

Bipolar Manide Enflamasyon Belirteci Olarak High Mobility Grup 1 Protein

High Mobility Group Box 1 Levels as an Inflammatory Mediator in Bipolar Mania

Aysu KARA¹, Özlem Devrim BALABAN¹, Bilge ÇINAR¹, Seda TANRIVERDİ OLUĞ¹, Cenk KILIÇ¹,
Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU¹

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: High mobility group box 1 (HMGB1) proteini, nöroenflamasyon süreçleri ile ilişkili önemli görevleri bulunan hasar ilişkili moleküler patern grubu ailesinin bir üyesidir. Son yıllarda bipolar bozukluğun etiopatogenezinde enflamasyonun rolü üzerine odaklanan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada bipolar bozukluk manik dönemde olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum HMGB1 düzeyleri ve diğer bazı enflamatuvar belirteçlerin (ör. C-reaktif protein (CRP), nötrofil vs.) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Tek merkezli, gözlemsel, vaka-kontrol çalışması dizayn edildi. Çalışmada bipolar bozukluk manik dönem tanısı alan 35 hasta ve 35 sağlıklı kontrol değerlendirildi. Hastalık şiddetini belirlemek için Young-Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) kullanıldı. Hasta grubunda enflamasyon belirteçleri (HMGB1, CRP, beyaz kan hücresi sayımı vs.) hastane yatışının ilk üç ve son günlerinde değerlendirmeye alınırken, sağlıklı kontrol grubunda ise sadece bir kere ölçüm yapıldı. Enflamasyon

belirteçleri gruplar arasında (hasta-kontrol) ve grup içinde (tedavi öncesi ve sonrası) karşılaştırıldı.

Bulgular: Bipolar bozukluk manik dönem hastalarının serum HMGB1 düzeyleri ile sağlıklı kontrollerin serum düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p < 0,05$). Hastaların CRP düzeyleri sağlıklı kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$) ve bu farklılık tedavi sonrası ölçümlerde de devam etti ($p = 0,007$). Ayrıca CRP düzeyleri ve tedavide kullanılan ilaç dozları arasında pozitif yönde ilişki olduğu görüldü ($r = 0,382$; $p = 0,024$).

Sonuç: HMGB1 düzeyleri hasta ve sağlıklı kontroller arasında bir farklılık göstermedi. Ancak hastalarda görülen yüksek CRP düzeyleri, bipolar bozukluğun etiopatogenezinde rolü olduğu düşünülen düşük düzey enflamasyon hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, CRP, HMGB1, enflamasyon, mani

ABSTRACT

Introduction: High mobility group box 1 protein (HMGB1) is a member of the molecular family known as damage-associated molecular patterns, which is implicated to have a role in neuroinflammation processes. In recent years, a growing number of studies have focused on the role of inflammation in Bipolar Disorder (BD). This study aimed to investigate the serum levels of HMGB1 and other inflammatory markers in patients with bipolar manic episodes compared to those in healthy controls (HC).

Methods: A single-center, observational, case-control study was conducted. Thirty-five patients with BD in manic episodes and 35 HC were assessed. Young Mania Rating Scale (YMRS) was used to assess the symptom severity of the patient group. While inflammatory markers (such as HMGB1, C-reactive protein (CRP) and white blood cell count) were assessed at the first three and the last day of hospitalization in the patient group, they were evaluated once in HC. Levels of inflammatory

markers were compared between (patient-HC) and within groups (before-after treatment).

Results: No difference was observed in serum HMGB1 levels of bipolar patients with manic episodes compared to the HC ($p > 0,05$). C-reactive protein levels of manic patients were higher than HC ($p < 0,001$), and the difference persisted even after treatment ($p = 0,007$). In addition, there was a significant positive correlation between CRP levels and antipsychotic drug dosage ($r = 0,382$, $p = 0,024$).

Conclusion: There were no differences in HMGB1 levels between bipolar patients with acute manic episode and HC. However, higher CRP levels in bipolar patients support the low-grade inflammation hypothesis in the etiology of BD.

Keywords: Bipolar disorder, CRP, HMGB1, Inflammation, Mania

Cite this article as: Kara A, Balaban ÖD, Çınar B, Tanrıverdi Oluğ S, Kılıç C, Karamustafalıoğlu N. Bipolar Manide Enflamasyon Belirteci Olarak High Mobility Grup 1 Protein. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:160–166.

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), nüfusun %2,5'ini etkileyen ve genellikle tekrarlayan duyu durum atakları ile seyreden ciddi bir psikiyatrik bozukluktur (1). Kronik hastalıklar ve özellikle otoimmün tiroidit, sistemik lupus eritematosus ve multipl skleroz gibi otoimmün sistem hastalıkları, BB hastalarında genel nüfusa göre daha yaygın görülmektedir (2). Bipolar

bozukluk ve hastalığa eşlik eden tıbbi durumlar, kişinin işlevselliğini bozup yaşam kalitesini azaltarak yeti yitimine en çok yol açan hastalıklardan biri haline gelmiştir (3). 1980'lerde ortaya atılan bir hipotez, otoimmün hastalıklarda olduğu gibi bipolar bozuklukta da immün aktivite alevlenmelerinin atakları tetikleyebileceğini öne sürmüştür. Ayrıca

Öne Çıkan Noktalar

- Bipolar hasta grubundaki yüksek CRP seviyeleri enflamasyon hipotezini destekler.
- HMGB1, akut mani dönemi için iyi bir belirteç değildir.
- Yüksek CRP düzeyi ile günlük kullanılan antipsikotik dozajı ilişkilidir.
- NLR ve PLR düzeyleri manik dönem tedavi sürecinde artış gösterir.

lityumun potansiyel bir immün modülatör olduğu öne sürülmüştür (4). O zamandan bu yana birçok araştırmacı BB ile immün fonksiyon bozukluğu arasındaki etkileşimi araştırmıştır. Son yıllarda BB'de immünolojik değişiklikleri gösteren önemli kanıtlar vardır. Bu nedenle BB sadece beyinle ilgili bir hastalık olmaktan daha çok multisistemik bir hastalık olarak değerlendirilebilir (3). BB'de enflamasyon hipotezine ilişkin artan kanıtlara rağmen spesifik bir enflamatuvar belirteç hâlâ bulunamamıştır. Nötrofil ve lenfosit sayıları ve oranları, sitokinler ve C-reaktif protein (CRP), BB'de enflamasyon hipotezini desteklemek için en çok araştırılan belirteçlerdendir. Meta-analizler BB'de CRP düzeylerinin arttığını tutarlı bir şekilde göstermiştir (5). Ancak CRP düzeyleri ile semptom şiddeti, yaş ve hastalık süresi arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır.

High mobility group box 1 proteini (HMGB1), yüksek elektroforez hareketliliği gösteren ve histon yapısında olmayan bir proteindir (6). Hücre çekirdeğindeki kromatin yapısını, gen ifadesini ve DNA onarımını düzenleyen bir DNA şaperonu olarak işlev görür. Aynı zamanda hasar durumunda hücre dışına salınan ve enflamatuvar olayları başlatan proenflamatuvar bir molekül olarak görev yapar (7). Bağışıklık sistemini uyaran, enflamatuvar yanıtı başlatan ve rejenerasyon sürecini tetikleyen, hasarla ilişkili moleküler patern (Damage associated molecular patterns-DAMP) olarak bilinen moleküler ailenin bir üyesidir (8). Bazı patolojilerde HGMB1 ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki gösterilmiştir (9). Ayrıca HMGB1, CRP'den daha duyarlı bir biyobelirteç olarak tanımlanmaktadır (10). Kronik romatizmal hastalıklar, diyabet, koroner sendrom, beyin hasarı gibi birçok otoimmün ve enflamatuvar hastalıkta HMGB1 düzeyleri yüksek saptanmıştır (11-13). Ayrıca Parkinson Hastalığı ve Alzheimer Hastalığında görülen hafıza bozuklukları gibi nöroenflamasyon ve nörodejenerasyon süreçlerinde de rolü olduğu öne sürülmektedir (13-15). Sepsisten iyileşen kişilerde görülen kalıcı bilişsel hasarın artan HMGB1 düzeyleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (16).

Son yıllarda, HGMB1 seviyeleri psikiyatrik bozukluklarda araştırılmıştır. Ancak bu alandaki çalışmalar nispeten yeni ve sınırlı sayıdadır. Emanuel ve ark. HMGB1 düzeyinin otizm spektrum bozukluğunda sağlıklı kontrollere (SK) göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (17). 2015 yılında Wu ve ark. HMGB1'in depresyon gelişimindeki rolünü incelemiştir (18). HMGB1'in merkezi sinir sisteminde aktif olarak salgılandığı ve HMGB1'in lipopolisakkarid tarafından tetiklenen depresyon modelinde rol oynadığı sonucuna varmışlardır (18). Alkol bağımlılığı (19), otizm (12,17), anoreksiya nervoza (20), majör depresyon (21,22) ve şizofreni (23-25) hastalarında HMGB1 düzeylerinin arttığını gösteren az sayıda çalışma vardır. Bir pilot çalışmada ötimik BB hastalarında plazma HMGB1 düzeyi incelenmiş ve hastalarda HMGB1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (10). Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde, BB manik dönem hastalarında HMGB1 düzeyini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmayla, hastaneye manik atak nedeni ile yatışı yapılan hastalarda HMGB1 düzeylerini araştırmayı ve bu düzeyleri SK ile karşılaştırmayı amaçladık. Hipotezimiz; I) Serum HMGB1, CRP, NLR (nötrofil-lenfosit oranı) ve PLR (platelet-lenfosit oranı)

düzeylerinin hastalarda SK'ye göre yüksek olduğu, II) Hastaların serum HMGB1 ve CRP düzeylerinin tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azaldığı, III) Serum HMGB1 ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu, IV) Hastalığın şiddeti ile serum HMGB1 ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu şeklindedir.

YÖNTEM

Tek merkezli, gözlemsel, vaka kontrol çalışması tasarlandı.

Araştırmamızın etik kurul onayı İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/490 protokol kodu ile 16.11.2020 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmadaki katılımcıların hepsinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Örneklem

Veriler Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskıya (DSM-5'e) göre 'Bipolar Bozukluk Manik Epizot' kriterlerini karşılayan hastalardan toplandı. Kasım 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında hastane yatışı olan hastalar tarandı. Yetmiş beş hasta ve otuz beş SK ile görüşme yapıldı. Hastalarla iki kez (biri hastane yatışının ilk üç günü, diğeri taburcu oldukları gün) görüşme yapıldı. Örneklem tamamı 18 ile 65 yaş aralığındaydı. Hastalar, psikotrop ilaç alma durumlarına veya önceki atak sayısına bakılmaksızın seçildi. Dışlama kriterleri: i) nörolojik hastalık, enflamatuvar hastalık, otoimmün hastalık, diyabet, kronik kalp hastalığı ve kafa travması öyküsü tanısına sahip olmak; ii) alkol veya madde kullanım bozukluğu tanısına sahip olmak; iii) son altı ayda geçirilmiş operasyon veya kalp krizi öyküsü; iv) hamile veya emzirme durumu olması; v) bağışıklık sistemini etkileyen steroid, immün düzenleyici ve benzeri ilaçların kullanılması; vi) çalışma sırasında vücut sıcaklığı takibinde 37°C'nin üzerinde ölçümlerinin saptanması, olarak belirlendi.

Değerlendirme

Her hasta bir psikiyatrist tarafından, BB manik dönem tanısının doğrulanması için klinik görüşmeyi de içeren bir temel değerlendirmeden geçirildi. Semptom şiddetini ölçmek için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (26,27) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (28,29) kullanıldı. Temel değerlendirme sosyodemografik verileri ve antropometrik ölçümleri (Vücut kütle endeksi (VKİ) ve bel çevresi) içeriyordu. Hasta grubunda takip sonrası, taburculuk gününde yeniden değerlendirme yapıldı. Hasta grubunda başlangıç ve takip değerlendirmesinde kullanılan HMGB1, CRP düzeyleri ve beyaz kan hücresi (WBC) sayımı için iki defa kan örnekleri toplandı. Sağlıklı kontrol grubunda aynı sosyodemografik veriler, antropometrik ölçümler ve kan örnekleri yalnızca çalışmanın başlangıcında toplandı.

Biyokimyasal Verilerin Ölçümü

Hastaların CRP düzeyleri ve tam kan sayımları hastaneye yatışlarının ilk üç gününde alınan rutin kan örneklerinden kaydedildi. Serum HMGB1 düzeylerinin çalışılması amacıyla, etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) içeren 5 ml kapasiteli tüplere alınan periferik venöz kan örnekleri, oda sıcaklığında iki saat veya +4°C'de gece boyunca bekletildikten sonra 1000 x g'de 20 dakika santrifüj edilen serum örnekleri biyokimya laboratuvarında çalışılana kadar -80°C'de saklandı. HMGB1 konsantrasyonları, üreticinin talimatlarına göre (FineTest'ten İnsan HMGB1 ELISA kiti, Wuhan) enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) ile ölçüldü. Hastanın taburcu olduğu gün aynı işlemler tekrarlandı. HMGB1'in sirkadiyen ritmi olmadığından (10,30), kan örnekleri alınırken sabit bir zaman aralığı belirlenmedi.

İstatistiksel Analiz

Güç analizi G*Power (Düsseldorf Üniversitesi) ile yapıldı. %5'lik tip 1 hatayla 0,95'lik bir güç elde etmek üzere her grup için (hasta ve kontrol grupları) minimum örneklem büyüklüğü 29 olarak hesaplandı. Beklenen etki büyüklüğü, BB'si olan hastalarda HMGB1 plazma düzeylerini araştıran

daha önce yayımlanmış bir çalışmanın verilerinden hesaplandı (13). Bipolar bozukluk hastalarının takip süreçlerinde yaşanabilecek aksaklıklar göz önünde bulundurularak, hasta grubuna 29'dan fazla kişiyi dâhil etmeye karar verildi.

Devamlı değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk testi ve Q-Q normallik eğrileri ile değerlendirildi. Veriler, dağılım modellerine göre ortalama \pm standart sapma veya ortanca (birinci – üçüncü çeyrek) olarak sunuldu. Normal dağılan veriler, gruplar arası karşılaştırma için Bağımsız Örnekler t testi ve grup içi karşılaştırma için Bağımlı Örnekler t testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi (gruplar arası) ve Wilcoxon işaretli Sıralar testi (grup içi) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Tablo hücrelerinin %25'inden fazlasında beklenen değer 5'in altında olan değişkenler için Fischer'in Kesin Olasılık testi kullanıldı. İki devamlı değişken arasındaki korelasyonu veya bir devamlı değişken ile bir ikili kategorik değişken arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Son olarak HMGB1 ve CRP düzeylerini etkileyen faktörlerin (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumu) birlikte incelenmesi amacıyla çoklu regresyon analizi yapıldı. Verileri analiz etmek için IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Yetmiş beş BB hastası ile görüşüldü, ancak takip döneminde enflamasyonun klinik ve laboratuvar bulguları görülen ya da tedavisi tamamlanmadan hastaneden erken taburcu edilen 40 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı 35 hasta ve 35 SK ile tamamladık. Hasta ve sağlıklı kontrollerin 18'i (%51) kadın, 17'si (%49) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $37,54 \pm 11,59$ (minimum: 18, maksimum: 60), kontrol grubunun yaş ortalaması $36,54 \pm 10,12$ (minimum: 21, maksimum: 58) idi ($p > 0,05$). Hasta grubunun ortanca sigara içme miktarı 1 (0-1,5) paket/gün kontrol grubundan 0 (0-1) paket/gün anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,002$).

Hasta grubunda başlangıç ve taburculuk günü yapılan YMDÖ skorları karşılaştırıldığında, manik belirtilerin şiddetinde 44 (37-49)'ten 2 (0-4)'ye istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) bir azalma görüldü.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Laboratuvar Sonuçları

Bipolar bozukluk hastalarında CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Tedavi sürecinin sonunda hastaların CRP seviyeleri azalsa da kontrol grubuna göre anlamlı farklılık hâlâ mevcuttu. Ayrıca tedavi sonrasında PLR ve NLR oranlarında da anlamlı artış görüldü. Ancak hastalarla SK arasında HMGB1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca kısa süreli tedavi sonrası bakılan HMGB1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Sağlıklı kontroller ve hastalar (Tablo 2) ile tedavi öncesi ve sonrası hastalar (Tablo 3) arasındaki ikili karşılaştırmaların ayrıntısı tablolarda gösterildi. Ayrıca SK ile tedavi sonrası hastalar arasındaki karşılaştırma Tablo 4'te gösterildi.

HMGB1 düzeyi ile toplam manik atak sayısı, toplam hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak CRP ile kullanılan antipsikotik ilaç dozu arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ($r = 0,382$, $p = 0,024$). Ayrıca kullanılan antipsikotik ilaç dozu ile hastalığın başlangıç yaşı ($r = 0,390$, $p = 0,02$) ve YMDÖ ölçeği ($r = 0,471$, $p = 0,004$) arasında da pozitif yönde ilişki saptandı.

HMGB1 düzeyleri ile CRP, NLR, PLR ve diğer enflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak CRP ile lökositler ($r = 0,487$, $p = 0,003$), nötrofiller ($r = 0,463$, $p = 0,005$) ve monosit-lenfosit oranı (MLR)

Tablo 1. Hasta grubuna ait klinik özellikler

Hastalık başlangıç yaşı (yıl)*	24 (18-30,5)
İlk tedavi yaşı (yıl)*	26 (19,5-31,5)
Toplam hastalık süresi (yıl)*	8 (4,5-18)
Toplam hastane yatış sayısı*	3 (1-5)
Toplam manik epizot sayısı*	3 (2-5)
Toplam depresif epizot sayısı*	1 (0-2)
İlk atak şekli	
Mani	20 (%57)
Depresyon	15 (%43)
Karma özellik gösteren ataklar	
Var	12 (%34)
Yok	23 (%66)
Mevsimsel özellikler	
Var	9 (%26)
Yok	26 (%74)
Tedavi uyumu	
Var	13 (%37)
Yok	22 (%63)
İntihar girişimi	
Var	8 (%23)
Yok	27 (%77)
Yatış öncesi psikotrop kullanımı	
Var	5 (%14)
Yok	30 (%86)
Yatış sürecinde psikotik belirti	
Var	32 (%91)
Yok	3 (%9)
Yatış sürecinde EKT öyküsü	
Var	3 (%9)
Yok	32 (%91)
Yatış sürecinde kullanılan antipsikotik türü	
Atipik	26 (%74)
Tipik	4 (%11)
Atipik+Tipik	13 (%37)
Antipsikotik ilaç dozu: 1=100 mg/gün KLP*	9,91 ($\pm 2,43$)
Yatış sürecinde duygudurum düzenleyicisi	
Li	20 (%57)
VPA	11 (%31)
CMZ	1 (%3)
Li+VPA	1 (%3)
Li+LMJ	2 (%6)
Endeks epizot hastane yatış süresi (gün)*	17 (13-22)

*Veriler ortanca (birinci-üçüncü çeyreklik) *ortalama (\pm standart sapma) şeklinde sunulmuştur. Diğer veriler sayı (%) olarak sunulmuştur.

CMZ: karbamazepin; EKT: elektrokonvülsif tedavi; KLP: klorpromazin; Li: lityum; LMJ: lamotrijin; VPA: valproik asit.

($r = 0,413$, $p = 0,014$) arasında pozitif yönde ilişki bulundu. Hastalık varlığı, yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara kullanımını içeren çoklu regresyon modeli, HMGB1 düzeyini anlamlı düzeyde öngördü ($F(5,64) = 5,277$, $p < 0,001$, düzeltilmiş $R^2 = 0,24$). Ancak regresyon modeline yalnızca cinsiyet ($p = 0,002$), VKİ ($p = 0,038$) ve sigara kullanımı ($p = 0,026$) anlamlı katkı sağladı (Tablo 5).

Bipolar bozukluk varlığı, yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içmeyi içeren çoklu regresyon modeli CRP düzeyini anlamlı olarak öngördü ($F(5,64) = 5,42$, $p < 0,001$, düzeltilmiş $R^2 = 0,243$). Ancak regresyon modeline yalnızca BB varlığı anlamlı katkı sağladı (Tablo 6).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun bazı metabolik verileri ve enflamasyonla ilişkili laboratuvar verileri açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	p-değeri
Klinik ölçümler			
VKI*	29,43 (±6,74)	25,24 (±3,90)	0,002**
Bel Çevresi (cm)*	94 (85-105)	81 (71,5-95,5)	0,011*
Laboratuvar ölçümleri			
HMGB1 (pg/ml)#	52,96 (49,27-60,2)	53,25 (49,19-59,2)	0,856
CRP (mg/L)#	3,78 (1,68-6,6)	1,06 (0,55-2,36)	<0,001**
WBC#	8,42 (7,01-9,41)	8,15 (6,66-8,97)	0,267
NE#	4,59 (4,14-6,1)	4,84 (3,81-5,78)	0,526
PLT*	258,09 (±54,45)	264,49 (±51,91)	0,616
NLR#	1,9 (1,62-2,3)	2,07 (1,62-2,26)	0,948
PLR#	101,95 (87,27-117,18)	109,83 (94-131,73)	0,238
MLR*	0,22 (±0,07)	0,20 (±0,07)	0,18
PMI*	2622,67 (479,36)	2715,66 (±434,96)	0,398
MPV*	10,27 (±1,06)	10,39 (±1,10)	0,636

*Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Veriler ortalama (± standart sapma) şeklinde sunulmuştur.

#Man-Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler ortanca (birinci-üçüncü persentil) şeklinde sunulmuştur.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir. **p<0,005

CRP: C reaktif protein; HMGB1: high mobility group box-1 protein; NE: nötrofil sayısı; NLR: nötrofil-lenfosit oranı; MLR: monosit-lenfosit oranı; MPV: ortalama trombosit hacmi; PLR: trombosit-lenfosit oranı; PLT: trombosit sayısı; PMI: trombosit kitle endeksi; VKI: vücut kütle endeksi; WBC: beyaz kan hücresi.

Tablo 3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=35)	Tedavi sonrası (n=35)	p-değeri
Psikometrik ölçüm			
YMDÖ#	44 (37-49)	2 (0-4)	<0,001**
Laboratuvar ölçümleri			
HMGB1 (pg/ml)#	52,96 (49,27-60,2)	54,44 (49,4-59,33)	0,987
CRP (mg/L)#	3,78 (1,68-6,6)	2,17 (0,1-5,17)	0,262
WBC#	8,42 (7,01-9,41)	8,85 (7,72-10,1)	0,199
NE#	4,59 (4,14-6,1)	5,82 (4,34-6,44)	0,05
PLT#	255 (215-290)	248 (215-278)	0,7
NLR#	1,9 (1,62-2,3)	2,2 (1,93-3,99)	0,003**
PLR*	103,75 (±26,99)	118,1 (±35,24)	0,026*
MLR#	0,21 (0,18-0,25)	0,19 (0,17-0,27)	0,213
PMI#	2638,4 (2341,1-2885)	2502,9 (2199,8-2786,75)	0,295
MPV*	10,27 (±1,06)	10,2 (±1,07)	0,603

*Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Veriler ortanca (birinci-üçüncü persentil) şeklinde sunulmuştur.

*Bağımlı örneklem t testi kullanılmıştır. Veriler ortalama (± standart sapma) şeklinde sunulmuştur.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir. **p<0,005

CRP: C reaktif protein; HMGB1: high mobility group box-1 protein; NE: nötrofil sayısı; NLR: nötrofil-lenfosit oranı; MLR: monosit-lenfosit oranı; MPV: ortalama trombosit hacmi; PLR: trombosit-lenfosit oranı; PLT: trombosit sayısı; PMI: trombosit kitle endeksi; VKI: vücut kütle endeksi; WBC: beyaz kan hücresi; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği.

Tablo 4. Hastaların tedavi sonrası laboratuvar ölçümlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	p-değeri
Laboratuvar ölçümleri			
HMGB1 (pg/ml)	54,44 (49,4-59,33)	53,25 (49,19-59,20)	0,986
CRP (mg/L)	2,17 (0,1-5,17)	1,06 (0,55-2,36)	0,007*
WBC	8,85 (7,72-10,1)	8,15 (6,66-8,97)	0,61
NE	5,82 (4,34-6,44)	4,84 (3,81-5,79)	0,019*
PLT	248 (215-278)	255 (228,5-293)	0,375
NLR	2,2 (1,93-3,99)	2,07 (1,62-2,26)	0,029*
PLR	116,49 (92,39-141,04)	109,83 (94-131,73)	0,459
MLR	0,19 (0,17-0,27)	0,2 (0,15-0,22)	0,267
PMI	2502,9 (2199,8-2786,75)	2601 (2393,8-3043,5)	0,122
MPV*	10,2 (±1,07)	10,39 (±1,10)	0,465

*Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Veriler ortalama (± standart sapma) şeklinde sunulmuştur.

Diğer değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler ortanca (birinci-üçüncü çeyreklik) şeklinde sunulmuştur.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

CRP: C reaktif protein; HMGB1: high mobility group box-1 protein; NE: nötrofil sayısı; NLR: nötrofil-lenfosit oranı; MLR: monosit-lenfosit oranı; MPV: ortalama trombosit hacmi; PLR: trombosit-lenfosit oranı; PLT: trombosit sayısı; PMI: trombosit kitle endeksi; VKI: vücut kütle endeksi; WBC: beyaz kan hücresi.

Tablo 5. HMGB1 düzeyini etkileyen faktörlerin çoklu regresyon analizi ile incelenmesi

HMGB1 düzeyi	B	%95 Güven Aralığı		SE B	Beta	R ²	Düzeltilmiş R ²	p
		LL	UL					
Model						0,29	0,24	<0,001*
Sabit	92,43	72,03	112,84	10,21				<0,001*
Grup	-2,52	-8,45	3,41	2,97	-0,1			0,4
Yaş	-0,05	-0,31	0,21	0,13	-0,04			0,71
Cinsiyet	-8,73	-14	-3,44	2,64	-0,36			0,002*
VKİ	-0,55	-1,06	-0,03	0,26	-0,26			0,038*
Sigara	-3,55	-6,63	-0,44	1,56	-0,27			0,026*

Model=SPPS istatistikte "Enter" metodudur.

B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; Beta: standardize edilmiş katsayı; HMGB1: High mobility group box 1 protein; LL: alt limit; UL: üst limit, R²: belirleme katsayısı; SE: standart hata; VKİ: vücut kütle endeksi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 6. C reaktif protein düzeyini etkileyen faktörlerin çoklu regresyon analizi ile incelenmesi

CRP düzeyi	B	%95 Güven Aralığı		SE B	Beta	R ²	Düzeltilmiş R ²	p
		LL	UL					
Model						0,3	0,24	<0,001*
Sabit	2,06	-2,8	6,91	2,43				0,4
Grup	-2,45	-3,87	-1,04	0,7	-0,42			0,001*
Yaş	0,03	-0,03	0,09	0,03	0,11			0,36
Cinsiyet	0,66	-0,6	1,91	0,63	0,11			0,3
VKİ	0,11	-0,01	0,23	0,06	0,22			0,08
Sigara	-0,65	-1,39	0,09	0,37	-0,2			0,08

Model: SPPS istatistikte "Enter" metodudur.

B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; Beta: standardize edilmiş katsayı; CRP: C reaktif protein; LL: alt limit; UL: üst limit, R²: belirleme katsayısı; SE: standart hata; VKİ: vücut kütle endeksi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma BB manik dönem hastalarında serum HMGB1 düzeyini tarayan ilk çalışmadır. Hipotezimizin aksine, manik hastaların serum HMGB1 düzeylerinde SK'ye göre anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca tedavi sonrası bakılan serum HMGB1 düzeylerinde başlangıca göre anlamlı bir fark saptanmadı. Önceki çalışmalarla benzer olarak manik hastaların CRP düzeyleri SK'den anlamlı derecede yüksekti ve fark tedaviden sonra bile devam etti.

Akut atak sırasında HMGB1 düzeylerinin ölçülmesi, hastalar ile SK arasında HMGB1 düzeyleri açısından herhangi bir fark bulunmamasının nedenlerinden biri olabilir. Çünkü HMGB1, enflamasyonun erken evrelerinde salınan TNF- α ve IL-1'in aksine, enflamasyon sürecinin geç evre araçlarından biridir (18). Bu çalışmada manik atak geçiren BB hastaları hastaneye yatışlarının başlangıç ve son gününde (ortanca süre 17 gün) değerlendirildiğinden ve birçok çalışma ötimik dönemi değerlendirirken hastaların en az üç aylık remisyonunda olması kriterini uyguladığından (1,10) çalışmamızdaki hastaların YMDÖ skorları önemli ölçüde azalsa da hastaların ötimik dönemde olduğunu varsaymadık. Marie-Claire ve ark. HMGB1 düzeylerinin ötimik hastalarda SK'ye göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızın aksine CRP düzeylerinde farklılık bulamamışlardır (10). HMGB1'in enflamasyonun geç bir aracısı olduğu varsayıldığında CRP'nin akut ataklar sırasında daha iyi bir gösterge olabileceğini, HMGB1'in ise ötimik dönemde daha iyi bir gösterge olabileceğini düşünebiliriz. Ek olarak remisyon döneminde şizofreni hastalarında bakılan HMGB1 düzeylerinin SK'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (23). Ancak aynı çalışmada şizofreni hastalarının akut psikotik alevlenme dönemlerinde HMGB1 düzeylerinde spesifik bir değişiklik olmaması, HMGB1'in kronik remisyon dönemi için daha iyi bir gösterge olduğu şeklinde yorumlanmıştır (23). HMGB1'in etkisini daha iyi yorumlayabilmek için BB hasta gruplarıyla daha fazla

sayıda ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda hastaların YMDÖ skorları azalmış olmasına rağmen takip süresi nispeten kısayı (ortanca değeri 17 gün, Tablo 1'de gösterilmektedir). HMGB1 düzeylerinde değişiklik olmamasının takip süresinin kısa olmasıyla ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Kozłowska ve ark. şizofrenide erkek hastaların serum IL-33, sST2 ve HMGB1 düzeylerinin SK'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak kadınlarda böyle bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca hasta grubunda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu ancak CRP ile HMGB1 düzeyleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (25). Biz de HMGB1 ile CRP, NLR ve PLR gibi diğer enflamatuvar belirteçler arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Ancak Marie-Claire ve ark. ötimik BB hastalarında HMGB1 ile CRP arasında pozitif yönde ilişki bulmuştur (10).

Çalışmamızda sigara içme durumu ve VKİ açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar vardı; bu nedenle yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumu gibi karıştırıcı faktörlerin HMGB1 düzeyi üzerindeki etkisini araştırmak için çoklu regresyon modeli oluşturduk. Cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumunun HMGB1 düzeylerini etkilediğini, BB'nin ise HMGB1 düzeylerini etkilemediğini bulduk. Bizim çalışmamızdan farklı olarak ötimik BB hastalarında yapılan çalışmada cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumunun HMGB1 düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (10). Çalışmalar arasındaki farklılıkların nedeni metodolojik yaklaşımların çeşitliliği ile ilişkili olabilir. Örneğin, ötimik BB hastalarını araştıran çalışmanın örneklem büyüklüğü daha küçüktür. Ayrıca çalışmada psikotrop tedavinin etkisi hesaplanmamıştır. Ötimik hasta grubu ile yapılan çalışmada hastalar ve SK arasında yaşlar açısından istatistiksel farklılık mevcuttu ancak VKİ açısından bir fark yoktu. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında VKİ arasında fark gözlemlenirken, yaş açısından farklılık görülmemekteydi. Dahası bipolar bozuklukta yapılan

önceki çalışmanın yönteminde dâhil edilme kriterleri tanımlanmamıştı (10); bu da çalışmalar arasındaki farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu hastalarda CRP düzeyinin SK'ye göre daha yüksek olmasıydı. Bu fark, analizin cinsiyet, yaş, sigara içme durumu ve VKİ gibi karıştırıcı faktörlerin yeniden değerlendirilmesinden sonra bile devam etti. CRP'nin enflamasyonun önemli bir göstergesi olduğu iyi bilinmektedir. Yirmi yedi çalışmayı içeren bir meta-analiz, CRP düzeylerinin bipolar bozukluğun her aşamasında daha yüksek olduğunu gösterdi; ancak depresyon ve ötimik döneme göre en yüksek düzeyler manik dönemde gözlenmiştir (5). Ayrıca CRP düzeyleri ile yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, VKİ ve YMDÖ skorları arasında ilişki olmadığını da belirtmişlerdir. Buna paralel olarak biz de yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumunun CRP düzeylerine etkisi olmadığını gördük. Ancak diğer araştırmacılar CRP ile YMDÖ skorları arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (31). C reaktif protein düzeyindeki en ufak bir artış bile düşük dereceli enflamasyon göstergesi olarak yorumlanabilir (32). Yüksek periferik CRP düzeyleri kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak beyni doğrudan etkilemektedir (33). Bazı araştırmacılar, BB'nin, yardımcı antienflamatuvar ilaçlarla daha iyi tedavi edilebilecek enflamatuvar bir alt grubunun bulunduğunu düşünmektedir (34). Ayrıca antienflamatuvar tedavilerin duygudurum dengeleyicilerle kombine edilmesinin komorbiditeleri azaltabileceğini ve hastalığın ilerlemesini önleyebileceğini belirtmişlerdir (34).

Çalışmamızda ek olarak tedavi sonrasında hastaların CRP seviyelerindeki değişikliklerini de analiz ettik. Tedavi öncesinde CRP düzeyleri tedavi sonrasına göre daha yüksek olsa da tedavi sonrası görülen değişiklik anlamlı değildi. Tedaviden hem önce hem sonra bakılan CRP düzeyleri BB hastalarında SK'ye göre anlamlı derecede yüksekti. Uyanık ve ark., BB hastalarında tedavi öncesi ve dört haftalık tedavi sonrası sitokinleri ve hs-CRP (yüksek duyarlı CRP) düzeylerini prospektif olarak araştırmışlar ve tedavi sonrasında düzeylerin anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (35). Ayrıca YMDÖ skorlarının tedavi sonrası bakılan hs-CRP düzeyleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle hs-CRP düzeylerinin, tedaviye yanıtı belirlemede diğer enflamatuvar belirteçler arasında en güçlü gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir (35). Bizim çalışmamızda ise YMDÖ skorları ile CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$); ancak CRP düzeyi yüksek olan hastaların yatış döneminde günlük olarak daha yüksek dozda antipsikotik ilaç kullandıkları görüldü ($p=0,024$, $r=0,382$). Hastaların CRP düzeyleri zamanla azaldı; ancak bu azalmanın anlamlı fark göstermemesinin nedeninin takip süresinin kısıllığı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Tedavi öncesi hastalar ve SK arasında NLR, PLR, MLR, lökosit ve nötrofil düzeyleri açısından farklılık yoktu. Bununla birlikte, SK'de nötrofil sayısı ve NLR değerleri tedavi sonrası hastalara göre daha düşüktü. Ayrıca tedavi sonrasında hastaların NLR ve PLR değerlerinde de önemli düzeyde artış tespit ettik. Munkholm ve ark. BB'nin tüm ataklarında nötrofil ve lökosit düzeylerinde birbirleri arasında anlamlı farklılık olmaksızın SK'den daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (36). Ayrıca BB'deki nötrofil ve lökosit düzeylerinin lityum kullanımıyla pozitif yönde ilişkili olduğunu da ileri sürmüşlerdir (36). Fusar-Poli ve ark. manik dönemde PLR, NLR ve MLR düzeylerinin depresif döneme göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar ancak çoklu regresyon analizi sonrasında yalnızca PLR değerinin manik dönem için belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir (37). Lenfositler adaptif bağışıklık sisteminde daha önemli bir rol oynarken, nötrofiller doğal bağışıklık sisteminin ilk basamak savunmasıdır (38). Dolayısıyla NLR değerlerindeki artış, doğal bağışıklığın aktivasyonunu yansıtır olabilir.

Bu çalışmanın çeşitli güçlü yönleri ve kısıtlılıkları vardır. Öncelikle hastaların tamamında hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar şiddetli semptomlar mevcut olduğundan hastalar genel mani popülasyonunu yansıtmamaktadır. Ayrıca hastalar yüksek dozda ve farklı türde

psikotrop ilaçlarla tedavi edildiğinden, verilerin analizinde klorpromazin eşdeğer dozları kullanılmıştır. İkincisi, bazı hastaların kan örnekleri alınmadan önce psikotrop ilaçları kullanıyor olması, bazı sonuçların yorumlanmasında zorluk yaşanmasına neden olmuştur. Üçüncüsü, uyku, egzersiz ve beslenme gibi enflamatuvar durumlar üzerinde etkisi olabilecek karıştırıcı faktörler analize dâhil edilememiştir. Ancak analize sigara içme durumu, VKİ ve bel çevresi dâhil edilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktur; tüm bunlar bu çalışmanın güçlü yönleri olarak sayılabilir. Enflamatuvar belirteçler üzerinde, tedavinin kısa vadeli etkilerini analiz etmek için hastalar hastanede kaldıkları süre boyunca takip edilmiştir ancak uzunlamasına takip çalışmalarında tespit edilebilecek farklı duygudurum dönemlerinin etkilerinin analiz edilememesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Son olarak, katılımcıları seçerken nörolojik hastalık, immün-enflamatuvar hastalık, kronik kalp hastalığı olanlar dışlama kriterleri nedeni ile çalışmaya dâhil edilmemiştir, bu durum ek hastalıkların karıştırıcı etkileri nedeniyle enflamatuvar belirteçlerin incelenmesinde avantaj sağlasa da "Bipolar bozukluk, enflamatuvar alt grup" olarak belirtilen grubunun dışlanmış olmasına sebebiyet verebileceğinden çalışmanın kısıtlılığı olarak da görülebilir.

Bu çalışmanın en önemli bulgusu, hastalar ve sağlıklı gruplar arasında HMGB1 düzeylerinde anlamlı fark bulunmamasıydı; bu durum, HMGB1'in enflamasyonun geç araçlarından biri olması ve akut ataklar sırasında ani bir yükselme göstermemesi nedeniyle ilişkilendirildi. Manik hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek bulunması bipolar bozukluk etiolojisinde olduğu düşünülen düşük dereceli enflamasyon hipotezini desteklemektedir. Ancak enflamatuvar süreç mekanizmasının karışık olması nedeniyle hastaların uzunlamasına takibi olmadan bu yorumlamaları yapmak zorlaşmaktadır. Bipolar bozukluk etiopatogenezinin daha iyi anlaşılması, tedavi seçeneklerinin ve tanısall laboratuvar bulgularının iyileştirilmesi için daha geniş örneklemli ve BB'nin tüm evrenini temsil eden hasta gruplarıyla uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/490 protokol kodu ile 16.11.2020 tarihinde onaylandı.

Hasta Onamı: Tüm katılımcılar yazılı onam vermişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ÖDB, AK; Tasarım- ÖDB, AK; Denetleme- AK, ÖDB, NK; Kaynaklar- NK; Malzemeler- BÇ, AK, STO; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BÇ, AK, STO, CK; Analiz ve/veya Yorum- AK, CK, ÖDB, NK; Literatür Taraması- STO, AK; Yazıyı Yazan- AK, BÇ, ÖDB; Eleştirel İnceleme- ÖDB, NK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Araştırma bütçesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörü tarafından 2021/50 proje numarasıyla desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Melo MCA, Garcia RF, de Araújo CFC, Abreu RLC, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Clinical significance of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in bipolar patients: an 18-month prospective study. *Psychiatry Res.* 2019;271:8-14. (Crossref)
- Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci.* 2017;7(11):3-5. (Crossref)
- Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;177:12-19. (Crossref)
- Rosenblat JD. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(10):2909-2921. (Crossref)
- Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves CA, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(12):1147-1156. (Crossref)
- Ueda T, Yoshida M. HMGB proteins and transcriptional regulation. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2010;1799(1-2):114-118. (Crossref)

7. Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, Yang R, Ochani M, Qiang X, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1. *Mol Med.* 2003;9(1-2):37-45. (Crossref)
8. Takizawa T, Shibata M, Kayama Y, Shimizu T, Toriumi H, Ebine T, et al. High-mobility group box 1 is an important mediator of microglial activation induced by cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(3):890-901. (Crossref)
9. Ciucci A, Gabriele I, Percario ZA, Affabris E, Colizzi V, Mancino G. HMGB1 and cord blood: Its role as immuno-adjuvant factor in innate immunity. *PLoS One.* 2011;6(8):1-10. (Crossref)
10. Marie-Claire C, Courtin C, Curis E, Bouaziz-Amar E, Laplanche JL, Jacob A, et al. Increased plasma levels of high mobility group box 1 protein in patients with bipolar disorder: a pilot study. *J Neuroimmunol.* 2019;334:576993. (Crossref)
11. Richard SA, Min W, Su Z, Xu H-X. Epochal neuroinflammatory role of high mobility group box 1 in central nervous system diseases. *AIMS Mol Sci.* 2017;4(2):185-218. (Crossref)
12. Dipasquale V, Cutrupi MC, Colavita L, Manti S, Cuppari C, Salpietro C. Neuroinflammation in autism spectrum disorders: Role of high mobility group box 1 protein. *Int J Mol Cell Med.* 2017;6(3):148-155.
13. Baran A, Bulut M, Kaya MC, Demirpençe Ö, Sevim B, Akil E, et al. High-sensitivity C-reactive protein and high mobility group box-1 levels in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2019;40(1):167-173. (Crossref)
14. Fang P, Schachner M, Shen YQ. HMGB1 in development and diseases of the central nervous system. *Mol Neurobiol.* 2012;45(3):499-506. (Crossref)
15. Festoff BW, Sajja RK, van Dreden P, Cucullo L. HMGB1 and thrombin mediate the blood-brain barrier dysfunction acting as biomarkers of neuroinflammation and progression to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):194. (Crossref)
16. Chavan SS, Huerta PT, Robbiati S, Valdes-Ferrer SI, Ochani M, Dancho M, Frankfurt M, Volpe BT, Tracey KJ, Diamond B. HMGB1 mediates cognitive impairment in sepsis survivors. *Mol Med.* 2012 Sep 7;18(1):930-7. (Crossref)
17. Emanuele E, Boso M, Brondino N, Pietra S, Barale F, Ucelli di Nemi S, et al. Increased serum levels of high mobility group box 1 protein in patients with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(4):681-683. (Crossref)
18. Wu TY, Liu L, Zhang W, Zhang Y, Liu YZ, Shen XL, et al. High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced depressive-like behavior. *J Psychiatr Res.* 2015;64:99-106. (Crossref)
19. Whitman BA, Knapp DJ, Werner DF, Crews FT, Breese GR. The Cytokine mRNA Increase induced by withdrawal from chronic ethanol in the sterile environment of brain is mediated by CRF and HMGB1 release. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37(12):2086-2097. (Crossref)
20. Yasuhara D, Hashiguchi T, Kawahara K, Nakahara T, Harada T, Taguchi H, et al. High mobility group box 1 and refeeding-resistance in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2007;12(11):976-977. (Crossref)
21. Demir S, Bulut M, Kaya M, Sevim B, Demirpençe O, Ibiloglu A, et al. Increased high mobility group box 1(HMGB1) level in major depressive disorder. *J Mood Disord.* 2015;5(4):145. (Crossref)
22. Zhang H, Ding L, Shen T, Peng D. HMGB1 involved in stress-induced depression and its neuroinflammatory priming role: a systematic review. *Gen Psychiatry.* 2019;32(4):1-9. (Crossref)
23. Yilmaz N, Yelboga Z, Yilmaz Y, Demirpençe O. High mobility group box-1 levels in schizophrenia: potential biomarker of remission phase. *J Med Biochem.* 2020;1-7. (Crossref)
24. Al-Dujaili AH, Mousa RF, Al-Hakeim HK, Maes M. High mobility group protein 1 and Dickkopf-related protein 1 in schizophrenia and treatment-resistant schizophrenia: associations with interleukin-6, symptom domains, and neurocognitive impairments. *Schizophr Bull.* 2021;47(2):530-541. (Crossref)
25. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agjer J, Wysokiński A, Żelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2021;138:380-387. (Crossref)
26. Young R. C., Biggs J. T., Ziegler V. E. & Meyer D. A. Young Mania Rating Scale. *Can J Clin Pharmacol.* 2004; 11, 540-542.
27. F. Karadağ, T. Oral, F. A. Yalçın, E. Erten. Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale. *Turkish journal of psychiatry.* 2002;13, 107-14.
28. Hamilton, M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1960; 23, 56-62.
29. Akdemir, A., Örsel, D.S., İşcan, N., Özbay, H., Dağ, İ., Türkçapar, M.H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği- güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi.* 1996;4, 251-259.
30. Walker LE, Frigerio F, Ravizza T, Ricci E, Tse K, Jenkins RE, et al. Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy. *J Clin Invest.* 2017;127(6):2118-2132. (Crossref)
31. 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):456-459. (Crossref)
32. Wysokiński A, Margulska A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nord J Psychiatry.* 2015;69(5):346-353. (Crossref)
33. Hsueh H, Kastin AJ, Mishra PK, Pan W. C-reactive protein increases BBB permeability: Implications for obesity and neuroinflammation. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30(5):1109-1119. (Crossref)
34. Jones BDM, Daskalakis ZJ, Carvalho AF, Strawbridge R, Young AH, Mulsant BH, et al. Inflammation as a treatment target in mood disorders: review. *BJPsych Open.* 2020;6(4):1-10. (Crossref)
35. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracılar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):386-392. (Crossref)
36. Munkholm K, Jacoby AS, Lenskjold T, Bruunsgaard H, Vinberg M, Kessing LV. Leukocytes in peripheral blood in patients with bipolar disorder -trait and state alterations and association with levels of cytokines and C-reactive protein. *Psychiatry Res.* 2018;261:383-390. (Crossref)
37. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, Cimpoesu P, Filioli PG, Aguglia E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio in bipolar disorder. *Brain Sci.* 2021;11(1):1-10. (Crossref)
38. Netea MG, Quintin J, Van Der Meer JWM. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9(5):355-361. (Crossref)