NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 6

Arch Neuropsychiatry 2026;63:28–34
https://doi.org/10.29399/npa.28981

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Nöroserpin, Doku Plazminojen Aktivatörü, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve İnterlökin-6 Serum Düzeyleri

Neuroserpin, Tissue Plasminogen Activator, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Serum Levels in Patients with Bipolar Disorder

Hasan ÜNVER[1], Hasan KARADAĞ[2], Fevzi Nuri AYDIN[3], Güven ÖZKAYA[4], Gamze ERZİN[1]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye
[4]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bipolar bozukluğun (BB) patofizyolojisi için çok sayıda hipotez önerilmiştir. Bu çalışma, BB'li hastalarda serum nöroserpin (NSP), doku plazminojen aktivatörü (tPA), interlökin-6 (IL-6), beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ve sedimantasyon seviyelerini, enflamatuvar ve fibrinolitik sistem hipotezine dayanarak değerlendirerek BB'nin etiyopatogenezini anlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın ikinci amacı ise BB tip 1 tanılı hastalarda tPA ile NSP arasındaki ilişkiyi inceleyerek BB gelişme riskini saptayabilmekti.

Yöntem: Çalışmaya BB tip 1 tanısı almış 80 ötimik ayaktan hasta ve 80 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanı 7'den düşük ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) puanı 4'ten düşük olan ve son altı aydır mani, depresyon veya hipomani semptomları göstermeyen bireyler çalışmaya dâhil edildi. Her iki grupta da serum NSP, tPA, IL-6, BDNF, hsCRP ve sedimantasyon düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, NSP ve tPA düzeylerinin BB grubunda daha düşük olduğu bulundu (p<0,001). tPA ve NSP arasındaki ilişkiyi diğer değişkenleri dışlayarak analiz ettiğimizde, aralarında doğrusal bir ilişki olmadığını bulduk (p=0,027).

Sonuç: Bu bulgular, tPA ve NSP'nin BB tip 1 ötimik faz için potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. Bu biyobelirteçler BB'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında yol gösterici olabilir.

Anahtar Sözcükler: Beyin türevli nörotrofik faktör, bipolar bozukluk, doku plazminojen aktivatörü, fibrinolitik sistem, nöroserpin

ABSTRACT

Introduction: Numerous hypotheses have been proposed for the pathophysiology of bipolar disorder (BD). This study aimed to evaluate serum neuroserpin (NSP), tissue plasminogen activator (tPA), interleukin-6 (IL-6), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and sedimentation levels in patients with BD, based on the inflammatory and fibrinolytic system hypothesis, to understand the etiopathogenesis of BD. The second aim of our study was to determine the risk of developing BD type 1 by examining the relationship between tPA and NSP in patients diagnosed with BD type 1.

Methods: The study included 80 euthymic outpatients with BD type 1 and 80 healthy controls (HC). Individuals with a Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) score of less than 7 and a Young Mania Rating Scale (YMRS) score of less than 4 who did not show any symptoms of mania, depression, or hypomania for the last 6 months were included in the study. In both groups, serum levels of NSP, tPA, IL-6, BDNF, hsCRP, and sedimentation were measured.

Results: Compared to the healthy control group, the NSP and tPA levels were lower in the BD group (p<0.001). We found no linear relationship when we analyzed the relationship between tPA and NSP by excluding other variables (p: 0.027).

Conclusion: These findings suggest that tPA and NSP may serve as potential biomarkers for the euthymic period of BD type 1. These biomarkers may provide guidance in understanding the pathophysiology of bipolar disorder.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, bipolar disorder, fibrinolytic system, neuroserpin, tissue plasminogen activator

Cite this article as: Ünver H, Karadağ H, Aydın FN, Özkaya G, Erzin G. Neuroserpin, Tissue Plasminogen Activator, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Serum Levels in Patients with Bipolar Disorder. Arch Neuropsychiatry 2026;**63**:28–34. doi: 10.29399/npa.28981

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), yaklaşık %1'lik bir prevalansa sahip, epizotik seyirli ve kalıcı bir psikiyatrik hastalıktır (1). Hastalık, sıklık ve şiddeti değişkenlik gösteren depresif ve manik dönemlerle karakterizedir (2). BB genellikle çeşitli tıbbi ve psikiyatrik komorbiditelerle birlikte seyreder ve bu durum bireyin sosyal, mesleki ve ailevi işlevselliğinde ciddi bozulmalara yol açabilir (3).

Yazışma Adresi: Hasan Ünver, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye • **E-posta:** hasanunver.1989@gmail.com
Geliş Tarihi: 13.11.2024, **Kabul Tarihi:** 19.04.2025, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 09.12.2025
©Telif Hakkı 2025 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- **Sedimantasyon, hsCRP ve sigara kullanımı BD'de enflamatuvar rolü düşündürmektedir.**
- **NSP ve tPA BD'nin ötimik fazı için potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebilir.**
- **NSP ile tPA ilişkisi, BD'de fibrinolitik sistemin etkisini gösterir.**

BB'nin nörobiyolojisine ilişkin son çalışmalar, enflamatuvar süreçlerin hastalığın etiyopatogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (4). Çeşitli çalışmalarda, BB'nin farklı dönemlerinde dolaşımdaki proenflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (5). Bir epizodun başlangıcında, bu enflamatuvar mediyatörlerin nöronal hasarı sınırlamak gibi koruyucu bir rolü olabileceği öne sürülmektedir. Ancak, bu aktivitenin uzun süre devam etmesi –nükseden epizotlarda olduğu gibi– regülatuvar dengeyi bozarak nöronal hasara katkı sağlayan kronik bir proenflamatuvar duruma yol açmaktadır (6). Özellikle manik dönemlerde interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) düzeylerinde artış bildirilmiştir. IL-6 düzeyleri tedavi sonrası normale dönerken, TNF-α düzeylerinin yüksek kalmaya devam ettiği görülmektedir (7). Manik dönemde IL-2, IL-6, IL-8 ve interferon-gamma (INF-gamma) gibi proenflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış görülürken, depresif dönemde sadece IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bildirilmektedir (8).

Fibrinolitik sistemin BB patofizyolojisine katkıda bulunabileceği hipotezi öne sürülmektedir (9). Fibrinolitik sistem, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile başlayan ve plazminojeni aktif formu olan plazmine dönüştüren karmaşık biçimde düzenlenen bir süreçtir (10). Hem plazmin hem de tPA, aktivite süreleri ve büyüklüğü sınırlı tutulması gereken serin proteazlardır (11). Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve neuroserpin (NSP), tPA ve plazminin önemli inhibitörleri ve düzenleyicileri olarak görev yapar; akut iskemik inmede tPA'ya bağlı beyin hasarını sınırladıkları gösterilmiştir (12). PAI-1 aynı zamanda proBDNF'nin beyin türevi nörotrofik faktöre (BDNF) dönüşümünde rol alarak prokoagülan etkiye katkıda bulunmaktadır (13). ProBDNF ve BDNF'nin nörojenez üzerinde zıt etkileri olduğu bilinmektedir; depresyon hastalarında yüksek proBDNF ve düşük BDNF düzeyleri saptanmıştır (14). Ayrıca, BB hastalarında duygudurum belirtilerinin şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında ters korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (15). Yapılan bir meta-analizde, BB hastalarında hem plazma hem de serum BDNF ve tPA düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında düşük olduğu bildirilmiştir (16).

Son dönem çalışmalarda, fibrinolitik sistemin enflamatuvar sistemle olan etkileşimi; büyüme faktörü aktivasyonu, sitokin üretimi, hücre farklılaşması, proliferasyonu ve migrasyonu gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır. Ayrıca bu sistem, sistemik lupus eritematozus ve ülseratif kolit gibi kronik hastalıkların etiyolojisinde de yer almaktadır (17).

Literatür taramaları, fibrinolitik sistem üzerine yapılan çalışmaların büyük oranda şizofreni ve depresyon üzerine yoğunlaştığını, BB'ye yönelik araştırmaların ise sınırlı kaldığını göstermektedir (18). Ayrıca, BB bağlamında enflamatuvar sistem ile fibrinolitik sistemin etkileşimini inceleyen herhangi bir çalışmanın bulunmadığı görülmektedir.

Bu çalışma, BB'nin patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlamak amacıyla enflamatuvar ve fibrinolitik sistemler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır. Bu doğrultuda, BB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NSP, tPA, BDNF, hsCRP ve sedim düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ikinci amacı, BB tip 1 tanısı almış bireylerde tPA ve NSP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek BB gelişim riskini belirlemektir.

YÖNTEM

Mayıs 2019 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tip 1 tanısı almış, 18–65 yaş aralığındaki ötimik hastalar bu çalışmaya bilgilendirilmiş onamları alınarak dâhil edilmiştir. Katılımcıların tanıları, iki deneyimli klinisyen tarafından yapılan klinik değerlendirme ve Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-5) ile doğrulanmıştır. Katılımcıların alevlenme ya da remisyon döneminde olup olmadığını belirlemek amacıyla Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanılmıştır. Dâhil edilme kriterleri, HAM-D skorunun <7 ve YMRS skorunun <4 olması ve son altı ay içinde mani, depresyon veya hipomani bulgusu göstermemesi olarak belirlenmiştir.

Katılımcılardan sabah 08:00'de, 12 saatlik açlık sonrası 5 cc kan örneği alınmış ve santrifüjleme sonrası -20°C'de saklanmıştır. Tam kan sayımı, sedimantasyon hızı ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ), boy ve kilo ölçülerek hesaplanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu, aynı hastanenin Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran, yaş ve cinsiyet açısından BB grubu ile eşleştirilmiş, psikiyatrik veya nörolojik hastalık öyküsü olmayan 80 gönüllüden oluşmuştur. Kontrol grubundan da aynı şekilde kan örnekleri alınarak BDNF, tPA, NSP ve IL-6 düzeyleri analiz edilmiştir.

Dışlama Kriterleri: Organik mental bozukluk (deliryum, demans, zekâ geriliği vb.), diğer psikiyatrik eş tanılar (alkol veya madde kullanım bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu vb.), gebelik veya emzirme durumu, kontrolsüz sistemik/enflamatuvar/metabolik hastalıklar (tedaviye rağmen HbA1c>6 olan diyabet, KB>130/80 mmHg olan hipertansiyon), immünsüpresif tedavi kullanımı.

Veri Toplama Araçları

• **Sosyodemografik Veri Formu:** Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olup, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek, psikiyatrik/tıbbi hastalık öyküsü, aile öyküsü, tanı süresi, kullanılan ilaçlar, geçirilmiş epizot sayısı ve metabolik sendrom bileşenleri gibi değişkenleri içermektedir.

• **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):** Depresyon şiddetini değerlendiren 17 maddelik bir ölçektir. Skorlar hafif (16–25), orta (26–40) ve şiddetli (≥40) olarak sınıflandırılır (19). Türkçe geçerlik-güvenirliği Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (19).

• **Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS):** Manik dönem belirtilerini değerlendiren 11 maddelik bir ölçektir. Türkçe geçerlik-güvenirliği Karadağ ve ark. tarafından yapılmıştır (21).

Biyokimyasal Analiz: Kan örnekleri BD Vacutainer SST II Advance serum ayırıcı tüplerine alınmış, 10 dakika 1500 g'de santrifüjlenmiş, -20°C'de saklanmıştır. Analiz günü oda sıcaklığında çözdürülerek ELISA kit protokollerine göre değerlendirilmiştir.

Kullanılan ELISA Kitleri

- IL-6:DIA source IL-6 ELISA Kit (DIA source ImmunoAssays S. A., Belçika) 190206/1
- BDNF: Human BDNF ELISA Kit (Sunred Biotechnology, Şanghay, Çin) 201–12–1303
- NSP: Human Neuroserpin ELISA Kit (Sunred Biotechnology, Şanghay, Çin) 201–12–4383
- tPA: Human Tissue Plasminogen Activator ELISA Kit (Sunred Biotechnology, Şanghay, Çin) 201–12–6854

Etik Bilgilendirme

Bu çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Karar tarihi: 11.6.2018 Karar no: 51/19). Tüm aşamalar, 2000 Edinburgh revizyonuna uygun olarak Helsinki Bildirgesi hükümlerine uygun şekilde yürütülmüştür. Tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 23.0 ve R (sürüm 4.2.2) programlarında analiz edilmiştir. Normallik Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan ve aralık; kategorik değişkenler için ise yüzde olarak sunulmuştur. Normal dağılmayan değişkenler için grup farkları Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edilmiş; karıştırıcı değişkenler kontrol edilerek kısmi korelasyon hesaplanmıştır. Kategorik veriler için Ki-kare ve Fisher exact testleri kullanılmıştır. hsCRP, NSP ve tPA'nın BB'yi öngörmedeki etkisi lojistik regresyon ile değerlendirilmiştir. tPA ve NSP etkileşim grafiği R ile oluşturulmuştur. Anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarının istihdam durumu, sigara kullanımı, gelir düzeyi ve eğitim yılına ilişkin karşılaştırmalar ile BB grubunun hastalık süresi, depresif dönem sayısı, hastaneye yatış sayısı, tedavi bilgisi ve manik dönem sayısı Tablo 1'de gösterilmiştir. İstihdam durumu, sigara kullanımı ve gelir düzeyi açısından BD ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p<0,001, p=0,006 ve p=0,007) (Tablo 1).

Bel çevresi, vücut kitle indeksi, kalça çevresi ve kilo açısından BB ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p=0,005 ve p=0,007) (Tablo 2).

Bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grupları arasında hsCRP, NSP, sedimantasyon ve tPA değişkenlerinin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanırken (p<0,05), diğer değişkenler açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 3).

Temel analiz doğrultusunda uygulanan lojistik regresyon analizi, BB varlığını öngören değişkenleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir (Tablo 4). Sigara kullanımında 1 birimlik artış (sınırda anlamlı) BB olasılığını %3,6 oranında artırırken, VKİ'deki 1 birimlik artış bu olasılığı %6,2 oranında, hsCRP düzeyindeki 1 birimlik artış ise %22,5 oranında artırmaktadır.

Şekil 1, lojistik regresyon analizi kullanılarak oluşturulan tPA ve NSP etkileşim grafiğini göstermektedir. Grafikte sütunlar BB riskini, satırlar tPA

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Bipolar bozukluk (n=80)	Sağlıklı kontrol (n=80)	p
Yaş (yıl); medyan (min-maks)	39,50(20–63)	38(19–64)	0,364*
Cinsiyet (kadın); n (%)	40(%50)	40(%50)	1,000**
Medeni durum (evli); n (%)	44(%55)	50(%62,5)	0,335**
Çalışma durumu (çalışan); n (%)	24(%30)	53(%66,25)	**<0,001****
Sigara (paket/yıl); ort ± SS	8,35±11,86	3,86±7,471	**0,006*****
Gelir durumu (evet); n (%)	35(%43,75)	62(%77,5)	**0,007****
Eğitim süresi (yıl); ort ± SS	10,41±3,74	11,16±4,20	0,174***
Hastalık süresi (yıl); ort ± SS	13,06±8,10	–	
Depresif epizot sayısı; ort ± SS	4,10±3,22	–	
Manik epizot sayısı; ort ± SS	4,23±2,79	–	
Hastaneye yatış sayısı; ort ± SS	2,13±2,48	–	
Antipsikotik klorpromazin eşdeğeri doz (mg); ort ± SS	422,61±203,13		
Kullanılan psikotrop ilaçlar			
Lityum; n (%)	36(%28,8)		
Valproat; n (%)	32(%25,6)		
Ketiapin; n (%)	41(%51,2)		
Olanzapin; n (%)	12(%15)		
Aripiprazol; n (%)	10(%12,4)		
Risperidon; n (%)	6(%7,5)		
Paliperidon; n (%)	1(%1,2)		

Min: minimum; Max: maksimum; ort ± SS: ortalama ± standart sapma; *: Mann-Whitney U testi; **: Chi-square testi; ***: Student's t-testi; kalın yazılmış p-değerleri <0,05 anlamlılık düzeyini göstermektedir.

Tablo 2. Grupların fiziksel özellikleri

	Bipolar bozukluk (n=80) Ort ± SS (n=80)	Sağlıklı kontrol (n=80) Ort ± SS (n=80)	p
Bel çevresi (cm)	101,63±10,56	90,31±13,28	**<0,001**
VKİ (kg/m²)	30,16±5,09	27,33±5,75	**<0,001**
Boy (m)	1,67±0,09	1,68±0,09	0,303
Kalça çevresi (cm)	110,5±10,10	105,35±13,08	**0,005**
Kilo (kg)	84,33±15,21	77,25±15,34	**0,007**

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir; VKİ: vücut kitle indeksi; cm: santimetre; kg: kilogram; m: metre; karşılaştırmalarda Student's t-testi kullanılmıştır; kalın yazılmış p-değerleri <0,05 anlamlılık düzeyini göstermektedir.

Tablo 3. Bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarının biyokimyasal değerleri

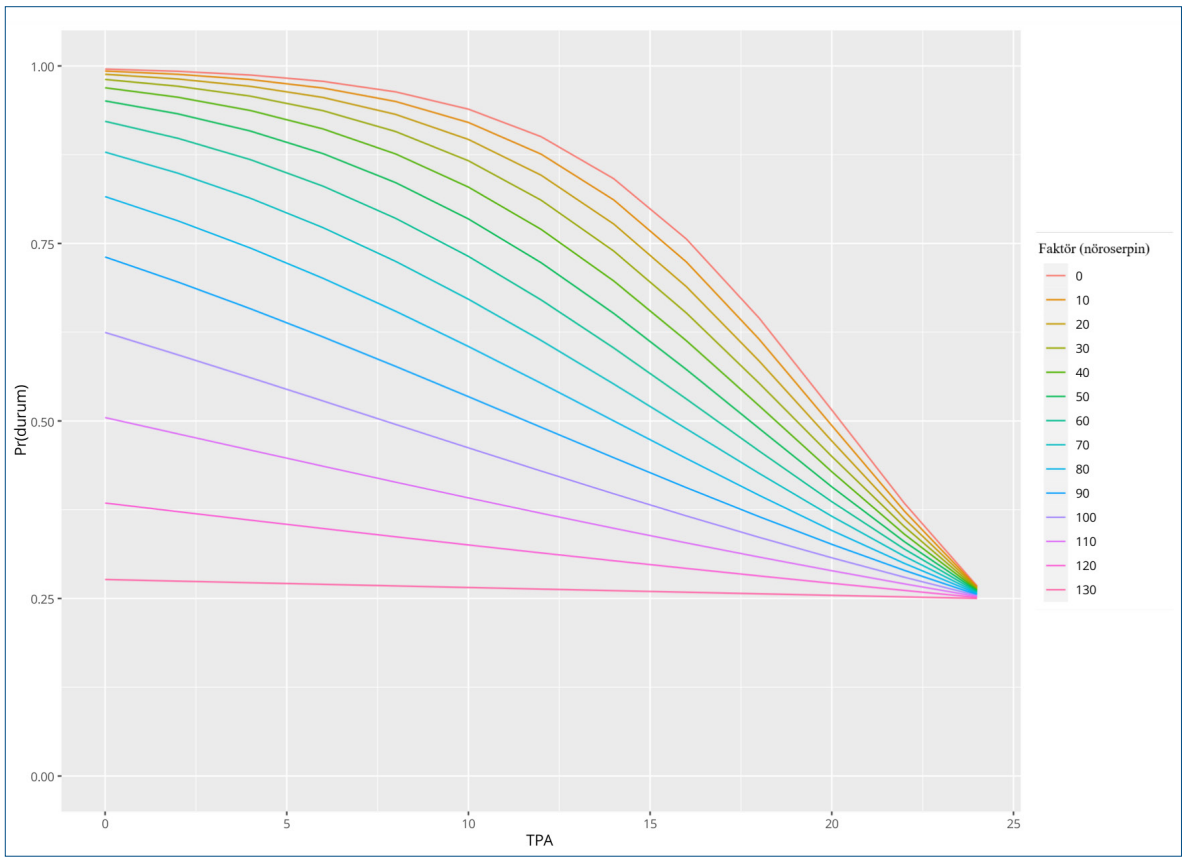
	Bipolar bozukluk Ort ± SS	Sağlıklı kontrol Ort ± SS	p
NSP (pg/ml)	35,12±30,83	56,03±36,39	**<0,001**
tPA (pg/ml)	6,05±5,34	9,87±7,33	**<0,001**
BDNF (pg/ml)	1,29±1,56	2,22±2,24	0,236
IL-6 (pg/ml)	13,92±17,73	15,50±28,21	0,820
Lenf (mcL)	2,38±0,86	2,50±0,57	0,062
Nöt (mcL)	4,22±1,52	4,03±1,25	0,711
Nöt/Lenf	2,02±1,19	1,67±0,59	0,253
Nöt/Plt	0,01±0,01	0,01±0,01	0,133
hsCRP (mg/L)	3,06±2,85	1,85±1,44	**0,004**
Plt (mcL)	249,23±50,09	267,80±60,40	**0,036**
Sedim (mm)	7,66±6,56	5,37±3,78	**0,035**

NSP: nöroserpin; tPA: doku plazminojen aktivatörü; BDNF: beyin türevli nörotrofik faktör; IL-6: interlökin-6; Nöt: nötrofil; Plt: platelet; hsCRP: yüksek duyarlı C-reaktif protein,; ort ± SS: ortalama ± standart sapma; Lenf: lenfosit; Sedim: sedimantasyon; pg/ml: pg/ml: pikogram/mililitre; mcL: mikrolitre; mg/L: miligram/litre; mm: milimetre; Student's t-testi kullanılmıştır; kalın yazılmış p-değerleri <0,05 olan anlamlı sonuçları göstermektedir.

Tablo 4. Bipolar ve sağlıklı kontrol gruplarında hsCRP, BKİ, sigara paketi/yıl, NSP ve tPA etkileşim değerlerinin etkilerinin incelenmesi

	B	S. E.	Wald	P	OR
Sigara paket/yıl	-0,036	0,019	3,800	0,051	0,964
VKİ	-0,064	0,032	3,885	**0,049**	0,938
hsCRP	-0,242	0,093	6,687	**0,010**	0,785
tPA*NSP	0,001	0,000	4,875	**0,027**	1,001

OR: odds oranı; VKİ: vücut kitle endeksi; hsCRP: yüksek duyarlı C-reaktif protein; NSP: nöroserpin; tPA: doku plazminojen aktivatörü; lojistik regresyon analizinin etkileşim tablosudur; Kalın yazılmış p-değerleri <0,05 olan anlamlı sonuçları göstermektedir.



Şekil 1. Lojistik regresyon analizi kullanılarak tPA ve NSP etkileşim grafiğinin incelenmesi
NSP: Nöroserpin, tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

Tablo 5. Bipolar grupta kullanılan duygudurum dengeleyicisi türüne göre NSP, BDNF, tPA, hsCRP, Sedim ve IL-6 değerleri

	Lityum (n=36) Ort ± SS	Valproat (n=32) Ort ± SS	P
NSP (pg/ml)	28,81±24,67	39,63±33,77	0,298
BDNF (pg/ml)	0,99±1,16	1,66±2,06	**0,011**
tPA (pg/ml)	5,08±4,51	6,97±5,74	0,120
hsCRP (mg/L)	2,87±2,55	3,38±3,44	0,632
IL-6 (pg/ml)	12,67±13,78	13,50±20,04	0,873
Sedim (mm)	7,81±7,31	6,94±3,99	0,886

NSP: nöroserpin; BDNF: beyin türevli nörotrofik faktör; tPA: doku plazminojen aktivatörü; hsCRP: yüksek duyarlı C-reaktif protein; IL-6: interlökin-6; Sedim: sedimantasyon; ort ± SS: ortalama ± standart sapma; pg/ml: pikogram/mililitre; mg/L: miligram/litre; mm: milimetre; Student's t-testi kullanılmıştır; kalın yazılmış p-değerleri <0,05 olan anlamlı sonuçları göstermektedir.

düzeyini ifade etmektedir. Serum nöroserpin düzeyleri farklı renklerle gösterilmiştir. Serum nöroserpin değeri 0 olduğunda, tPA düzeyi arttıkça BB gelişim riski de artmaktadır. Ancak grafikteki maksimum NSP değeri olan 130 dikkate alındığında, tPA değeri ne kadar artarsa artsın, hastalık gelişim riski minimum düzeydedir.

Bipolar bozukluk grubunda kullanılan duygudurum düzenleyici ilaç türüne göre NSP, BDNF, tPA ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmuştur. Buna göre, BDNF düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (p=0,011), NSP, tPA, hsCRP, sedimantasyon ve IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda NSP, tPA, BDNF, IL-6, hsCRP ve sedimantasyon serum düzeyleri incelenerek bozukluğun nörobiyolojik temellerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Bulgularımız, BB grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla NSP ve tPA düzeylerinin anlamlı derecede düşük, hsCRP ve sedimantasyon düzeylerinin ise yüksek olduğunu göstermiştir. IL-6 ve BDNF düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, özellikle ötimik dönemde BDNF düzeylerinin normalleştiğini bildiren literatürle uyumludur (20).

Literatürde NSP ve tPA düzeylerindeki azalmaların daha çok BB'nin akut dönemleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (21). Çalışmamız, NSP ve tPA düzeylerindeki azalmanın ötimik dönemde de devam ettiğini göstererek bu biyobelirteçlerin hastalığa özgü kalıcı biyolojik özellikler (trait biomarker) olabileceğine işaret etmektedir. Önceki bir çalışmada, hem manik hem de ötimik dönemdeki BB hastalarında neuroserpin gen ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, duygudurum dönemleri arasında ise fark bulunmadığı gösterilmiş, bu durumun bozukluğa özgü kronik bir değişiklik olabileceği öne sürülmüştür (22). Benzer şekilde, tPA ekspresyonunun da hem manik hem de depresif dönemlerde sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşük olduğu ve yalnızca kısmi bir normalizasyonun ötimik dönemde gözlendiği raporlanmıştır (23).

Çalışmamızda BDNF düzeyleri açısından BB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, BDNF düzeylerinin manik ve depresif dönemlerde azaldığını ancak ötimik dönemde normalleştiğini belirten mevcut literatürle uyumludur (20). Bulgularımızdaki bu benzerlik, katılımcıların ötimik dönemde olmasına bağlanabilir.

Serum nöroserpin ve tPA ekspresyonundaki değişiklikler, çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, Alzheimer hastalığında (AH) tPA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre azaldığı bilinmektedir (24). Romatoid artrit gibi sistemik enflamatuvar hastalıklarda ise periferik NSP düzeylerinin antienflamatuvar etkilerle birlikte arttığı gösterilmiştir (25). Yüksek NSP ekspresyonu, tPA aracılı nöroenflamasyonu sınırlayarak iskemik enfarkt boyutunu azaltmakta ve NSP, AH'de amiloid beta ile toksik olmayan kompleks oluşturarak kritik bir rol üstlenmektedir (26,27). Ayrıca, NSP-BDNF-tPA ekseninin merkezi sinir sistemi içinde ortak nöroprotektif yollar üzerinden etki gösterdiği bildirilmiştir (28). Bu bulgular, NSP ve tPA'nın normal fizyolojideki nöroprotektif rollerini desteklemektedir (29) ve aralarında pozitif bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda ötimik dönemde saptanan düşük NSP ve tPA düzeyleri, BB'nin patofizyolojisinde nöroenflamatuvar süreçlerin rolünü pekiştirmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, BB ile enflamasyon arasındaki ilişkiyi, sıklıkla lityumun immünomodülatör etkileri bağlamında ele almıştır (30). Manik ve depresif dönemlerde artan akut faz proteinleri (örneğin hsCRP) ve proenflamatuvar sitokinler (örneğin IL-6) nöroenflamatuvar yolları aktive etmektedir (31,32). Meta-analizler, CRP düzeylerinin manik ve depresif dönemlerde arttığını, ancak ötimik dönemde normalleştiğini; IL-6 düzeylerinin ise yüksek seyretmeye devam ettiğini göstermektedir (33). Çalışmamızda BD grubunda sedimantasyon ve hsCRP düzeyleri daha yüksek bulunmuş, IL-6 düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır (34). Bu durum, VKİ ve sigara kullanımı gibi enflamasyonla ilişkili faktörlerden kaynaklanıyor olabilir (35). Psikotrop ilaç kullanımı dışında da, obezite ve metabolik sendromun BB'de sık görüldüğü ve bu durumun enflamatuvar süreçlerin bir yansıması olduğu düşünülmektedir (36). Ayrıca sigara kullanımının antienflamatuvar mekanizmaları baskılayarak pro-enflamatuvar mediatörlerin üretimini artırdığı bilinmektedir (37). Bu veriler, çalışmamızda sigara kullanımı, VKİ ve hsCRP ile BB varlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen analizleri desteklemektedir. Bu değişkenler, enflamatuvar süreçlere katkı sağlayarak BB riskini artırabilir. BB'de enflamatuvar süreçlerin, hastalığın şiddeti, nüks riski ve tedaviye yanıtsızlık ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte, enflamasyon ile BB arasındaki ilişkinin mekanizmaları hâlen netlik kazanmamıştır (38). Bu bağlamda, çalışmamızın hem enflamatuvar hem de fibrinolitik sistemi birlikte ele alması açısından önemli olduğu düşünülmektedir (39).

Çalışmada BB hastalarında NSP düzeyleri ile kullanılan duygudurum düzenleyici ilaç türü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oysa literatürde valproat kullanımının serpin ailesi proteinlerini, dolayısıyla NSP'yi artırdığına dair bulgular mevcuttur (40). Çalışmamızda fark bulunmaması, hem lityumun hem de valproatın ortak nöroprotektif etkilerine bağlı olabilir (7). Gelecekte, tedavi öncesi ve sonrası NSP düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalar bu konudaki belirsizlikleri giderebilir.

Bu çalışmada tPA ve NSP arasındaki ilişki, diğer değişkenler dışlanarak analiz edildiğinde, karmaşık ve doğrusal olmayan bir etkileşim

gözlenmiştir. Bu bulgu, NSP'nin nöroprotektif etkilerini desteklemektedir. Elde edilen sonuçlar, tPA ve NSP'nin ortak bir nöroprotektif yolun bileşenleri olduğunu ve aralarındaki ilişkinin hastalık gelişimi açısından öngörücü bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (41). Diğer nöroprotektif bileşenlerin de değerlendirildiği ileri çalışmalar, BB'nin patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi, kesitsel tasarımı nedeniyle nedensel ilişkilere veya biyobelirteç düzeylerinin duygudurum dönemleri boyunca zamansal değişimlerine dair sonuçlar çıkarılamamaktadır. Serum nöroserpin ve tPA düzeylerini manik, depresif ve ötimik dönemler boyunca izleyen uzunlamasına çalışmalar daha sağlam veriler sunacaktır. İkincisi, örneklem yalnızca ötimik dönemdeki hastalarla sınırlı olup bulguların diğer duygudurum dönemlerine genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Üçüncü olarak, enflamatuvar ve fibrinolitik belirteçleri etkileyebileceği bilinen VKİ, sigara kullanımı ve metabolik parametreler gibi potansiyel karıştırıcı etkenler istatistiksel olarak kontrol edilse de tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Ayrıca, psikiyatrik ilaçların biyobelirteç düzeyleri üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır; her ne kadar ilaç alt grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş olsa da tedavi süresi ve doz farklılıkları sonuçları etkilemiş olabilir. Son olarak, örneklem büyüklüğü psikiyatrik popülasyonda yapılan benzer biyobelirteç çalışmalarına kıyasla yeterli olsa da, çok merkezli ve daha geniş örneklemlerle yapılacak çalışmalar bulguların dış geçerliliğini artıracaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarında NSP ve tPA düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermektedir. Bu durum, söz konusu biyobelirteçlerin duygudurum dönemlerinden bağımsız olarak trait (özellik) biyobelirteçleri olarak potansiyel rollerine işaret etmektedir. Bu biyolojik değişiklikler, BB'nin patofizyolojisine katkıda bulunan nöroprotektif ve fibrinolitik süreçlerdeki bozulmaları yansıtıyor olabilir. Beyin türevli nörotrofik faktör ve IL-6 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamış olsa da, hsCRP ve sedimantasyon değerlerindeki yükseklik, remisyon döneminde dahi süregelen düşük düzeyli enflamasyon varlığını desteklemektedir. Serum nöroserpin ve tPA arasındaki gözlenen doğrusal olmayan etkileşim, bu iki biyobelirteç arasındaki düzenleyici ilişkinin karmaşıklığını vurgulamakta ve mekanistik rollerinin araştırılmasına yönelik gelecekteki çalışmalara duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Bu biyobelirteçlerin klinik kullanıma uygunluğunu ve tedavi hedefi olarak potansiyellerini netleştirmek amacıyla, daha geniş örneklemlerle gerçekleştirilecek uzunlamasına ve dönem-spesifik araştırmalar gereklidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Karar tarihi: 11.6.2018 Karar no: 51/19).

Bilgilendirilmiş Onam: Hastalar bu çalışmaya bilgilendirilmiş onamları alınarak dâhil edilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- HK; Tasarım- GE; Denetleme- HK; Kaynaklar- HK; Malzemeler- FNA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HÜ; Analiz ve/veya Yorum- GÖ; Literatür Taraması- HÜ; Yazıyı Yazan- HÜ; Eleştirel İnceleme- GE.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, kamu, ticari ya da kâr amacı gütmeyen herhangi bir finansman kuruluşundan özel bir hibe veya mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:1–16. [Crossref]
2. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. J Affect Disord. 2013;148:161–169. [Crossref]
3. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. Lancet Psychiatry. 2016;3:171–178. [Crossref]
4. Hamdani N, Doukhan R, Kurtlucan O, Tamouza R, Leboyer M. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. Curr Psychiatry Rep. 2013;15:1–8. [Crossref]
5. 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;166:187–192. [Crossref]
6. Watkins C, Sawa A, Pomper M. Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application. Transl Psychiatry. 2014;4:e350–e350. [Crossref]
7. 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;104:91–95. [Crossref]
8. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2009;116:214–217. [Crossref]
9. Ziani PR, Feiten JG, Goularte JF, Colombo R, Antqueviezc B, Géa LP, et al. Potential candidates for biomarkers in bipolar disorder: a proteomic approach through systems biology. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2022;20:211. [Crossref]
10. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. Br J Haematol. 2005;129:307–321. [Crossref]
11. Niego Be, Medcalf RL. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis?J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34:1283–1296. [Crossref]
12. Wu J, Echeverry R, Guzman J, Yepes M. Neuroserpin protects neurons from ischemia-induced plasmin-mediated cell death independently of tissue-type plasminogen activator inhibition. Am J Pathol. 2010;177:2576–2584. [Crossref]
13. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. J Neurosci. 2009;29:12764–12767. [Crossref]
14. Zhou L, Xiong J, Lim Y, Ruan Y, Huang C, Zhu Y, et al. Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression. J Affect Disord. 2013;150:776–784. [Crossref]
15. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. Neurosci Lett. 2006;398:215–219. [Crossref]
16. Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2016;21:216–228. [Crossref]
17. Perucci LO, Vago JP, Miles LA, Sousa LP. Cross-talk between the plasminogen/plasmin system and inflammation resolution. J Thromb Haemost. 2023;21:2666–2678. [Crossref]
18. Hoirisch-Clapauch S. Mechanisms affecting brain remodeling in depression: do all roads lead to impaired fibrinolysis? Mol Psychiatry. 2022;27:525–533. [Crossref]
19. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56–62. [Crossref]
20. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. Psychiatry Investig. 2010;7:243–250. [Crossref]
21. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Improvement of psychotic symptoms and the role of tissue plasminogen activator. Int J Mol Sci. 2015;16:27550–27560. [Crossref]
22. Çinar RK. Neuroserpin in bipolar disorder. Curr Top Med Chem. 2020;20:518–523. [Crossref]
23. Chen S, Jiang H, Liu Y, Hou Z, Yue Y, Zhang Y, et al. Combined serum levels of multiple proteins in tPA-BDNF pathway may aid the diagnosis of five mental disorders. Sci Rep. 201731;7:6871. [Crossref]
24. Oh SB, Suh N, Kim I, Lee J-Y. Impacts of aging and amyloid-β deposition on plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. Brain Res. 2015;1597:159–167. [Crossref]
25. Ali NH, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alnaaim SA, Alexiou A, Papadakis M, et al. The probable role of tissue plasminogen activator/neuroserpin axis in Alzheimer's disease: a new perspective. Acta Neurol Belg. 2024;124:377–388. [Crossref]
26. Lebeurrier N, Liot G, Lopez-Atalaya JP, Orset C, Fernandez-Monreal M, Sonderegger P, et al. The brain-specific tissue-type plasminogen activator inhibitor, neuroserpin, protects neurons against excitotoxicity both in vitro and in vivo. Mol Cell Neurosci. 2005;30:552–558. [Crossref]

27. Kinghorn KJ, Crowther DC, Sharp LK, Nerelius C, Davis RL, Chang HT, et al. Neuroserpin binds Aβ and is a neuroprotective component of amyloid plaques in Alzheimer disease. J Biol Chem. 2006;281:29268–29277. [Crossref]
28. Nakanishi H. Proteases and synaptic activity. In: Lendeckel U, Hooper NM, editors. Proteases in the Brain. New York, NY: Springer; 2005. p. 303-322. [Crossref]
29. Lee TW, Tsang VW, Birch NP. Physiological and pathological roles of tissue plasminogen activator and its inhibitor neuroserpin in the nervous system. Front Cell Neurosci. 2015;9:396. [Crossref]
30. Horrobin DF, Lieb J. A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system. Med Hypotheses. 1981;7:891–905. [Crossref]
31. Chen M-H, Chang W-C, Hsu J-W, Huang K-L, Tu P-C, Su T-P, et al. Correlation of proinflammatory cytokines levels and reduced gray matter volumes between patients with bipolar disorder and unipolar depression. J Affect Disord. 2019;245:8–15. [Crossref]
32. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. Brain Sci. 2017;7:144. [Crossref]
33. Solmi M, Sharma MS, Osimo EF, Fornaro M, Bortolato B, Croatto G, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-1β across the mood spectrum in bipolar disorder: a meta-analysis of mean differences and variability. 2021;97:193–203. [Crossref]
34. Abshad M, Das B, Kumar M, Dey P, Kshitiz KK. Role of high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker and endophenotype in mania. Prim Care Companion CNS Disord. 2022;24:44481. [Crossref]
35. Kok Kendirlioglu B, Cihnioglu R, Kalelioglu T, Unalan Ozpercin P, Yuksel Oksuz O, Sozen S, et al. May PPAR gamma be significant in bipolar disorder only in the presence of metabolic syndrome?. Psychiatr Danub. 2023;35:210–219. [Crossref]
36. Li C, Birmaher B, Rooks B, Gill MK, Hower H, Axelson DA, et al. High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2019;80:18m12422. [Crossref]
37. Caito S, Yang S-R, Kode A, Edirisinghe I, Rajendrasozhan S, Phipps RP, et al. Rosiglitazone and 15-deoxy-Δ12, 14-prostaglandin J2, PPAR γ agonists, differentially regulate cigarette smoke-mediated pro-inflammatory cytokine release in monocytes/macrophages. Antioxid Redox Signal. 2008;10:253–260. [Crossref]
38. Rosenblat J, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction?. Acta Psychiatr Scand. 2015;132:180–191. [Crossref]
39. Hatch JK, Scola G, Olowoyeye O, Collins JE, Andreazza AC, Moody A, et al. Inflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor as potential bridges linking bipolar disorder and cardiovascular risk among adolescents. J Clin Psychiatry. 2017;78:10383. [Crossref]
40. Balasubramanian D, Pearson JF, Kennedy MA. Gene expression effects of lithium and valproic acid in a serotonergic cell line. Physiol Genomics. 2019;51:43–50. [Crossref]
41. Ding S, Chen Q, Chen H, Luo B, Li C, Wang L, et al. The neuroprotective role of neuroserpin in ischemic and hemorrhagic stroke. Curr Neuropharmacol. 2021;19:1367–1378. [Crossref]