DOI: 10.5455/jmood.20170203100427

İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon

Tevfik Kalelioğlu[1], Abdullah Genç[2], Nesrin Karamustafalıoğlu[1]

ÖZET:
İki uçlu bozukluk ve inflamasyon

İki uçlu bozukluğun patofizyolojisinde inflamasyonun da rol oynadığına dair çalışmalar ve bulgular giderek artmaktadır. Santral inflamasyonun yanı sıra sistemik immün yanıtın da hastalığın akut ve ötimik dönemleriyle ve prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede ilk olarak immün sistem hücrelerinin sayısal ve yapısal durumu gözden geçirilerek hastalığın dönemleriyle ilişkisine bakılacaktır. İnflamatuar yanıtta etkin rol oynayan ve sistemik dolaşımda da ölçülebilen sitokinler incelenecektir. İnflamatuar belirteçlerin iki uçlu bozukluğun dönemleriyle ilişkisinin yanı sıra iki uçlu bozukluk tedavileriyle değişimleri de gözden geçirilecek ve üretimi sitokinler tarafından indüklenen akut faz proteinlerinden de sözedilecektir. Yazımızın son kısmında iki uçlu bozuklukta anti-inflamatuar ilaçların kullanımıyla ilgili çalışmalara değinilmiş ve gelecek çalışmalarla ilgili öneriler sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: iki uçlu bozukluk, inflamasyon, sitokinler, immün sistem, inflamatuar biyobelirteçler

Journal of Mood Disorders (JMOOD) 2017;7(1):54-64

ABSTRACT:
Bipolar disorder and inflammation

There is growing number of researches showing evidence about the role of inflammation in pathophysiology of bipolar disorder. Besides inflammation in central nervous system, systemic inflammation is also thought to be associated with the acute and euthymic episodes and clinical outcome of illness. In this reviewö we firstly focus on the quantitative and structural changes in immune cells and their relationship with the illness episodes. Also cytokines, which have an important role in inflammation and are measurable in systemic circulation, are summarized. In addition to changes of inflammatory markers in different episodes of bipolar disorder, we mention the effect of bipolar disorder treatments on these markers. Acute phase proteins, which are produced and induced by the effect of cytokines, are also reviewed. Finally, we discuss the role of anti-inflammatory agents in treatment of bipolar disorder and offer suggestions about future researches.

Keywords: bipolar disorder, inflammation, cytokines, immune system, inflammatory biomarkers

Journal of Mood Disorders (JMOOD) 2017;7(1):54-64

[1]Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Corresponding Author:
Tevfik Kalelioğlu,
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği
İstanbul, Türkiye

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

Elektronik posta adresi / E-mail address:
tevfikkaleli@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of received:
June 2, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
February 3, 2017

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

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

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) immünolojik olarak ayrıcalıklı bir bölge olarak kabul edilmektedir. Kan beyin bariyeri; sistemik dolaşımdan SSS'ye immün hücrelerin, mediyatörlerin, antikorların geçişini sınırlandırarak immün ayrıcalığa katkıda bulunmaktadır (1). Son bulgular SSS'de beyin zarları içinde yerleşmiş ve sıvı, büyük molekül ve immün hücrelerin derin boyun lenf nodlarına dökülmesini sağlayan fonksiyonel bir lenfatik sistem olduğunu göstermektedir (2). Bununla birlikte kan beyin bariyeri sitokinlerin geçişine izin vererek sistemik dolaşım ve SSS arasında etkileşime olanak tanımaktadır (3). Benzer şekilde aktive immün hücrelerin sağlıklı SSS'de saptanmasıyla birlikte SSS'nin immünolojik olarak ayrıcalıklı olması kabulü tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır (4). SSS'de immün sistemin başlıca hücresi olan mikrogliaların aktivasyonu, dolaşımdaki immün hücrelerin aktivasyonunun bir parçası olarak kabul edilmekte ve sistemik inflamasyonla santral inflamasyon birbiriyle ilişkili görünmektedir (5). Sistemik enfeksiyon'un SSS'de ortaya çıkardığı depresif semptomlara benzer bir klinik durum olan 'hastalık davranışı (sickness behaviour)' sistemik inflamatuar yanıtın santral etkisine örnek olarak verilebilir (5). SSS'nin sadece lokal inflamasyonla değil aynı zamanda

sistemik inflamasyonla da etkilenmesi, bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda otoimmün-inflamatuar hastalık sıklığının hem hasta hem de etkilenmemiş birinci derece akrabalarında artmış olması SSS'nin inflamatuar durumlardan etkilendiğini ve inflamasyonun, psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık komorbiditesinde ortak bir yolak olduğunu düşündürmektedir (6). İki uçlu bozukluğun altında yatan nörobiyolojik değişiklikleri anlamaya yönelik çalışmalar, son yıllarda inflamasyonun iki uçlu bozukluk patofizyolojisine katkısı olduğuna dair artan kanıtlar sunmaktadır. Derlememizde iki uçlu bozukluğun değişik dönemlerinde inflamatuar belirteçlerin durumu ve tedaviyle değişimleri ile ilgili çalışmalardan bahsedilecek, anti-inflamatuar ekleme tedavilerinin iki uçlu bozukluk sağaltımındaki yerine değinilecektir. Son olarak immün dengenin iki uçlu bozukluğun gelişimi ve prognozundaki öneminden bahsedilerek gelecek çalışmalar için öneriler sunulacaktır.

YÖNTEM

PUBMED veritabanında, "bipolar disorder, inflammation, immune system, cytokines, acute phase proteins, anti-inflammatory therapy" arama terimleri ile Türk Psikiyatri dizini veritabanında, "bipolar bozukluk, iki uçlu bozukluk, inflamasyon, immün sistem, sitokinler, akut faz reaktanları, anti-inflamatuar tedavi" arama terimleri kullanılarak Nisan 2016 tarihine kadar yayınlanmış olan İngilizce ve Türkçe makaleler taranmıştır. Makale seçiminde öncelikli olarak çalışmanın özeti okunarak konu ile ilgili yayınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Buna ek olarak seçilen çalışmaların kaynakçaları incelenerek, ilgili yayınlar da çalışmaya dahil edilmiştir. İngilizce ve Türkçe dilleri dışındaki araştırmalar ve yalnızca özetine ulaşılabilen çalışmalar derlemeye dahil edilmemiştir.

İki uçlu bozukluk ve immün hücreler

SSS'de mononükleer fagositik hücrelerin bir elemanı olan mikroglialar; programlı hücre ölümü, nöronal farklılaşma ve nörogenezis gibi süreçlerde anahtar rol oynamaktadır. İki uçlu bozuklukta yapılan postmortem bir çalışmada, hastaların frontal kortekslerinde microglial aktiviteyi gösteren belirteçler ve IL-1R reseptör kaskadı aktivitesi yüksek bulunmuştur (7). Yine mikroglial aktivite belirteci olan sitokinler, ötimik dönemde bile iki uçlu hastaların BOS örneklerinde yüksektir(8). Mikroglialar tarafından üretilen HIV-1 Nef proteininin farelerde mani benzeri davranışlar gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

SSS'de bulunan immün hücreler dışında periferik kanda bulunan immün hücreler de iki uçlu bozuklukta incelenmiş ve hastalığın manik ve ötimik dönemlerinde kontrollere kıyasla, yüksek nötrofil ve düşük lenfosit sayıları saptanmıştır (10,11). Lityum monoterapisi alan iki uçlu hastaların hematolojik parametrelerinin değerlendirildiği çalışmada, 65 ötimik hastanın (laboratuar referans değerlerine göre) %48'inde nötrofil yüksekliği, %17'sinde beyaz küre yüksekliği, %11'inde monosit yüksekliği, %63'ünde bazofil düşüklüğü saptanmıştır (12). Sistemik inflamasyon belirteçleri olan Nötrofil-lenfosit, Platelet-lenfosit oranlarının (NLR ve PLR) manik ve ötimik iki uçlu hastalarda değerlendirildiği çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğu bulgusu elde edilmiştir (10). Çakır ve ark.'nın yaptığı ve iki uçlu bozuklukta NLR düzeyini araştırdıkları çalışma da bulgumuzu desteklemektedir (11). Literatürde karma dönemdeki hastalarla ilgili çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte Cassidy ve ark.'nın yaptığı, karma ve manik dönemlerin kıyaslandığı çalışmada toplam lökosit, nötrofil ve monosit sayıları karma dönemdeki hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunurken lenfosit sayıları açısından fark yoktur (13). Manik, depresif ve ötimik dönemlerin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir araştırmada hem manik hem de depresif dönemde nötrofil ve lenfositlerin ultrayapısal olarak kromatinlerinin aktive şekilde olduğu, ötimik dönemde ise kontrollere benzer şekilde kromatinlerinin kondanse yapıda olduğu tespit edilmiştir (14). İki uçlu bozuklukta periferik kandaki immün sistem hücrelerinin sayısal ve yapısal değişiklik göstermesi; hastalığın etyolojisinde sadece SSS'yle sınırlı olmayan, aynı zamanda sistemik inflamatuar bir değişikliğin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

İki uçlu bozukluk ve Sitokinler

Sitokinler inflamasyonda anahtar rol oynayan polipeptid yapıda moleküllerdir. Pro-inflamatuar, anti-inflamatuar ya da her iki özellikte de olabilirler. Periferik dolaşımdaki sitokinler SSS'ye kan beyin bariyerinden direkt olarak ve sitokin taşıma reseptörleriyle aktif olarak taşınarak geçebilirler. Beyin endotelyal hücreleri, kan beyin bariyerinin bir tarafından aldığı immün uyarıyla diğer tarafından sitokin sekresyonuna sebep olabilirler (5,6). İnterlökinler (IL), tümör nekrozis faktörler (TNF), transforming growth faktörler (TGF) ve kemokinler sitokin ailesi içinde sayılan molekül-

Tablo 1: Sitokinlerin iki uçlu bozukluğun değişik dönemlerindeki durumu

		Gruplar:sayı	Manik	Depresif	Ötimik
TNF-α	Barbosa 2011(19)	Manik:34, Ötimik:19, Kontrol:38	Kontrol ve ötimik döneme kıyasla fark yok	-	-Kontrol ve manik döneme kıyasla fark yok
	Li 2015(47)	Manik:41, Kontrol:36	-Kontrole kıyasla fark yok -8 haftalık tedaviye yanıt verenlerde vermeyenlere kıyasla azalmış	-	-
	Panizzutti 2015(23)	Ötimik Erken dönem:17, Geç dönem:14,Kontrol:27	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok -Geç dönemde kontrole kıyasla yüksek
	Chou 2016(24)	Ötimik:28, Kontrol:28	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok
	Brietzke 2009(20)	Manik:23,Ötimik:14, Depresif:24,Kontrol:25	Gruplar arasında fark yok		
	Fiedorowicz 2015(28)	Manik:15,Ötimik:13, Depresif:9,Kontrol:29	-Atak dönemlerinde ötimik döneme kıyasla yüksek -Tüm hastalarda kontrole kıyasla fark yok		
	Guloksuz 2010(21)	Ötimik (Lityum monoterapisi):15, Ötimik (tedavi almayan):16 Kontrol:16	-	-	-Lityum monoterapisi alan grupta tedavi almayan ötimik gruba ve kontrollere kıyasla yüksek -Tedavi almayan ötimik grup ile kontroller arasında fark yok
	O'Brien 2006(34)	Manik:12, Depresif:9, Kontrol:21	-Kontrole kıyasla artmış	Kontrole kıyasla artmış	-
	Uyanik 2015(55)	Manik:30, Kont(21)rol:28	-Kontrole kıyasla artmış -Tedavi sonrası azalmış	-	-
	Kapczinski 2011(39)	Manik:20, Ötimik:20, Depresif:20, Kontrol:80 Sepsis(Pozitif kontrol):15	Kontrol ve diğer dönemlere kıyasla artmış	Kontrole kıyasla fark yok	-Kontrole kıyasla fark yok
	Ortiz-Dominguez 2007(33)	Manik:10, Depresif:10, Kontrol:33	Kontrole kıyasla artmış	Kontrole kıyasla artmış	-
	Drexhage 2011(22)	Ötimik:38 [Oto immün tiroid hastalığı (OİTH) olan (11) ve olmayan(27) gruplar)] Kontrol:22	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok -OİTH(+) grupta kontrole kıyasla fark yok - OİTH(-) grupta kontrole kıyasla artmış
	Barbosa 2012(25)	Ötimik:30, Kontrol:30	-	-	Kontrole kıyasla fark yok
	Barbosa 2012b(26)	Ötimik:25, Kontrol:25	-	-	Kontrole kıyasla fark yok
	Remlinger-Molenda2012(27)	Mani sonrası erken remisyon:35 Depresyon sonrası erken remisyon:41 Lityum tedavisi altında geç remisyon(>6 ay):45 Kontrol:78	-	-	-Geç remisyon hastaları ile kontrol grubu arasında fark yok -Depresyon sonrası erken remisyonda geç remisyona kıyasla yüksek
IFN-γ	Kim 2004(37)	Manik:70 Kontrol:96	-Kontrol grubuna kıyasla yüksek -8 haftalık tedaviyi tamamlayan 52 hasta değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası fark yok	-	-
	Chou 2016(24)	Ötimik:38, Kontrol:22	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok
	Fiedorowicz 2015(28)	Manik:15,Ötimik:13, Depresif:9,Kontrol:29	-Atak dönemlerinde ötimik döneme kıyasla yüksek -Tüm hastalarda kontrole kıyasla fark yok		
	Panizzutti 2015(23)	Ötimik Erken dönem:17, Geç dönem:14,Kontrol:27	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	Guloksuz 2010(21)	Ötimik (Lityum monoterapisi):15 Ötimik(tedavi almayan):16, Kontrol:16	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	Drexhage 2011(22)	Ötimik:38, Kontrol:22	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok
	Uyanik 2015(55)	Manik:30, Kontrol:28	-Kontrole kıyasla artmış	-	-
	Remlinger-Molenda2012(27)	Mani sonrası erken remisyon:35 Depresyon sonrası erken remisyon:41 Lityum tedavisi altında geç remisyon(>6 ay):45 Kontrol:78	-	-	-Geç remisyon hastaları ile kontrol grubu arasında fark yok -Depresyon sonrası erken remisyon döneminde hem kontrol hem de geç remisyon grubuna kıyasla yüksek
IL-1β	Drexhage 2011(22)	Ötimik:38, Kontrol:22	-	-	- Kontrole kıyasla fark yok
	Chou 2016(24)	Ötimik:28, Kontrol:28	-	-	-Kontrole kıyasla azalmış

	Fiedorowicz 2015(28)	Manik:15,Ötimik:13, Depresif:9,Kontrol:29	-Atak dönemlerinde ötimik döneme kıyasla yüksek -Tüm hastalarda kontrole kıyasla fark yok		
	Ortiz-Dominguez 2007(33)	Manik:10, Depresif:10, Kontrol:33	-Kontrole kıyasla azalmış	-Manik döneme kıyasla artmış -Kontrole kıyasla fark yok	-
	Remlinger-Molenda2012(27)	Mani sonrası erken remisyon:35 Depresyon sonrası erken remisyon:41 Lityum tedavisi altında geç remisyon(>6 ay):45 Kontrol:78	-	-	-Geç remisyon hastaları ile kontrol grubu arasında fark yok
	Söderlund 2011(8)	Ötimik:30 [İki uçlu tip 1=(15) ve tip 2=(15) hastalar] Kontrol: 30	* Şimdiki atak değerlendirilmemiş ancak son 1 yıl içinde manik/hipomanik atak öyküsü olanlarda olmayanlara kıyasla yüksek	*Şimdiki atak değerlendirilmemiş ancak yaşam boyu depresif atak sıklığıyla değerlendirildiğinde negatif korele bulunmuş	-BOS'ta kontrol grubuna kıyasla yüksek -Tip 1 ve 2 arasında fark yok
IL-2	Ortiz-Dominguez 2007(33)	Manik:10, Depresif:10, Kontrol:33	-Kontrole kıyasla azalmış	-Kontrole kıyasla azalmış	-
	Panizzutti 2015(23)	Ötimik Erken dönem:17, Geç dönem:14,Kontrol:27	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	Guloksuz 2010(21)	Ötimik (Lityum monoterapisi):15 Ötimik(tedavi almayan):16, Kontrol:16	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	Remlinger-Molenda2012(27)	Mani sonrası erken remisyon:35 Depresyon sonrası erken remisyon:41 Lityum tedavisi altında geç remisyon (>6 ay):45 Kontrol:78	-	-	-Geç remisyon hastaları ile kontrol grubu arasında fark yok
IL-4	Kim 2004(37)	Manik:70 Kontrol:96	-Kontrol grubuna kıyasla yüksek -8 haftalık tedaviyi tamamlayan 52 hasta değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası fark yok	-	-
	Panizzutti 2015(23)	Ötimik Erken dönem:17, Geç dönem:14,Kontrol:27	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	Chou 2016(24)	Ötimik:28, Kontrol:28	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok
	Fiedorowicz 2015(28)	Manik:15,Ötimik:13, Depresif:9,Kontrol:29	-Atak dönemlerinde ötimik döneme kıyasla yüksek -Tüm hastalarda kontrole kıyasla fark yok		
	Guloksuz 2010(21)	Ötimik (Lityum monoterapisi):15 Ötimik(tedavi almayan):16 Kontrol:16	-	-	-Lityum monoterapisi alan grupta tedavi almayan ötimik gruba ve kontrollere kıyasla yüksek
	Uyanik 2015(55)	Manik:30, Kontrol:28	-Kontrole kıyasla fark yok	-	-
	Drexhage 2011(22)	Ötimik:38, Kontrol:22			-Kontrole kıyasla fark yok
IL-6	Kapczinski 2011(39)	Manik:20, Ötimik:20, Depresif:20, Kontrol:80 Sepsis(Pozitif kontrol):15	-Gruplar arasında fark yok		
	Fiedorowicz 2015(28)	Manik:15,Ötimik:13, Depresif:9,Kontrol:29	-Atak dönemlerinde ötimik döneme kıyasla yüksek -Tüm hastalarda kontrole kıyasla fark yok		
	Panizzutti 2015(23)	Ötimik Erken dönem:17, Geç dönem:14,Kontrol:27	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	O'Brien 2006(34)	Manik:12, Depresif:9, Kontrol:21	Kontrole kıyasla artmış	Kontrole kıyasla artmış	-
	Chou 2016(24)	Ötimik:28, Kontrol:28	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok
	Söderlund 2011(8)	Ötimik:30 [İki uçlu tip 1=(15) ve tip 2=(15) hastalar] Kontrol: 30	-	-	-BOS'ta kontrol grubuna kıyasla düşük -İki uçlu Tip 1 ve 2 arasında fark yok
	Uyanik 2015(55)	Manik:30, Kontrol:28	-Kontrole kıyasla artmış -Tedavi sonrası azalmış	-	-
	Drexhage 2011(22)	Ötimik:38, Kontrol:22	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok
	Ortiz-Dominguez 2007(33)	Manik:10, Depresif:10, Kontrol:33	Tespit edilememiş	Kontrole kıyasla artmış	-
	Remlinger-Molenda2012(27)	Mani sonrası erken remisyon:35 Depresyon sonrası erken remisyon:41 Lityum tedavisi altında geç remisyon(>6 ay):45 Kontrol:78	-	-	-Geç remisyon hastaları ile kontrol grubu arasında fark yok -Mani sonrası erken remisyon döneminde geç remisyona kıyasla artmış
	Hope 2011(29)	Yükselmiş duygudurum:17, Ötimik:26, Depresif:58 Kontrol:239		-Ötimik gruba kıyasla azalmış	-Kontrole kıyasla artmış

	Hope 2009(65)	İki uçlu spektrum bozuklukları: 125	Kontrole kıyasla fark yok		-Kontrole kıyasla fark yok
IL-8	Söderlund 2011(8)	Ötimik:30 [İki uçlu tip 1=(15) ve tip 2=(15) hastalar] Kontrol: 30			-Tip 1 ve 2 iki uçlu hastalar arasında fark yok
	O'Brien 2006(34)	Manik:12, Depresif:9, Kontrol:21	Kontrole kıyasla artmış	Kontrole kıyasla artmış	
	Drexhage 2011(22)	Ötimik:38, Kontrol:22	-	-	-Kontrole kıyasla fark yok
IL-10	Chou 2016(24)	Ötimik:28, Kontrol:28	-	-	-Kontrole kıyasla artmış
	Li 2015(47)	Manik:41, Kontrol:36	Kontrole kıyasla fark yok	-	-
	Fiedorowicz 2015(28)	Manik:15,Ötimik:13, Depresif:9,Kontrol:29	-Atak dönemlerinde ötimik döneme kıyasla yüksek -Tüm hastalarda kontrole kıyasla fark yok		
	Panizzutti 2015(23)	Ötimik Erken dönem:17, Geç dönem:14,Kontrol:27	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	Guloksuz 2010(21)	Ötimik (Lityum monoterapisi):15 Ötimik(tedavi almayan):16, Kontrol:16	-	-	-Gruplar arasında fark yok
	Uyanik 2015(55)	Manik:30, Kontrol:28	-Kontrole kıyasla fark yok	-	-
	O'Brien 2006(34)	Manik:12, Depresif:9, Kontrol:21	-Kontrole kıyasla fark yok	Kontrole kıyasla fark yok	-
	Drexhage 2011(22)	Ötimik:38, Kontrol:22	-	-	Kontrole kıyasla fark yok
	Remlinger-Molenda2012(27)	Mani sonrası erken remisyon:35 Depresyon sonrası erken remisyon:41 Lityum tedavisi altında geç remisyon(>6 ay):45 Kontrol:78	-	-	-Geç remisyon hastaları ile kontrol grubu arasında fark yok -Mani sonrası erken remisyon döneminde geç remisyona kıyasla artmış
	Kapczinski 2011(39)	Manik:20, Ötimik:20, Depresif:20, Kontrol:80 Sepsis(Pozitif kontrol):15	Kontrole kıyasla azalmış	Kontrole kıyasla artmış	Kontrole kıyasla azalmış

lerdir (17). TNF-α, INF-γ, IL-1β, IL-2 ve IL-6 pro-inflamatuar, IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-13 anti-inflamatuar, IL-8 ise hem pro hem de anti-inflamatuar sitokinler grubunda sayılmaktadır (18). İki uçlu bozukluk ve inflamasyon ilişkisini inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu sitokinler üzerine yoğunlaşmıştır. Hastalığın değişik dönemleriyle sitokinlerin ilişkisini inceleyen çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ötimik dönem

Ötimik dönemde yapılan çalışmalarda sitokinler sağlıklı kontrollerle ya da akut dönemlerle kıyaslanmıştır. Ötimik 30 erkek iki uçlu hastanın BOS sitokin seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada IL-1β ve IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre artmış, IL-8 seviyelerinin değişmemiş olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmaların büyük çoğunluğunda ötimik dönemde pro-inflamatuar sitokinler olan TNF-α (19-26) ve IFN-γ (20-24,27,28) sağlıklı kontrollere göre farklı bulunmamıştır. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-10) birlikte değerlendirildiği bir çalışmada hiçbir sitokin için (21), bir diğer çalışmada IL-4 hariç (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) ötimik ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunamamıştır (20).

Çalışmaların büyük çoğunluğunda ötimik dönemde pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte bazı sitokinlerin ötimik dönemde bile sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Lityum monoterapisi alan ötimik hastaların tedavi almayan ötimik hastalar ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada lityum monoterapisi alan grupta diğer iki gruba kıyasla yüksek TNF-α ve IL-4 seviyeleri tespit edilmiştir (21). Chou ve ark. yaptığı ve ötimik iki uçlu hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada ötimik grupta sağlıklı gruba göre düşük IL-1β seviyeleri saptanmıştır (24). Ötimik hastalarda IL-6 seviyelerinin değerlendirildiği iki farklı çalışmada BOS'da kontrollere kıyasla azaldığı (8) ve periferik kanda kontrollere kıyasla arttığı (29) şeklinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Anti-inflamatuar sitokinlerden IL-10'un kontrollere kıyasla ötimik dönemde arttığına dair sadece bir çalışma dışında diğer çalışmalarda fark bulunamamıştır (24).

Bir sitokin alt tipi sayılan kemokinlerin (CCL2, CCL3, CCL8, CCL 9, CCL10, CCL11 ve CCL24) değerlendirildiği bir çalışmada ötimik iki uçlu hastalarda CXCL10 düzeyinde artış ve CCL24 düzeylerinde azalma bulunmuştur (30). Eota-

xin/CCL11 serum düzeylerinde ötimik iki uçlu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla fark bulunmamış ancak geç dönem iki uçlu hastalarda yaştan bağımsız olarak yüksek olduğu saptanmıştır (23). Yazarlar bu bulguyu, iki uçlu bozukluk hastalarının klinik durumundaki kademeli kötü gidiş ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Ötimik dönem ile ilgili sitokin çalışmalarında; sağlıklı kontrol grubuyla ya da akut dönemlerle kıyaslandığında, yukarıda bahsedilen kısıtlı birkaç çalışma dışında anlamlı düzeyde farklılık gösteren bir sitokinden söz etmek mümkün değildir. Bu durum ötimik dönemde sitokin aktivitesinde anlamlı değişiklik olmadığını düşündürmektedir.

Mani ve Depresyon dönemleri

Deneysel mani oluşturulan hayvan çalışmalarına bakıldığında TNF-α, IL-4, 6 ve 10 sitokinlerinin hem frontal korteks ve striatum gibi beynin belirli bölgeleri hem de serumda arttığı belirtilmiştir (31). Başka bir preklinik çalışmada TNF-α, IL-10, IL-1β, CINC-1 sitokinlerinden hiçbirinin serum ve SSS'de değişmediği ve IL-6 düzeylerinin striatumda düştüğü bulunmuştur. Yazarlar bu sonucu, mani indüklemek için kullandıkları molekülün iki uçlu bozukluktaki sitokin değişikliklerini yansıtmak için uygun olmadığı şeklinde yorumlamışlardır (32). Klinik çalışmalara bakıldığında; iki uçlu bozukluğun manik ve depresif dönemlerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada her iki hasta grubunda artmış TNF-α seviyeleri ile depresif hastalara kıyasla manik hastalarda yüksek IL-4 ile düşük IL-1β ve IL-6 bulunmuştur (33). O'Brien ve ark. hem depresif hem de manik dönemde sağlıklı kontrollere göre artmış TNF-α ve IL-8 seviyeleri ile sadece manik grupta artmış IL-6 seviyelerini bildirmiş ve bahsedilen pro-inflamatuar sitokinlerin aksine anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 açısından 3 grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır (34). TNF-α düzeyleri yukarıda bahsedilen çalışmalarda atak döneminde artmış olmakla birlikte manik dönemde değişmediğine dair çalışmalar da mevcuttur (19,20,35). Mani sonrası erken remisyon döneminde; geç remisyon (minimum 6 ay) dönemine kıyasla artmış IL-10 ve IL-6 seviyeleri saptanırken depresyonun erken remisyon döneminde, geç remisyon ve sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek IFN-γ seviyeleri saptanmıştır. TNF-α depresyon tedavisinin erken remisyon döneminde geç remisyona kıyasla daha yüksektir (27). Liu ve ark. manik dönemde IL-2,4 ve 10 seviyeleri açısından kontrol grubuna kıyasla fark bulamazken (35) Brietzke ve ark. yaptığı çalışmada manik dönemde yüksek IL-2, 4 ve 6 seviyeleri bulunmuştur (20). Plazmada çözünür sIL-2R düzeylerinin ölçüldüğü benzer bir çalışmada bu sitokinin manik dönemde arttığı ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu ancak erken remisyon döneminde sağlıklı kontrollerle benzer düzeye gerilediği saptanmıştır (36). Kim ve ark. manik dönemde IFN-γ'nın kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu göstermişlerdir (37). Hastalığın alevlenme dönemlerinde ötimik döneme kıyasla TNF-α ve IFN-γ artmakta olduğunu belirten çalışmaların yanısıra IFN-γ'nın manik dönemde azaldığı ve erken remisyon döneminde değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (28,35,38,39). IL-1β; iki uçlu bozukluğun değişik dönemlerinde kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamış ancak iki uçlu depresyon ile tek uçlu depresyon arasında ayırt edici bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (27,40,41).

Manik dönemde yapılan sitokin çalışmalarını özetlersek; çalışmaların çoğunluğunda TNF-α, IFN-γ, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerde artış tespit edilirken, IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerde kontrole ya da ötimik döneme kıyasla fark olmadığı ya da azaldığı saptanmıştır. IL-2, IL-8, IL-1β gibi sitokinlerin manik dönemdeki durumları değerlendirildiğinde, çalışma sayısının azlığı sebebiyle genelleme yapabilecek ölçüde yeterli ve tutarlı veri bulunmamaktadır.

Depresif dönemde yapılan az sayıdaki sitokin çalışmalarında ise hasta sayılarının azlığı ve az sayıda sitokinle çalışılmış olmasına rağmen, hem pro hem de anti-inflamatuar sitokinlerde genel anlamda artıştan söz edilebilir.

İki uçlu bozukluk tedavisi ile sitokinlerin ilişkisi

İki uçlu bozukluktaki sitokin düzeylerinin, hastalığın dönemiyle olduğu kadar tedaviyle de ilişkisi araştırmacıların ilgilendiği bir alan olmuştur. Hastalığın akut döneminde ve uzun süreli sağaltımında kullanılan Lityumun sitokinler üzerindeki etkisinin incelendiği preklinik araştırmalarda deneysel olarak mani tetiklenen sıçanlarda pro ve anti-inflamatuar sitokin seviyelerinin hem periferik hem de SSS'de arttığı, lityumun bu artışı anlamlı düzeyde geriye çevirdiği belirtilmektedir (31). Klinik çalışmalara bakıldığında; lityum monoterapisinin hem ilaç kullanmayan iki uçlu hastalara hem de sağlıklı kontrollere kıyasla TNF-α ve IL-4 seviyelerini arttırdığı (21) ve klinik olarak lityuma iyi yanıt verenlerde daha düşük TNF-α düzeyleri olduğu saptanmıştır (42). Manik ve depresif dönemler sonrası çoğunlukla lityum idame

tedavisi alan hastaların sitokin düzeylerine bakıldığında sağlıklı kontrollere benzer düzeylere gelmiştir (27). Depresif dönemde, çoğunluğu iki uçlu bozukluk tip 2 olan hastalarda lityumun, TNF'nin çözünür reseptörleri olan sTNFR1 ve 2 düzeylerinde değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi duygudurum düzenleyici ilaçların sitokinler üzerine etkileri incelendiğinde; valproik asit ve karbamazepinin terapotik dozlarda, lityumun ise ancak maksimum terapotik dozda TNF-α seviyelerini düşürebildiği, IL-1β seviyelerini ise lityum ve karbamazepinin düşürdüğü bulunmuştur (43). Valproik asit'in TNF-α ve IL-6 seviyelerini in vivo olarak baskıladığı gösterilmiş (44) ancak manik hastalarda kısa dönem valproat tedavisinin IL-2 ve 6 gibi sitokinler üzerine etkisi saptanmamıştır (45). Kim ve ark. yaptığı ve tedaviyle sitokin değişiminin incelendiği bir başka çalışmada manik dönemde hastaların TNF-α, IL-6, IFN-γ, IL-2 ve 4 düzeyleri ölçülmüş, yalnızca TNF-α, IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu ve 6 haftalık tedaviyle IL-6 seviyelerinde belirgin düşüş olduğu tespit edilmiştir (46). IFN-γ, TGF-1β ve IL-4 seviyeleri 8 haftalık tedavi sonrası manik hastalarda değişim göstermemektedir (37). Sitokin seviyelerinin prognoz ve tedaviye yanıtı belirlemede kullanılabileceği belirtilen bir çalışmada, manik hastalarda tedavi öncesi yüksek TGF-β1 ve düşük IL-23 seviyeleri olmasının lityum ve ketiapin kombinasyon tedavisinde daha iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışma tedaviyle TNF-α, TGF-β1, IL-23 ve IL-17 seviyelerindeki düşüşün tedaviye yanıtı gösterdiğini belirtmektedir (47).

İki uçlu bozukluk ve Akut faz proteinleri

C-Reaktif Protein (CRP); akut faz reaktanlarından iki uçlu bozuklukta en çok çalışılmış moleküldür. Yakın zamanda yapılan ve 489 iki uçlu bozukluk hastasının ve ebeveynlerinin (314 anne ve 314 baba) değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve annelerinde kontrol grubuna kıyasla yüksek CRP düzeylerinin saptandığı belirtilmiş ancak bu yükseklik hastaların babalarında tespit edilmemiştir (48). Wium-Andersen ve ark. yaptığı ve genel toplumdan 78.809 katılımcının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada geç başlangıçlı iki uçlu hastalarda geç başlangıçlı olmayanlara göre %55 daha yüksek CRP seviyeleri saptanmıştır (49). Ötimik hastalarda azalmış orbitofrontal hacmin, artmış yüksek duyarlı CRP (hsCRP) düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür (50). Bu bulguyu destekleyen biçimde artmış CRP düzeyleri iki uçlu hastalardaki bilişsel kayıpla da ilişkili bulunmuştur (51). Manik dönemde yapılan çalışmalar, CRP ve (high-sensitivity) hsCRP düzeylerinin yüksek (52-57) ve değişmemiş (29,58,59) olduğu yönde bulgular vermektedir. İki uçlu depresif ve ötimik dönemde de bulgular, değişmediği (29,52) ve arttığı (56) yönünde çelişkili sonuçlar vermektedir. Manik dönemde haptoglobin, fibrinojen, α1-antitripsin, α1-asid-glikoprotein, hemopeksin gibi akut faz reaktanlarının değerlendirildiği bir çalışmada plazma haptoglobin, fibrinojen, α1-asid-glikoprotein ve hemopeksin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (60).

İki uçlu bozukluk ve anti-inflamatuar tedaviler

İki uçlu bozuklukta gösterilen immün sistem değişiklikleri ve sistemik inflamasyonda artışla ilgili çalışmalardan yola çıkarak hastalığın tedavisine anti-inflamatuar ilaçların eklenmesi üzerine araştırmalar yapılmıştır. İki uçlu bozukluğun depresif ya da karma döneminde olan 28 hastanın tedavisine Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü olan celecoxib'in (400 mg/gün) eklenmesiyle; 6 haftalık tedaviyi tamamlayan hastalarda plasebo grubuna kıyasla ilk haftada Ham-D puanlarında anlamlı düşüş tespit edilmiştir (61). Elektrokonvülsif tedavi alan iki uçlu hastalarda 400 mg/gün celecoxib tedavisi eklenen grupta plasebo alan gruba kıyasla TNF-α düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır (62). Lityum tedavisi altındaki iki uçlu hastalarda ağırlıklı olarak COX-1 inhibisyonu yapan düşük doz aspirin (30-80 mg/gün) kullanımı ile tedavi süresinden bağımsız şekilde klinik olarak kötüleşme riski azalmış, ancak glukokortikoid, seçiçi COX-2 inhibitörü ya da başka bir Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç (NSAİ) kullanan hastalarda riskte azalma olmadığı belirtilmiştir (63). Anti-inflamatuar ilaç ekleme çalışmaları henüz çalışma sayılarının azlığı ve örneklem büyüklüğünün yetersizliği gibi sebeplerle kısıtlı ve tutarlı olmayan veriler sunmaktadır.

İmmün sistem dengesi ve gelecek çalışmalar için öneriler

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan özetle; iki uçlu bozuklukta immün sistem hücrelerinin sayısal olarak farklılık gösterdiği ve bu farklılığın hastalığın remisyon dönemlerinde de görüldüğü söylenebilir. Sitokinlerle ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunda atak dönemlerinde yükselme saptanmakla birlikte her sitokinin farklı davrandığı dikkati çek-

mektedir. Otuz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde iki uçlu bozuklukta dönemler arasında birçok sitokinde fazik değişiklikler görülmekte iken anti-inflamatuar sitokinler olan IL-4 ve IL-10 düzeylerinde bu değişiklik saptanmamıştır (64). Bu sonuç iki uçlu bozukluğun dönemleri arasında pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin dengesinin bozulduğunu düşündürmektedir. Araştırmaların bir kısmında sitokinlerin tek tek değerlendirilmesi dışında Th1 ve Th2 hücreler tarafından üretilen sitokinler oranlanarak, bulguların inflamatuar-antiinflamatuar sitokin dengesi üzerinden yorumlanabilmesi için kullanıldığı görülmektedir. Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada Th1/Th2 oranı; IL-2/IL-4, TNF-α/IL-4, IL-2/IL-4, IFN- γ /IL-4 şeklinde değerlendirilmiş ve tüm parametreler, iki uçlu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Ayrıca IFN- γ /IL-4 oranında, 6 haftalık tedavi ile anlamlı düşüş tespit edilmiştir (46). Bir başka çalışmada Th3 sitokini olan ve Th1 (IFN-γ) ve Th2 (IL-4) hücrelerini modüle eden TGF-β1 çalışılmış ve Th1/Th2, Th1/Th3, Th2/Th3 oranları değerlendirilmiştir. Th1 ve Th2 hücre cevabını dengeleyerek inflamasyonu azaltmakta rolü olan TGF-β1, iki uçlu hastalarda kontrollere kıyasla düşük bulunmuştur. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da Th1/Th2, Th1/Th3, Th2/Th3 oranlarının da iki uçlu hastalarda yüksek olmasıdır (37). Bu çalışmalar, tek başına sitokin düzeylerindeki değişikliğin yanı sıra Th1, Th2 ve Th3 hücreleri arasındaki dengenin iki uçlu hastalarda bozulduğunu göstermektedir. Sitokinlerle ilgili yapılacak çalışmalarda bu dengede bozukluk olup olmadığının araştırılması, iki uçlu bozukluğun etyolojisinde immün sistem dengesinin önemini göstermede değerli katkı sağlayacaktır.

SONUÇ

İki uçlu bozukluğun etyolojisinde inflamasyonun etkisi olduğuna dair artan kanıtların gösterilmesinin yanı sıra bu iki durum arasındaki sebep sonuç ilişkisi ve yönü hakkındaki bilgilerimiz henüz yeterli değildir. Hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar sitokinler iki uçlu bozukluktaki inflamatuar durumu göstermek adına en fazla çalışılmış moleküller olmuştur. İnflamasyonun; iki uçlu bozukluğun dönemleriyle olan ilişkisi, tedavi öncesi-sonrası ve uzun dönem psikotrop tedavilerle değişimleri, hastalığın prognozuyla ve bilişsel fonksiyonlardaki kayıplarla ilişkisi, sitokinler üzerinden yapılan araştırmaların yanıt aradığı konular arasındadır. Sitokinlerin tek başına incelendiği çalışmalar büyük çoğunluğu oluşturmakla birlikte sınırlı birkaç çalışmada pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin dengesi incelenmiş ve iki uçlu bozuklukta sitokin değerlerinin artıp-azalmasından ziyade immün dengenin bozulup bozulmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı immün dengeyi, Th1/Th2 dengesi açısından değerlendirirken bir kısmı da immün dengeyi düzenleyen (immün-regülatuar) sitokinler (TGF-β1, IL-23, IL-17 vb.) üzerinden değerlendirmektedir. Sitokin gibi biyobelirteçlerin hastalığın değişik dönemlerindeki durumunun bakıldığı çalışmaların yanı sıra immün sistemdeki pro-inflamatuar, anti-inflamatuar ve regülatuar sitokin dengesinin değerlendirildiği çalışmaların, literatüre hastalığın etyolojisiyle ilgili farklı bir bakış açısı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaçların immün sistem ve inflamasyon üzerinde etkilerinin gösterilmesi ile iki uçlu bozukluğun etyolojisinde inflamasyonun rolü ile ilgili bulgular artmış ve tedavide inflamasyonun azaltılması için anti-inflamatuar tedavi eklenmesi fikri gündeme gelmiştir. Bu sebeple iki uçlu bozukluğun tedavisi ve prognozunda anti-inflamatuar ekleme tedavilerinin etkisi olup olmadığı incelenmiş ancak henüz bu tedavilerin klinikte kullanımı açısından nitelik ve nicelik olarak yeterli veri elde edilememiştir.

Çalışmaların artmasıyla birlikte iki uçlu bozukluk ve inflamasyon ilişkisiyle ilgili yanıt arayan sorular da artmaktadır. İmmün belirteç değişimlerinin hastalığın sebebi mi sonucu mu olduğu, immün belirteçlerin hastalığın gelişimini saptamada, progresyonunu ve tedaviye yanıtı öngörmede kullanılıp kullanılamayacağı, immün endofenotiplerin varlığı ve tedavi ve prognozu öngörmede kullanılabilirliği, hastalıktaki bilişsel bozulmanın inflamatuar süreçlerle ilişkisi, anti-inflamatuar tedavilerin hastalıkta kullanım yeri gibi daha birçok sorunun yanıtlanabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar:

1. Muldoon LL, Alvarez JI, Begley DJ, Boado RJ, Del Zoppo GJ, Doolittle ND, et al. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2013;33(1):13-21. [CrossRef]
2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature. 2015;523(7560):337-41. [CrossRef]

3. Chen G, Reichlin S. Clearance of [125I]-tumor necrosis factor-alpha from the brain into the blood after intracerebroventricular injection in rats. Neuroimmunomodulation. 1998;5(5):261-9. [CrossRef]

4. Gimsa U, Mitchison NA, Brunner-Weinzierl MC. Immune privilege as an intrinsic CNS property: astrocytes protect the CNS against T-cell-mediated neuroinflammation. Mediators Inflamm. 2013;2013:320519. [CrossRef]

5. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduin J, Klein HC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. J Leukoc Biol. 2012;92(5):959-75. [CrossRef]

6. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. Bipolar Disord. 2010;12(6):638-46. [CrossRef]

7. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. Mol Psychiatry. 2010;15(4):384-92. [CrossRef]

8. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1ß in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 2011;36(2):114-8. [CrossRef]

9. Acharjee S, Branton WG, Vivithanaporn P, Maingat F, Paul AM, Dickie P, et al. HIV-1 Nef expression in microglia disrupts dopaminergic and immune functions with associated mania-like behaviors. Brain Behav Immun. 2014;40:74-84. [CrossRef]

10. 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]

11. Çakır U, Tuman TC, Yıldırım O. Increased neutrophil/lymphoctye ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. Psychiatr Danub. 2015;27(2):180-4.

12. Kalelioglu T, Tasdemir A, Genc A, Genc ES, Ozver I, Yesilbas D, et al. Complete blood count, kidney, liver function tests and other biochemical parameters in patients whom were under lithium monotherapy treatment. Journal of Mood Disorders (JMOOD). 2012;2(3):1. [CrossRef]

13. Cassidy F, Wilson WH, Carroll BJ. Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states: evidence for immune activation. Acta Psychiatr Scand. 2002;105(1):60-4. [CrossRef]

14. Chrysanthou-Piterou M, Havaki S, Alevizos V, Papadimitriou GN, Issidorides MR. Chromatin ultrastructural abnormalities in leukocytes, as peripheral markers of bipolar patients. Ultrastruct Pathol. 2009;33(5):197-208. [CrossRef]

15. Banks WA. The Blood-Brain Barrier in Psychoneuroimmunology. Neurol Clin. 2006;24(3):413-9. [CrossRef]

16. Mitchell RHB, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014;53(3):274-96. [CrossRef]

17. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2014;68(1):21-36. [CrossRef]

18. Sözeri-Varma G. Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder. Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry. 2014;6(1):1-9. [CrossRef]

19. 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(2):139-43. [CrossRef]

20. 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]

21. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. J Affect Disord. 2010;126(3):458-62. [CrossRef]

22. Drexhage RC, Hoogenboezem TH, Versnel MA, Berghout A, Nolen WA, Drexhage HA. The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. Brain Behav Immun. 2011;25(6):1206-13. [CrossRef]

23. Panizzutti B, Gubert C, Schuh AL, Ferrari P, Bristot G, Fries GR, et al. Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? J Affect Disord. 2015;182:64-9. [CrossRef]

24. Chou Y-H, Hsieh W-C, Chen L-C, Lirng J-F, Wang S-J. Association between the serotonin transporter and cytokines: Implications for the pathophysiology of bipolar disorder. J Affect Disord. 2016;191:29-35. [CrossRef]

25. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhães PV da S, Huguet RB, de Souza LP, et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2012;46(3):389-93. [CrossRef]

26. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. J Affect Disord. 2012;137(1-3):151-5. [CrossRef]

27. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. Neuropsychobiology. 2012;66(3):193-8. [CrossRef]

28. Fiedorowicz JG, Prossin AR, Johnson CP, Christensen GE, Magnotta VA, Wemmie JA. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder. J Affect Disord. 2015;187:172-8. [CrossRef]

29. 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]

30. Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. Brain Behav Immun. 2009;23(8):1079-82. [CrossRef]

31. Valvassori SS, Tonin PT, Varela RB, Carvalho AF, Mariot E, Amboni RT, et al. Lithium modulates the production of peripheral and cerebral cytokines in an animal model of mania induced by dextroamphetamine. Bipolar Disord. 2015;17(5):507-17. [CrossRef]

32. Tonin PT, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Mariot E, Varela RB, Teixeira AL, et al. Effects of ouabain on cytokine/chemokine levels in an animal model of mania. J Neuroimmunol. 2014;276(1-2):236-9. [CrossRef]

33. 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]

34. 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]

35. 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]

36. Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, et al. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. Biol Psychiatry. 1999;45(8):989-94. [CrossRef]

37. 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]

38. Su KP, Leu SJC, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SYM. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission. J Affect Disord. 2002;71(1-3):205-9. [CrossRef]

39. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, 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]

40. Mota R, Gazal M, Acosta BA, de Leon PB, Jansen K, Pinheiro RT, et al. Interleukin-1ß is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2013;47(12):2011-4. [CrossRef]

41. Monfrim X, Gazal M, De Leon PB, Quevedo L, Souza LD, Jansen K, et al. Immune dysfunction in bipolar disorder and suicide risk: is there an association between peripheral corticotropin-releasing hormone and interleukin-1ß? Bipolar Disord. 2014;16(7):741-7. [CrossRef]

42. Guloksuz S, Altinbas K, Aktas Cetin E, Kenis G, Bilgic Gazioglu S, Deniz G, et al. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. J Affect Disord. 2012;143(1-3):148-52. [CrossRef]

43. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. J Psychiatr Res. 2013;47(11):1751-9. [CrossRef]

44. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. Brain Res. 2000;857(1-2):246-51. [CrossRef]

45. 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]

46. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. J Affect Disord. 2007;104(1-3):91-5. [CrossRef]

47. Li H, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan C, et al. IL-23 and TGF-ß1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. J Affect Disord. 2015;174:361-6. [CrossRef]

48. Avramopoulos D, Pearce BD, McGrath J, Wolyniec P, Wang R, Eckart N, et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: a genome wide study for interactions with genetic variation. PLoS One. 2015;10(3):e0116696. [CrossRef]

49. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. Br J Psychiatry. 2016;208(2):138-45. [CrossRef]

50. Chung K-H, Huang S-H, Wu J-Y, Chen P-H, Hsu J-L, Tsai S-Y. The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder. Neuropsychobiology. 2013;68(3):168-73. [CrossRef]

51. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. J Affect Disord. 2013;150(2):456-9. [CrossRef]

52. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, da Silveira LE, Gonçalves CA, et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2008;258(5):300-4. [CrossRef]

53. De Berardis D, Conti CM, Campanella D, Carano A, Scali M, Valchera A, et al. Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21(2):319-24. [CrossRef]

54. Huang T-L, Lin F-C. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(2):370-2. [CrossRef]

55. 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]

56. Bai Y-M, Su T-P, Tsai S-J, Wen-Fei C, Li C-T, 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]

57. 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]

58. Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. Hum Psychopharmacol. 2002;17(4):175-9. [CrossRef]

59. Chiarani F, Tramontina JF, Ceresér KM, Kunz M, Paim L, Vargas CR, et al. Homocysteine and other markers of cardiovascular risk during a manic episode in patients with bipolar disorder. Rev Bras Psiquiatr (São Paulo, Brazil). 1999;35(2):157-60. [CrossRef]

60. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. Psychiatry Res. 1997;66(1):1-11. [CrossRef]

61. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Hum Psychopharmacol. 2008;23(2):87-94. [CrossRef]

62. Kargar M, Yousefi A, Mojtahedzadeh M, Akhondzadeh S, Artounian V, Abdollahi A, et al. Effects of celecoxib on inflammatory markers in bipolar patients undergoing electroconvulsive therapy: a placebo-controlled, double-blind, randomised study. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13880. [CrossRef]

63. Stolk P, Souverein PC, Wilting I, Leufkens HGM, Klein DF, Rapoport SI, et al. Is aspirin useful in patients on lithium? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010;82(1):9-14. [CrossRef]

64. 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. [CrossRef]

65. Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S, et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. Bipolar Disord. 2009;11(7):726-34. [CrossRef]