



### Araştırma/Research

## İnflamatuar Biyobelirteçler Açısından Bipolar Bozukluk Tip 1 Tanılı Hastaların Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Murat Eren Özen<sup>1</sup>, Mehmet Hamdi Örum<sup>2</sup>, Mehmet Bertan Yılmaz<sup>3</sup>, Aysun Kalenderoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Özel Adana Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Adana, Türkiye,

<sup>2</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bipolar Bozukluk (BB) Tip 1'in çeşitli epizotlarında inflamatuvar değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler bozukluğun periferik belirtileri olarak değerlendirilebilir. Biz bu çalışmada, manik, depresif ve ötimik dönemdeki BB hastalarını kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile inflamatuvar biyobelirteçler açısından karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** İnterlökinler (IL) ve tümör nekrozis faktör (TNF) değerleri 78 sağlıklı kontrol ve 108 BB tanılı hastada enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) vasıtasıyla ölçüldü ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Mani alt grubunda, depresyon veya ötimi alt gruplarına göre daha fazla psikiyatrik yatış oranı görülmüştür ( $p=0.041$ ). Periferik biyobelirteçlerin (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 ve TNF $\alpha$ ) kan değerlerini karşılaştırıldığında BB (mani, depresyon ve ötimi)'nin 3 alt grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuçlar:** IL ve TNF seviyeleri açısından BB ve kontrol grubu arasında ve BB alt grupları arasında farklılık yoktu. Örneklem sayısının artırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İnterlökin, tümör nekrozis faktör, bipolar bozukluk, inflamasyon, biyobelirteç

#### Yazışmadan Sorumlu Yazar

Mehmet Hamdi ÖRÜM  
Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Psikiyatri Adıyaman, Türkiye.  
Tel : +90 416 216 10 15  
Email: [mhorum@hotmail.com](mailto:mhorum@hotmail.com)

Doi: 10.30569.adiyamansaglik.481915

Geliş Tarihi: 12.11.2018

Kabul Tarihi: 13.03.2019

## Comparison of Bipolar Disorder Patients with Healthy Controls in terms of Inflammatory Biomarkers

### Abstract

**Aim:** Inflammatory changes occur in various episodes of Bipolar Disorder (BD) Type 1. These changes can be considered as peripheral symptoms of the disorder. In this study, we aimed to compare the BD patients in the manic, depressive and euthymic period with respect to healthy control group and inflammatory biomarkers.

**Method:** Interleukins (IL) and tumor necrosis factor (TNF) values were measured by means of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 78 healthy controls and 108 patients with BB and were statistically compared.

**Results:** In the subgroup of mania, the rate of psychiatric hospitalization was higher compared to the subgroups of depression or subgroup ( $p=0.041$ ). When the blood values of peripheral biomarkers (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 and TNF $\alpha$ ) were compared, there was no statistically significant difference between the three subgroups of BD (mania, depression and euthymic) and healthy control group ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** There was no significant difference between the control group and the BD subgroups in terms of IL and TNF levels. Further studies are needed to clarify the issue.

**Keywords:** Interleukin, tumor necrosis factor, bipolar disorder, inflammation, biomarker

## GİRİŞ

Bipolar Bozukluk (BB), hastanın fonksiyonel açıdan önemli derecede bozulmasına neden olan ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilediği tahmin edilen kronik ruhsal bir bozukluktur. Ayrıca, yüksek morbidite, intihar ve diğer tıbbi komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir (1, 2). Çok sayıda kanıt, BB'nin merkezi sinir sistemi içinde ve ötesinde ortaya çıkan yaygın biyokimyasal değişiklikler nedeniyle ile sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir (3). BB için nörobiyolojik arka plan ile ilgili mevcut hipotezler, hem hücresel enerji regülasyonunda, hem de immün sistemde, nörotrofik faktörlerin epigenetik değişikliklerle birlikte, bozukluğun patofizyolojisinde çekirdek elementler olarak ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4). Bu bileşenlerin, epigenetik değişikliklerle birlikte, bipolar bozuklukta gözlenen nöroprogresif değişikliklerin merkezi olduğu ileri sürülmüştür (1, 3).

BB ile bağıklık sistemi bozuklukları ve inflamasyonlarının ilişkisine işaret edilen bilgiler literatürde bulunmaktadır (5). Daha spesifik olarak, in vitro çalışmalarda immün sistem anormallikleri gösterilmiştir (6) ve hem de inflamasyonun periferik belirteçlerinin değişimlerini

---

gösteren klinik çalışmalarda (7, 8) ve inflamasyonla ilişkili genetik değişiklikler (9) gösterilmiştir. Ek olarak, klinik öncesi çalışmalar, duygudurum düzenleyicilerin olası anti-inflamatuar özelliklerini göstermiştir (10).

Sitokinler, hem doğuştan gelen hem de adaptif immünolojik yanıtta düzenleyici bir etki uygulayarak, inflamasyondaki anahtar sinyal molekülleridir. Bağışıklık hücrelerinin yanı sıra immün olmayan hücreler tarafından üretilir ve etkilerini bağışıklık sisteminin ötesine taşırlar. Sitokinler, sitokinlerin immünolojik etkisini modüle edebilen spesifik hücresel reseptörlere veya çözünür reseptörlere bağlanır. İmmün yanıt, sitokin reseptör antagonistleri tarafından sitokin reseptörlerine de bağlanır. Önemli olarak, sitokinlerin metabolizmadaki rolü, inflammatuar sistemin ötesine uzanır, ayrıca nörotransmitter metabolizmasına, nörojenez ve nöroendokrin sisteme de etki eder (9-15). İnflamatuar faktörlerin duygudurum bozuklukları ve hastalık aktiviteleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (16). Unipolar depresyonda, hastalarda yükselen inflammatuar belirteçlerin başarılı tedaviden sonra normaleştiği gösterilmiştir (17) ve bazı sitokinlerin şizofreninin akut alevlenmeleri için belirteç olabileceği belirtilmiştir (18). BB'nin bireysel klinik çalışmalarında duygudurum ile ilişkili inflammatuar sistem değişiklikleri gösterilmiş olmakla birlikte, temel olarak manik ve depresif ataklar sırasında yükselmiş pro-inflamatuar belirteç seviyeleri ortaya çıkmış, sonuçlar tutarsız olmuştur ve farklı sitokin düzeyleri ile duygudurum evresi arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (19). Birlikte ele alındığında mevcut kanıtlar, bipolar bozukluğun altında yatan temel patolojik süreçlerin ve duygudurum epizodlarından kaynaklanan olası zararlı etkilerin, hastalık aktivitesi ve afektif durumlar arasındaki değişimlerle yakından ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (19). Bir ilişkinin varlığı hakkında çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışma, BB'nin değişik evrelerinde (mani, depresyon, ötimi) olan BB tip 1 tanılı hastalarda periferik inflamasyon faktörlerinin (interlökin (IL)-2, IL-4, IL-8, IL-10 ve tümör nekrozis faktör (TNF) $\alpha$ ) düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak aralarındaki farklılıkları değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## YÖNTEM

Çalışma gözlemsel, kesitsel bir çalışma deseninde 2018 yılının Temmuz ve Ekim ayları arasında gerçekleştirildi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Her hastadan (veya yakınından) gerekli imzalı aydınlatılmış onam belgesi alındı (Toplantı Sayısı: 78, Karar No: 82, 01.06.2018). Çalışmaya toplam 108 BB hastası dahil edildi,

39 hasta ise yakınlarının kabul etmemesi üzerine çalışmaya alınmadı. Hastalar laboratuvar örneklerinin alındıkları afektif döneme (manik, depresif, ötimik) göre 3 gruba ayrıldı. Çalışmanın kontrol grubu (n=78), hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş gönüllü hastane personelinden oluşturuldu ve çalışmada yer aldıklarına dair gerekli imzalı onam belgesi alındı. Çalışmaya 18 yaşından büyük ve BB tanısı olan hastalar dahil edildi. BB bozukluğu olan hastalar mani, depresif ve ötimik olarak 3'e ayrıldı. Mani ve depresyon tanıları Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Versiyon (DSM-5)'in manik veya majör depresif atak tanısı kriterlerine göre tanımlandı. Ötimi ise, DSM-5'in manik, depresif, karma veya hipomanik atak tanısı kriterlerine uymayan durum olarak tanımlandı (20). Her iki çalışma grubunun (BB ve kontrol) dışlama kriterleri ise nörolojik hastalıklar, epilepsi, elektrokonvülf tedavi öyküsü, BB dışında diğer herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olanlar, çalışmada çalışılan biyobelirteçleri etkileyebilecek inflamatuvar hastalıklar ile enfeksiyon hastalıkları ve alkol/psikoaktif madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olarak kabul edildi.

Sosyodemografik form ile yaş, cinsiyet, eğitim, hastalık süresi gibi değişkenler elde edildi. BB tanısı, DSM-5'nin kriterlerine göre yapılandırılmış SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-5) ile konuldu. Hastaların ötimik evrede olup olmadıklarını değerlendirmek üzere Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ <7) ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ <6) kullanıldı (21, 22). Her ikisi de Türkçe uyarlanmıştır. Ayaktan BB tanısı ile takip edilen ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan hastalar Özel Adana Hastanesi psikiyatri polikliniğinde muayene edildi. Hasta ve yakınlarına çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra hangi dönemde olduklarını tespit etmek üzere SCID-I uygulandı. Her hasta HDDÖ ve YMDÖ ile değerlendirildi. Çalışmaya katılanlardan veya yakınlarından bilgilendirilmiş onam alındı. Onam alınan hasta ve sağlıklı bireylerin her birinden, tanı konulduğu gün 20 ml venöz periferik kan örneği alındı. Alınan kan örneklerine laboratuvarında 3000 rpm'de santrüj işlemi uygulandı ve plazma örnekleri elde edildi. Serumdaki IL ve TNF $\alpha$  düzeyleri ELISA tekniği ile kullanılan kit (Milliplex Human Cytokines Immunoassay Kit) için anlatılan teknik yöntem izlenerek elde edildi. Ölçülen IL ve TNF $\alpha$  düzeyleri ile BB hastalık dönemleri, sosyodemografik veriler ışığında analizlere tabi tutuldu, sağlıklı kontrollerden elde edilen değerlerle kıyaslandı.

İstatistiksel analiz için sosyodemografik değişkenler yaş, cinsiyet ve aşağıdaki klinik değişkenler dahil edilmiştir: mani ve depresyon skorları, ileri yaş, yatış sayısı ve depresif ve manik dönem sayısı. Değişkenlerin betimleyici analizi için, mutlak frekanslar, nispi frekanslar

ve medyan, üst çeyrek ve alt çeyrek gibi özet göstergeler kullanılmıştır. Normallik kriteri, Shapiro-Wilk testi ve varyansların homojenliğinin Levene testi ile ölçülmesi ile oluşturulmuş ve bunlara dayanarak, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri grup farkları için uygulanmıştır İstatistiksel olarak anlamlılık için değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Veriler SPSS 22.0 paketi kullanıldı.

## BULGULAR

BB tip 1 bozukluğu olan hastalar (mani, depresyon, ötimi alt grupları) ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ( $p=0.040$ ) ve eğitim durumu ( $p=0.002$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (BB ve kontrol grubu olan hasta grubu arasında ve hasta alt grupları ve kontrol grubu arasında). Kontrol grubunda yaş daha düşüktü ve eğitim düzeyi daha yüksek bulundu; en düşük eğitim düzeyi mani alt grubunda gözlemlendi. Beklendiği gibi, HDDÖ ve YMDÖ skorları karşılaştırıldığında, hasta alt grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (her ikisi için  $p=0.001$ ). Hastalık başlangıç yaşı ( $p=0.862$ ), hastalık süresi ( $p=0.389$ ) ve hastaneye ilk yatış yaşı ( $p=0.092$ ) gibi klinik değişkenler ile ilgili olarak BB alt grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi. Mani alt grubunda, depresyon veya ötimi alt gruplarına göre daha fazla psikiyatrik yatış oranı görülmüştür ( $p=0.047$ ).

**Tablo 1. Gruplara Göre Sosyodemografik ve Klinik Özellikler**

Değişkenler	Kontrol (n=78)	Depresif Dönem (n=37)	Ötimik Dönem (n=38)	Manik Dönem (n=33)	p değeri
Yaş (yıl)	28.12 ± 11.82	43.01 ± 16.18	36.42 ± 15.96	42.78 ± 16.02	0.040*
Eğitim Düzeyi	14.15 ± 4.42	8.88 ± 3.99	13.44 ± 4.02	3.39 ± 2.55	0.002*
HDDÖ	-	14.23 ± 5.56	1.17 ± 0.99	0.50 ± 0.44	0.001*
YMDÖ	-	-	-	15.50 ± 8.46	0.001*
1. Depresif	-	3.42 ± 1.17	2.78 ± 1.03	2.19 ± 0.98	0.001*
2. Manik	-	2.22 ± 1.02	3.39 ± 1.25	4.45 ± 1.16	0.082
3. Karışık	-	-	-	-	0.356
BB İlk Epizot Yaşı	-	28.18 ± 9.65	28.01 ± 8.74	29.11 ± 11.01	0.862
BB Hastalık Süresi	-	16.87 ± 6.24	9.82 ± 5.84	14.14 ± 5.02	0.389
Yatış Sayısı	-	2.27 ± 1.12	1.58 ± 0.86	4.89 ± 1.54	0.041
İlk Yatış (yıl)	-	23.55 ± 10.11	22.01 ± 12.18	26.01 ± 14.08	0.092

\* $p < 0.05$ , BB: Bipolar Bozukluk; HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Periferik biyobelirteçlerin (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 ve TNF $\alpha$ ) kan değerleri karşılaştırıldığında BB (mani, depresyon ve ötimi)'nin 3 alt grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Depresyon grubundaki hastalarda IL-2 serum konsantrasyonunda azalma ve IL-4'te artış eğilimi gözlenirken; mani, ötimi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Bipolar Bozukluk Alt Grupları (Depresyon, Mani, Ötimi) ve Kontrol Grubu Arasındaki Biyobelirteç Serum Konsantrasyonları Kıyaslaması**

	Kontrol (n=78)	Depresif Dönem (n=37)	Ötimik Dönem (n=38)	Manik Dönem (n=33)	p
<b>IL-10</b>	1.43 $\pm$ 0.78	1.16 $\pm$ 0.68	0.44 $\pm$ 0.22	1.12 $\pm$ 0.28	0.507
<b>IL-2</b>	0.32 $\pm$ 0.10	0.08 $\pm$ 0.01	0.23 $\pm$ 0.09	0.13 $\pm$ 0.02	0.312
<b>IL4</b>	4.28 $\pm$ 2.17	6.3 $\pm$ 3.03	4.33 $\pm$ 1.99	3.20 $\pm$ 1.57	0.964
<b>IL-8</b>	0.89 $\pm$ 0.03	0.99 $\pm$ 0.05	0.45 $\pm$ 0.01	0.33 $\pm$ 0.01	0.483
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	1.23 $\pm$ 0.89	1.46 $\pm$ 0.87	1.56 $\pm$ 0.78	1.95 $\pm$ 0.93	0.660

\* $p<0.05$ , IL: İnterlökin; TNF: Tümör Nekrozis Faktör

Tüm BB hastaları ile kontrol grubunun periferik biyobelirteç (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 ve TNF) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. BB grubuna göre, kontrol grubunda daha yüksek IL-10 seviyeleri gözlenmiş ise de istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 3**).

**Tablo 3. Bipolar Bozukluk Hastaları ve Kontrol Grubu Arasındaki Biyobelirteç Konsantrasyon Kıyaslaması**

	Kontrol (n=78)	BB (n=108)	p
<b>IL-10</b>	1.43 $\pm$ 0.78	0.98 $\pm$ 0.44	0.225
<b>IL-2</b>	0.32 $\pm$ 0.10	0.16 $\pm$ 0.09	0.219
<b>IL-4</b>	4.28 $\pm$ 2.17	5.46 $\pm$ 2.89	0.789
<b>IL-8</b>	0.89 $\pm$ 0.03	1.01 $\pm$ 0.36	0.812
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	1.23 $\pm$ 0.89	1.58 $\pm$ 1.03	0.442

\* $p<0.05$ , IL: İnterlökin; TNF: Tümör Nekrozis Faktör

## TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen periferik biyobelirteçler değerlendirildiğinde (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 ve TNF $\alpha$ ) BB hasta alt grupları (mani, depresyon ve ötimik) ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Literatüre göre, birçok nörotransmitter sistemi ve bağışıklık sistemi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde BB tanılı hastalarda değişikliklerin bulunduğu bildirilmektedir (19). Bazı yazarlar nörodejeneratif bir süreç olasılığı ile bağışıklık sistemi,

oksidatif stres, inflamasyon ve nörotrofinlerin afektif dönemler sırasında dâhil olabileceğini öne sürmektedirler. BB hastalarında periferik ve serebral inflamasyona dair kanıtlar bulunmaktadır (23). İnflamatuar sürecin belirli bileşenleri klinik duruma bağlı gibi görünmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada IL-6 ile BB ileri evresi arasında bir ilişki bulunmuştur ve TNF'nin hastalık sırasında arttığı bildirilmiştir (24). Birçok çalışma, depresif dönemlerde (TNF, IL-6) ve manik dönemlerde (IL-4, IL-2) belirli belirteçlerin daha yüksek bir prevalansı bulmuştur (25, 26). Diğer çalışmalar, manik dönemlerde IL-6 ve TNF'nin yükseldiğini göstermektedir, bu da farklı yazarların bildirdiği sonuçlarda hala tutarsızlıklar olduğunu göstermektedir (23, 27). Diğer bazı çalışmalarda da gözlemlendiği gibi, biyobelirteç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen, depresif dönemdeki hastalarda IL-2 düzeyinde düşme ve IL-4'te artış eğilimi ve kontrol grubunda, BB hasta grubuna göre daha yüksek IL-10 değerleri olduğunu belirtmek önemlidir. Her ne kadar bu eğilimler istatistiksel olarak önemli farklılıklar göstermese de, bunların tanımları araştırma sorusunu daha geniş epidemiyolojik örneklere genişletme olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Yazarlar, alt gruplar arasında önemli farklılıkları ortaya çıkarabilecek örneklem büyüklüğünün çalışmanın istatistiksel olarak anlamsızlığını açıklayabilecek önemli bir sınırlama olduğunu kabul etmektedirler (28).

Çalışmanın olası diğer sınırlaması, biyobelirteçlerin, bir duygudurum evresi anında elde edilmesidir. Bu nedenle, biyobelirteç ölçümleri sadece enine değil (bir duygudurum evresi ile sınırlı kalmadan), aynı zamanda uzunlamasına yapılmalıdır. Öyle ki, bir bireyin hem ötimi hem diğer duygudurum evrelerinin her birinde IL ve TNF farklılıkları gözlemlenebilir. Bu öneri, biyobelirteçlerin dinamik olduğu ve hastalığın evresi ile ilişkili olabileceği hipotezi ile tutarlıdır. Mani ve depresyon dönemlerindeki hastalar ölçeklerde orta dereceli bir puanlara sahipti. IL'lerde diğer çalışmalarda olduğu gibi hiçbir farklılık bulunmaması olasıdır, çünkü serum konsantrasyonları semptomların şiddeti veya süreleri ile ilişkili olabilir. Numunenin seçimi için dikkate alınan içleme ve dışlama kriterlerindeki zorluklara rağmen, bu çalışmada ölçülemeyen ve IL ve TNF'nin periferik konsantrasyonlarını etkileyebilecek birçok başka değişken vardır. Çalışmada, afektif atak başlangıcı ile kan örneğinin alınması arasındaki sürenin ölçülmediği unutulmamalıdır. Relapsın ilk günlerinde yüksek fizyolojik ve duygusal stres yükü, sirkadyen ritimdeki ilk değişiklikler ve motor aktivitedeki artış biyobelirteç düzeylerini, duygudurum atağı ortasında veya sonunda meydana gelenlerden farklı olabilir.

Sonuç olarak, BB hastaları ve kontrol gruplarının temel IL ve TNF'nin serum konsantrasyonlarını karşılaştırdığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Karşılaştırmayı hastaların içinde bulunduğu döneme (mani, depresif ve ötimi) göre yapılması durumunda da hiçbir fark bulunmadı. BB hastalarının depresyon döneminde IL-2 ve IL-4 ve mani döneminde IL-10 değerlerinde anlamlı olmayan bir eğilim gözlemlenmiştir. Bu nedenle, BB'ta inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisini ve bunun farmakolojik tedavilerle olası ilişkisini açıklığa kavuşturmak için (29) daha büyük hasta örneklemelerinde ve ideal olarak değişik duygudurum evrelerinde ve hatta aynı atağın farklı zamanlarında biyobelirteç ölçümlerinin yapılması gereklidir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** M.E.Ö.: Dizayn, koordinasyon, istatistiksel analiz, olgularla çalışmak; M.H.Ö.: Literatür tarama, makalenin yazımı, yazışma, revizyon, istatistiksel analiz; M.B.Y.: Sonuçları yorumlama, istatistiksel analiz, makale yazımı; A.K.: Literatür tarama, makalenin yazımı, son kontrol ve eleştirel bakış

#### KAYNAKLAR

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder. *Lancet* 2016;387(10027):1561-72.
2. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord* 2016;18(5):440-50.
3. Castaño-Ramírez OM, Sepúlveda-Arias JC, Duica K, et al. Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Rev Colomb Psiquiatr* 2018;47(2):119-28.
4. van den Amele S, Coppens V, Schuermans J, et al. Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 2017;84:143-50.



5. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, et al. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009;70(8):1078-90.
6. Knijff EM, Ruwhof C, de Wit HJ, et al. Monocyte-derived dendritic cells in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59(4):317-26.
7. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1366-71.
8. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, et al. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:243-5.
9. Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Padmos RC, et al. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(10):1369-81.
10. Rapaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry* 2001;50(3):217-24.
11. Parlakpınar H, Orum MH, Acet A. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and myocardial ischemia reperfusion (MI/R) injury. *Inonu University Journal of Health Sciences* 2012;1:10-5.
12. Parlakpınar H, Orum MH, Acet A. Aminoguanidine and cardiovascular system. *Inonu University Journal of Health Sciences* 2012;2:9-14.
13. Parlakpınar H, Orum MH, Sagir M. Pathophysiology of myocardial ischemia reperfusion injury: A review. *Medicine Science* 2013;2(4):935-54.
14. Parlakpınar H, Orum MH. The antioxidant effect of melatonin on myocardial ischemia reperfusion injury in experimental studies. *Medicine Science* 2014;3(4):1766-80.
15. Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as parameters to indicate the severity of suicide attempt, *J Immunoassay Immunochem* 2018;39(6):647-59.
16. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry* 2010;15:784-6.
17. Uher R, Tansey KE, Dew T, et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry* 2014;171(12):1278-86.
18. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70(7):663-71.
19. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK MR. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1078-90.
20. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.
21. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001;42(2):161-5.

- 
22. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F. ve ark. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13(2):107-14.
  23. Kauer-Sant’Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:447-58.
  24. Grande I, Magalhães PV, Chendo I, et al. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:437-44.
  25. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, et al. The concept of staging in bipolar disorder: The role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatr* 2009;21:272-4.
  26. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 2013;74:15-25.
  27. Kim YK, Jung HG, Myint AM, et al. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;104:91-5.
  28. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, 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.
  29. Li H, Hong W, Zhang C, et al. IL-23 and TGF-1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord* 2015;174:361-6.