-10 ve IL-17 düzeyleri bakmışlar, tedavi öncesi plazma IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken diğer parametrelerde farklılık saptanmamış. Sekiz haftalık tedavi sonunda 41 hastanın 34'ü tedaviye yanıt verirken (YMRS skorlarında %50 azalma), 26'sı remisyona (YMRS skorları<12) girmiş. Remisyona giren hastalar remisyona girmeyen hastalarla kıyaslandığında ise tedavi öncesi IL-23 düzeyleri düşük bulunurken diğer parametrelerde farklılık saptanmamış, IL-23'ün düşük olması pozitif prognoz göstergesi olarak yorumlanmıştır. Plazma TNF- $\alpha$ , IL-23 and IL-17 düzeyleri tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonunda anlamlı olarak azalırken IL-10 düzeyi farklılık göstermemiş, parametrelerdeki azalma ilaç etkisi ile olduğu şeklinde yorumlanmıştır (39). Dickerson ve ark. (40) kronik inflamasyonun güvenilir belirteçlerinden olan serum CRP düzeylerini tedavi altındaki 162 ikiçüklü bozukluk hastası ve 165 kontrol grubunda kesitsel olarak bakmışlar. Hastaları YMRS skorlarına göre iki gruba ayırmışlar. YMRS skoru 6'dan büyük olan grupta (41 kişi) CRP düzeyi, YMRS skoru 6'dan küçük olan gruba (81 kişi) ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca YMRS skorları ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (40). Munkholm ve ark. (41) 37 hızlı döngülü İkiçüklü hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunda uzunlamasına 6-12 ay içinde değişik manik ya da depresif dönemlerde plazmada IL-6, IL-10, IL-18 ve IL-1 $\beta$  düzeyleri bakmışlar. Henüz yayınlanan bu çalışmanın önemi diğer çalışmalarda eksiklik olarak vurguladığımız karıştırıcı faktörlerin göz önünde tutulmasıdır. Biyobelirteçler yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol tüketimi, hastalık süresi, ilaç kullanımı gibi demografik, klinik ve yaşam stili parametreleri eşleştirilip hesaplandığında IL-6 ve IL-18 düzeyleri manik/hipomanik grupta depresif, ötimik gruplara göre anlamlı yüksek bulunurken kontrol grubuna göre ise farklılık bulunamamıştır. IL-10 ve IL-1 $\beta$  düzeyleri açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Biyobelirteçler ile HAMD ve YMRS skorları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlara göre IL-6 ve IL-18'in manik dönem biyobelirteci olarak kullanılabilmesi önerilmiştir (41).

En az 2 haftadır ilaç almayan 61 manik hasta, tedavi altındaki 55 ötimik hasta ve 54 sağlıklı kontrol grubu ile bizim yaptığımız çalışmada inflamasyon belirteçleri olan nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranını manik hastalarda sağ-

lıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ötimik hastalara göre herhangi bir farklılık bulunamamıştır (42). On üç çalışmanın dahil edildiği, 15 farklı sitokin, sitokin reseptörü veya sitokin antagonistinin değerlendirildiği kapsamlı bir metanaliz yazısında sadece proinflamatuvar TNF- $\alpha$ , onun reseptörü sTNFR1 ve sIL-2R düzeyleri manik hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca TNF- $\alpha$ , sTNFR1 düzeyleri manik hastalarda ötimik hastalara göre de yüksek bulunmuştur (43).

Sonuç olarak manik dönemde periferik kanda inflamatuvar biyobelirteçlerle ilgili yapılan çalışmalarda bulgular farklılık gösterse de inflamatuvar biyobelirteçlerde önemli değişiklikler tesbit edilmiştir (Tablo 1). Çalışmaların sonuçlarının farklılık göstermesinin nedeni inflamatuvar biyobelirteçler üzerinde etkili olabilecek bazı parametrelerin dikkate alınmamış olması olabilir. Genel olarak yukarıdaki çalışmalarda inflamatuvar parametreler üzerinde etkili olabilecek yaş, cinsiyet, akut hastalık, alkol madde kullanımı, ek hastalık varlığı, sigara kullanımı gibi parametreler çoğunlukla dikkate alınırken ilaç kullanımının (26-28,30,31,38,39,41) ve vücut kitle indeksinin (28,34,37,42) bazı çalışmalarda, yaşam stili ve beslenme alışkanlığının ise bir çalışmada (41) dikkate alındığı görülmektedir.

### Nörotrofik Biyobelirteçler

Nörotrofinler merkezi sinir sisteminde hücre çoğalmasında, farklılaşmasında, büyümesinde, göçünde, nöronal uyarılma ve sinaptik aktarımın düzenlenmesi gibi kompleks biyolojik işlevlerde görev alan bir protein ailesidir. Nörotrofin ailesinin üyeleri beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5) dir. BDNF merkezi sinir sisteminde en çok bulunan nörotrofik faktör olup, özellikle amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks gibi emosyonun düzenlenmesinde ve dikkat, hafıza ve yürütücü işlevler gibi bazı kognitif işlevlerde direkt görev alan beyin bölgelerinde en çok bulunmaktadır (4). Klinik çalışmalarda en çok çalışılan nörotrofik faktör BDNF'dir. BDNF kan beyin bariyerini kolayca geçebildiğinden serum ve plazma BDNF düzeyi merkezi sinir sistemindeki BDNF düzeyi ile yüksek korelasyon göstermektedir. Bu nedenle serum ve plazma BDNF düzeyleri merkezi sinir sistemindeki BDNF düzeylerini yansıtabildiği kabul edilmektedir (44,45).

Barbosa ve ark. (46) tedavi altındaki 34 manik hasta ve 38 sağlıklı kontrolde kesitsel olarak baktıkları plazma BDNF



düzeyini manik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. BDNF yüksekliğini hastaların hastalık süresinin diğer çalışmalara göre daha uzun olmasıyla açıklamışlardır (hastaların yaklaşık %80'i 10 yıldan fazla hastalığı olan hastalar). Hastalık süresi 10 yıldan fazla olan manik hastalarda BDNF düzeyi daha yüksek bulunmuştur (46). Yine Barbosa ve ark. (47) ortalama 23 yıllık İkiüçlü hastalığı olan 48 manik hasta ve 58 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak baktıkları plazma BDNF düzeyini manik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. BDNF düzeyi ile yaş, hastalık süresi ve kullanılan ilaçlar arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu çalışma uzun dönem İkiüçlü hastalarında BDNF düzeylerinin yüksek seyrettiğini göstermiştir. BDNF üzerinde etkili olabilecek sigara kullanımı, akut hastalık, alkol madde kullanımı, ilaç kullanımı, vücut kitle indeksi, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (47). Munkholm ve ark. (48) 37 hızlı döngülü ikiüçlü hasta ve 40 sağlıklı kontrol hastasına uzunlamasına 6-12 ay içinde değişik manik ya da depresif dönemlerde plazmada BDNF ve NT-3 düzeylerini incelemişler. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol tüketimi, hastalık süresi, ilaç kullanımı gibi demografik, klinik ve yaşam stili parametreleri eşleştirilip hesaplandığında BDNF düzeyleri manik/hipomanik grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken NT-3 düzeyleri açısından farklılık tespit edilememiştir. Hastalık süresi fazla olan(>10 yıl) hastalarda BDNF düzeyleri hastalık süresi az olan(<10 yıl) hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. BDNF ve NT-3 düzeyleri ile HAMD ve YMRS skorları arasında bir ilişki bulunamamıştır (48). Bir başka çalışmada Barbosa ve ark. (49) tedavi altındaki 22 manik ve 25 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak plazmada NT-3 ve NT-4/5 düzeyi bakmışlar. NT-4/5 düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunurken, NT-3 düzeyi ile kontrol grubu arasında farklılık tespit edilememiştir. NT-3 ve NT-4/5 düzeyi ile YMRS, HDRS, yaş, hastalık süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır (49).

Cunha ve ark. (50) kesitsel olarak tedavi altındaki 32 ötimik 32 manik hasta ve 32 sağlıklı kontrolde serumda BDNF düzeyi bakmışlar. Manik hastalarda BDNF düzeyi ötimik ve kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Ötimik hastalarda BDNF düzeyleri kontrol grubu ile farklılık göstermemiştir. Ayrıca BDNF düzeyi ile manik semptomlarının şiddeti arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. BDNF düzeyleri üzerinde etkili olabilecek akut hastalık, ek hastalık varlığı, vücut kitle indeksi, ilaç kullanımı, sigara

kullanımı, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları gibi parametrelerin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (50). Yine Machado-Vieira ve ark. (51) 22 hiç ilaç almamış ve 8 en az 5 hafta ilaç kullanmayan manik hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunda plazma BDNF düzeyi bakmışlar. Manik hastalarda BDNF düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve YMRS skorları ile BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Azalmış plazma BDNF seviyelerinin nöroplastisite, enerji metabolizması ve mood modülasyonunda görev olan ortak sinyal yollarını değiştirerek maninin patofizyolojisinde direkt rol alıyor olabileceği üzerinde durulmuştur. BDNF üzerinde etkili olabilecek vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları gibi parametrelerin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (51). De Oliveira ve ark. (52) en az 2 hafta ilaç almayan 12 ve ilaç alan 12 manik ve 22 sağlıklı kontrolde kesitsel olarak serumda BDNF düzeyleri bakmışlar. Kontrol grubu ile kıyaslandığında her iki grupta BDNF düzeyi daha düşük bulunmuştur. Tedavi alan ve almayan manik hastalar karşılaştırıldığında ise BDNF düzeyleri açısından herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Serum BDNF düzeyleri tedavi alan ve almayan grupta YMRS skorları ile negatif korelasyon göstermiş, tedavi almayan grupta daha büyük korelasyon göstermiştir. Tedavi alan ve almayan hastalarda BDNF düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olması BDNF düzeyinin manik dönem belirteci olabileceği düşüncesini desteklemektedir. BDNF düzeyleri üzerinde etkili olabilecek akut hastalık, ek hastalık varlığı, vücut kitle indeksi ve sigara kullanımının dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (52). Rabie ve ark. (53) ilaç kullanmayan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 25 manik hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak serum BDNF düzeyi bakmışlar. Manik hastalarda BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Manik hastalarda BDNF düzeyi ile hastalık süresi negatif korelasyon göstermiştir. Serum BDNF düzeylerinin manik dönemi ve bu dönemin şiddetini gösterebileceği belirtilmiştir (53). Tramontina ve ark. (54) tedavi altındaki 10 manik hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum BDNF düzeyi bakılmış. Tedavi öncesi kontrol grubu ile kıyaslandığında BDNF düzeyi daha düşük bulunurken tedavi sonrasında bu farklılık ortadan kalkmıştır. BDNF düzeylerindeki artışın tedavi yanıtı ile olduğu belirtilmiştir (54). Tunca ve ark. (55) tedavi altındaki 34 manik ve 78 sağlıklı kontrol grubunda kesitsel olarak serum BDNF düzeyi bakmışlar. BDNF düzeyi

manik grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Serum BDNF düzeyleri YMRS skorları ile negatif korelasyon göstermiştir. Azalmış BDNF düzeyinin manik hastalarda yetersiz nöronal desteğin olduğunu belirten bulguları desteklediği belirtilmiştir (55). Yukarıdaki her iki çalışmada BDNF düzeyleri üzerinde etkili olabilecek sigara kullanımı, alkol madde kullanımı, ilaç kullanımı, vücut kitle indeksi, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (54,55).

Yoshimura ve ark. (56) 12 manik hasta ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada lityum veya valproik asit tedavisi altındaki manik hastalarda risperidon ile 4 haftalık tedavi öncesi ve sonrasında plazma BDNF düzeyi bakmışlar. BDNF düzeyleri risperidon öncesi ve sonrası ve kontrol grubu ile kıyaslandığında herhangi bir farklılık göstermemiştir (56). Grande ve ark. (57) en az 2 hafta ilaç kullanmayan 8 manik/karma hastada (4 erkek 4 kadın hasta) uzun salınımlı ketiapin ile yaptıkları 16 hafalık takip çalışmasında, ilaç başladıktan sonra ve 2,4,8 ve 16. haftada serum BDNF düzeyi bakmışlar. Manik/karma hastalarda zamanla BDNF düzeyinde azalma tesbit edilmiştir. Bu azalmanın kullanılan ketiapinden dolayı mı yoksa klinik iyileşmeden mi kaynaklandığı ayırt edilemediği belirtilmiştir (57).

Huang ve ark. (58) tedavi altındaki 26 manik hasta ve 56 sağlıklı kontrol hastasında serum BDNF bakmışlar iki grup arasında herhangi bir farklılık tesbit edilememiştir. 21 hastaya 4 haftalık duygudurum düzenleyici tedaviden sonra tekrar bakmışlar her iki grup arasında herhangi bir farklılık tesbit edilememiştir. BDNF düzeyleri üzerinde etkili olabilecek ilaç kullanımı, sigara kullanımı, alkol madde kullanımı, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerin dikkate alınmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir (58). de Souza ve ark. (59) en az 1 ay ilaç kullanmayan 10 manik hastada tedavi öncesi ve 28 gün lityum tedavisi sonrası prospektif olarak plazma BDNF düzeyi bakmışlar. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında BDNF düzeyi artmış bulunmuştur. BDNF düzeyi ile YMRS skorları arasında bir ilişki tesbit edilememiştir. Bu çalışma lityumun manik dönemde BDNF üzerindeki direkt etkisini göstermekte olup kısa dönem lityum tedavisinin nörotrofik kaskadı aktifleştirdiğinin söylenebileceği belirtilmiştir (59). Kapczinski ve ark. (17) tedavi altındaki 20 manik, 20 ötimik hasta ve 80 sağlıklı kontrol hastasında kesitsel olarak serum BDNF, NT-3 düzeyleri bakmışlar. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında manik hastalarda BDNF, NT-3 düzeylerinde farklılık saptan-

mamış, ötimik hastalarla kıyaslandığında ise NT-3 düzeyi manik grupta ötimik gruba göre daha düşük saptanmıştır. BDNF düzeyleri üzerinde etkili olabilecek sigara kullanımı, alkol madde kullanımı, ilaç kullanımı, vücut kitle indeksi, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerin dikkate alınmaması çalışmanın önemli kısıtlılıkları olarak sayılabilir (17).

Bizim yaptığımız çalışmada en az 1 hafta ilaç kullanmayan 68 manik hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası plazma BDNF düzeyleri baktık. Hastaları sadece antipsikotik alan (22 hasta) ve antipsikotik+EKT alan hastalar (46 hasta) olarak iki ayrı gruba ayırdık. Tedavi öncesi hastalarda BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. Remisyona ulaştığında kontrol grubuna göre bu düşüklük devam etti. Tedavi sonrası sadece antipsikotik alan gruptaki hastalarda BDNF düzeyleri değişmezken antipsikotik+EKT alan gruptaki hastalarda tedavi sonrası BDNF düzeyi tedavi öncesine göre azalma gösterdi. Bu çalışmanın önemi, EKT ile BDNF düzeylerinin azaldığını gösteren ilk çalışma olmasıdır. Manik dönem remisyona ulaşsa bile BDNF düzeylerindeki azalmanın devam etmesi BDNF düzeylerindeki azalmanın klinik yanıt ile ilişkili olmadığını gösterebilir. Ayrıca giderek azalan BDNF düzeyleri manik dönemlerin sayısının artarak devam etmesinin etkisiyle olabilir veya BDNF düzeylerinin tedavi sonrası artması için daha fazla zaman gerekiyor olabilir. BDNF düzeyleri ile hastalık süresi, toplam hastaneye yatış sayısı, kullanılan antipsikotik dozu ve YMRS skorları arasında bir ilişki gözlenmedi (60).

Elli iki çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz yazısında periferik BDNF manik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca BDNF düzeyi manik semptomların şiddeti ile negatif korelasyon göstermiştir. Hastalık süresi ile BDNF düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Başarılı bir tedavi sonucunda manik hastalarda periferik BDNF düzeyi plazmada yüksek bulunurken serumda bu yükselme gösterilememiştir. Periferik BDNF düzeyinin hastalık aktivitesini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesini önermişlerdir (45).

Sonuç olarak manik dönemdeki hastalarda periferik kanda yapılan çalışmalarda BDNF düzeyi genel olarak sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken manik dönem düzeldiğinde ise BDNF düzeyinin normale döndüğü görülmüştür (Tablo 1). Bazı çalışmalarda BDNF düzeylerinin farklılık göstermesi ise BDNF üzerinde etkili olabilecek bazı parametrelerin dikkate alınmaması olması

nedeniyle olabilir. BDNF düzeyleri üzerinde etkili olabilecek sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, alkol madde kullanımı, yaş, cinsiyet gibi parametreler çalışmaların çoğunda dikkate alınırken, ilaç kullanımı (51,56,57,59,60) ve vücut kitle indeksinin iki çalışmada (48,58); yaşam stiline bir araştırmada (48), beslenme alışkanlıklarının ise hiçbir çalışmada dikkate alınmadığı görülmektedir.

Oksidatif stres, nörotrofik faktörler ve inflamatuvar biyobelirteçlere ek olarak ayrıca manik hastalarda uyku, motor aktivite, kognisyon, hafıza, iştah ve agresif davranışlarla ilişkili olduğu belirtilen pürin metabolizmasının son ürünü olan serum ürik asitin; anksiyete, duygudurumun düzenlenmesinde, korku, depresyon, sosyal ilişkinin bozulduğu durumlarda rol alan oksitosinin ve yine uyku, iştah, metabolik regülasyon, korku ve anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilen nesfatın-1'in manik dönem hastalarında kontrol grubuna göre değiştiği gösterilmiştir (61-63).

## SONUÇ

Günümüzde ikiüçlü bozukluk tanısı hastanın semptomları ve DSM-5 ve ICD-10'da standardize edilmiş kriterlere dayanarak klinik gözlemlere göre konulmaktadır. Yukarıda açıkladığımız çalışmalarda da görüldüğü gibi manik dönemde oksidatif stres, inflamatuvar ve nörotrofik periferik biyobelirteçlerde önemli değişikliklerin tespit edilmesi ikiüçlü bozukluğun patofizyolojini anlamada önemli katkılar sağla-

mıştır. Ancak günümüzde bu biyobelirteçlerden herhangi birisini manik dönem tanısı koyduracak ya da prognozunu belirleyecek bir biyobelirteç olarak destekleyecek yeterli kanıt elde edilememiştir. Bu periferik biyobelirteçlerdeki değişim şizofreni, major depresyon ve Alzheimer hastalığı gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda da gösterildiğinden bu belirteçler tek başlarına değerlendirildiğinde ikiüçlü bozukluğa özgü biyobelirteçler olarak değerlendirilemezler. Ancak Kapczinski ve ark. (17) nörotrofik faktör, oksidatif stres ve inflamatuvar biyobelirteçlerini kapsayan bileşik bir model önermişler ve yaptıkları çalışmada 20 manik, 20 depresif, 20 ötimik hasta ve 80 sağlıklı kontrol hastasında BDNF, NT-3, TNF-a, IL-6 ve IL-10, TBARS düzeyleri bakmışlar. Bazı biyobelirteçlerin özellikle manik ve depresif dönemdeki hastaları kontrol grubundan ayırt edebildiğini tesbit etmişler (17). Ayrıca inflamasyon, oksidatif stres ve nörotrofik faktörler arasında bir bağlantı söz konusu olabilir. Örneğin, inflamasyonun kalsiyum bağımlı proteinlerin aktivasyonu ve mitokondriyal elektron taşıma zincirini direkt inhibe ederek oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres ise manik dönemde görülen BDNF düzeylerindeki azalma ile ilişkili olabilir (64). Bu sonuçlar daha geniş katımlı, periferik biyobelirteçler üzerinde etkili olan karıştırıcı faktörlerin de dikkate alındığı başka çalışmalarla da desteklenebilirse bu biyobelirteçler ikiüçlü bozuklukta dönemsel değişimleri ortaya çıkarmada önemli bir araç olarak kullanılabilirler.

## Kaynaklar:

1. Kastrup MC, Ramos AB. Global mental health. *Dan Med Bull.* 2007;54(1):42-3.
2. Scola G, Andreazza AC. Current state of biomarkers in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(12):514. [\[CrossRef\]](#)
3. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014;218(1-2):61-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Teixeira AL, Barbosa IG, Machado-vieira R, Rizzo LB, Wieck A, Bauer ME. Novel biomarkers for bipolar disorder. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7(2):147-59. [\[CrossRef\]](#)
5. Schwarz E, Bahn S. The utility of biomarker discovery approaches for the detection of disease mechanisms in psychiatric disorders. *Br J Pharmacol.* 2008;153(Suppl1):S133-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Roda Â, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015;37(1):3-11. [\[CrossRef\]](#)
7. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Deana OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):804-17. [\[CrossRef\]](#)
8. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(3):697-702. [\[CrossRef\]](#)
9. Savaş H, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2002;45(2):57-61. [\[CrossRef\]](#)
10. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H, et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254(1):43-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Wills ED. Mechanisms of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J.* 1966;99(3):667-76. [\[CrossRef\]](#)

12. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr, da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007;421(1):33-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):283-5. [\[CrossRef\]](#)
14. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Cereser KM, Gomes FA, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(7):1677-81. [\[CrossRef\]](#)
15. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2007;41(6):523-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Tsai MC, Huang TL. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *J Affect Disord.* 2015;173:22-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2011;45(2):156-61. [\[CrossRef\]](#)
18. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):135-44. [\[CrossRef\]](#)
19. Bulut M, Altindag A, Deveci Z, Kaya MC, Bulbul F, Taskin A, et al. Oxidative parameters in bipolar patients treated with electroconvulsive therapy and pharmacotherapy. *Journal of Mood Disorders (JMood)* 2013;3(3):93-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafaloğlu N, Tasdemir A, Can Gungor F, Cansız A, et al. Initial and post-treatment total oxidant-antioxidant status and oxidative stress index in male patients with manic episode. *Psychiatry Res.* 2014;218(1-2):249-51. [\[CrossRef\]](#)
21. Nakamura H. Thioredoxin and its related molecules: update 2005. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(5-6):823-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Genç A, Kalelioğlu T, Karamustafaloğlu N, Tasdemir A, Gungor FC, Genç ES, et al. Level of plasma thioredoxin in male patients with manic episode at initial and post-electroconvulsive or antipsychotic treatment. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(6):344-50. [\[CrossRef\]](#)
23. Sharma AN, Bauer IE, Sanches M, Galvez JF, Zunta-Soares GB, Quevedo J, et al. Common biological mechanisms between bipolar disorder and type 2 diabetes: Focus on inflammation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;54:289-98. [\[CrossRef\]](#)
24. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;116(3):214-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;104(1-3):91-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res.* 1995;29(2):141-52. [\[CrossRef\]](#)
27. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord.* 2001;64(2-3):185-93. [\[CrossRef\]](#)
28. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;166:187-92. [\[CrossRef\]](#)
29. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry.* 2002;7(10):1107-14. [\[CrossRef\]](#)
30. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE, et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res.* 2004;129(3):267-72. [\[CrossRef\]](#)
31. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord.* 2007;9(6):596-602. [\[CrossRef\]](#)
32. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord.* 2006;90(2-3):263-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(12):139-43. [\[CrossRef\]](#)
34. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I, et al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2011;45(12):1608-16. [\[CrossRef\]](#)
35. Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2012;136(1-2):110-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Tsai SY, Lee CH, Huang SH, Chung KH, Chen PH. Soluble interleukin-6 receptor level reflecting the illness activity in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(4):382-3. [\[CrossRef\]](#)
37. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol.* 2004;150(1-2):116-22. [\[CrossRef\]](#)
38. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):386-92. [\[CrossRef\]](#)
39. Li H, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan C, et al. IL-23 and TGF- $\beta$ 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord.* 2015;174:361-6. [\[CrossRef\]](#)
40. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(4):952-5. [\[CrossRef\]](#)

41. Munkholm K, Weikop P, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. *Brain Behav Immun*. 2015;43:205-13. [\[CrossRef\]](#)
42. 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. [\[CrossRef\]](#)
43. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;144(1-2):16-27. [\[CrossRef\]](#)
44. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553-61. [\[CrossRef\]](#)
45. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med*. 2015;13:289. [\[CrossRef\]](#)
46. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2010;475(2):95-8. [\[CrossRef\]](#)
47. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ, et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(1):67-9. [\[CrossRef\]](#)
48. Munkholm K, Pedersen BK, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of plasma brain derived neurotrophic factor in rapid cycling bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;47:199-211. [\[CrossRef\]](#)
49. Barbosa IG, Morato IB, Huguet RB, Rocha FL, Machado-Vieira R, et al. Decreased plasma neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder patients in mania. *Rev Bras Psiquiatr*. 2014;36(4):340-3. [\[CrossRef\]](#)
50. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. 2006;398(3):215-9. [\[CrossRef\]](#)
51. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry*. 2007;61(2):142-4. [\[CrossRef\]](#)
52. de Oliveira GS, Cereser KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2009;43(14):1171-4. [\[CrossRef\]](#)
53. Rabie MA, Mohsen M, Ibrahim M, El-Sawy Mahmoud R. Serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;162:67-72. [\[CrossRef\]](#)
54. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett*. 2009;452(2):111-3. [\[CrossRef\]](#)
55. Tunca Z, Kivircik Akdede B, Özerdem A, Alkın T, Polat S, Ceylan D, et al. Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: a comparative study in four major psychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2015;30(2):198-204. [\[CrossRef\]](#)
56. Yoshimura R, Nakano Y, Hori H, Ikenouchi A, Ueda N, Nakamura J. Effect of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(7):433-8. [\[CrossRef\]](#)
57. Grande I, Kapczinski F, Stertz L, Colpo GD, Kunz M, Cereser KM, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor changes along treatment with extended release quetiapine during acute mood episodes: an open-label trial in drug-free patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2012;46(11):1511-4. [\[CrossRef\]](#)
58. Huang TL, Hung YY, Lee CT, Chen RF. Serum protein levels of brain-derived neurotrophic factor and tropomyosin-related kinase B in bipolar disorder: effects of mood stabilizers. *Neuropsychobiology*. 2012;65(2):65-9. [\[CrossRef\]](#)
59. de Sousa RT, van de Bilt MT, Diniz BS, Ladeira RB, Portela LV, Souza DO, et al. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett*. 2011;494(1):54-6. [\[CrossRef\]](#)
60. Karamustafalioglu N, Genc A, Kalelioglu T, Tasdemir A, Umut G, Incir S, et al. Plasma BDNFs level initially and post treatment in acute mania: comparison between ECT and atypical antipsychotic treatment and healthy controls. *J Psychopharmacol*. 2015;29(8):898-902. [\[CrossRef\]](#)
61. Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Bogetto F, Maina G. Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness. *J Affect Disord*. 2015;173:170-5. [\[CrossRef\]](#)
62. Turan T, Uysal C, Asdemir A, Kiliç E. May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder? *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12):2890-6. [\[CrossRef\]](#)
63. Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Genc A, Tasdemir A, Gungor FC, et al. The nesfatin 1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin 1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. *J Affect Disord*. 2013;151(3):849-53. [\[CrossRef\]](#)
64. Pfaffenseller B, Fries GR, Wollenhaupt-Aguiar B, Colpo GD, Stertz L, Panizzutti B, et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(7):827-42. [\[CrossRef\]](#)