



# Bipolar Bozukluk ve Romatoid Artrit İlişkisi

## Relationship Between Bipolar Disorder and Rheumatoid Arthritis

● Melike Mandacı<sup>1</sup>, ● Aslı Sarandöl<sup>1</sup>, ● Cengiz Akkaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa

### ÖZ

Romatoid artrit, sinovit, sistemik inflamasyon, artrit ve vaskülit, anemi, mononörit, pulmoner fibrozis gibi eklem dışı sistem tutulumu ile karakterize olan zamanında ve yeterli tedavi edilmezse eklem destruksyonuna, eklem hareketlerinin kısıtlanmasına, hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilecek kronik bir otoimmün hastalıktır. Romatoid artrit hastalarında eklem bulgularının yanı sıra klinik tabloya bilişsel işlev bozukluğu, davranış değişiklikleri ve duygudurum değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik belirtiler de eşlik edebilir. Romatoid artrit hastalarında nöroinflamatuvar sürecin, plazmadaki proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışın, uzun süre kullanılan ilaçların yan etkilerinin, hastalıkla birlikte oluşan yeti yitiminin ve olası ortak gen bölgelerinin bu belirtilere neden olabileceği düşünülmektedir. Romatoid artrit hastalarında psikiyatrik semptom ve bozukluklarla ilgili giderek artan sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır. Özellikle anksiyete bozuklukları ve major depresif bozukluk ile ilişkisine odaklanan birçok çalışma mevcuttur. Bipolar bozukluk etiyolojisinde immün fonksiyonlarda bozulmanın yer aldığına ilişkin giderek artan sayıda çalışma bulunmaktadır. Bipolar bozukluk hastalarının plazmalarında sitokin düzeylerinde değişiklikler görülmesi bu görüşü destekler niteliktedir. Çeşitli otoimmün hastalıklarla bipolar bozukluk arasındaki ilişki araştırılmaya devam edilmektedir. Romatolojik hastalığı olan bireylerde, psikiyatrik eş tanılar açısından dikkatli olunması hastaların tedaviye uyumu ve klinik seyir açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Bipolar bozukluk, romatoid artrit, inflamasyon, psikonöroimmünoloji

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that is characterized by synovitis, systemic inflammation, arthritis and vasculitis, anemia, mononeuritis, pulmonary fibrosis, and can cause joint destruction, limitation of joint movements and impairment of the patient's quality of life if not treated in right time and adequate manner. In addition to joint symptoms, neuropsychiatric symptoms such as cognitive dysfunction, behavioral changes, and mood changes may accompany rheumatoid arthritis patients. It is thought that neuroinflammatory process in rheumatoid arthritis patients, increase in proinflammatory cytokine levels in plasma; side effects of drugs used for a long time, disability that occurs with the disease, and possible common gene regions may cause these symptoms. An increasing number of studies are being published on psychiatric symptoms and disorders in patients with rheumatoid arthritis. There are many studies focusing especially on its relationship with anxiety disorders and major depressive disorder. There are increasing numbers of studies showing that the impairment of immune functions is involved in the etiology of bipolar disorder. The changes in cytokine levels in the plasma of bipolar disorder patients supports this argument. The relationship between various autoimmune diseases and bipolar disorder continues to be examined. In people with rheumatological diseases, it is important to be careful in psychiatric comorbidities in terms of patient compliance and clinical course.

**Keywords:** Bipolar disorder, rheumatoid arthritis, inflammation, psychoneuroimmunology

### Giriş

Romatoid artrit (RA) birincil olarak sinoviyal eklemleri etkileyen, ilerleyici kas-iskelet sistemi hasarı ile ilişkili sık görülen bir inflamatuvar hastalıktır (Uhlig ve ark. 2014). RA insidansı 40/100000 kişi/yıl olmakla birlikte en yüksek insidans 50-60 yaşlar arasındadır (Cross ve ark. 2010, Scott ve ark. 2010). RA'nın eklem dışı etkilerine iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları, pulmoner hastalıklar ve osteoporoz gibi iskelet sistemi hastalıkları örnek verilebilir. RA artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur.

RA fiziksel etkilerinin yanında hastanın aile hayatı, iş yaşamı, sosyal ilişkileri, psikolojik durumu gibi hayatının tüm alanlarını etkileyen, işlev kaybına neden olan ilerleyici bir hastalıktır. Otoimmün bir hastalık olan RA patogenezinde; interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış ve doğal ve kazanılmış immün sistem fonksiyonlarında bozulmalar bulunmaktadır (Szekanecz ve ark. 2010, Firestein ve McInnes 2017). RA gibi otoimmün hastalıklar nörotransmitter anormallikleri ve nöroinflamasyona sebep olabilecek kronik inflamasyonla karakterizedir.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Melike Mandacı, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**E-posta/E-mail:** melikemandaci@uludag.edu.tr **Geliş tarihi/Received:** 19.04.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 27.08.2021

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1333-3475

Nöroinflamasyon ve nörotransmitter anormalliklerinin psikiyatrik hastalıklarla ilişkisinin bulunduğu gösterilmesinin ardından kronik inflamasyonla giden otoimmün hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki olası bir ilişkiye yönelik çalışmalar artmıştır. Otoimmün hastalıklar ile major depresif bozukluk (MDB), Şizofreni ve bipolar bozukluk (BB) arasındaki ilişki birçok araştırma ile gösterilmiştir (Najjar ve ark. 2013). RA ile özellikle şizofreni ve MDB arasındaki ilişkiye vurgu yapan birçok çalışma bulunmasına rağmen BB ile ilişkisine dair çalışmalar nispeten azdır (Torrey ve Yolken 2001, Dickens ve ark. 2002). Bu makale, RA ve BB arasındaki ilişkiye ve bu ilişkinin olası etyopatogenezine odaklanmayı amaçlamaktadır. Bu olası mekanizmaların, farmakolojik araştırmalara ve hastalığın patogenezinin anlaşılmasına temel oluşturacağı öne sürülebilir.

## Romatoid Artrit ve Psikiyatrik Hastalık Eş Tanıları

RA tanısı anında hastaların üçte birinden fazlası yüksek emosyonel stres düzeyi bildirmektedir (Persson ve ark. 2005). Ayrıca ilerleyen 5 yılda hastaların %80'inde depresif bozukluk görüldüğü bildirilmiştir (Wang ve ark. 2014). Danimarka'da sağlık verileri kullanılarak yapılan geniş çaplı bir çalışmada tirotoksikoz, RA, multipl skleroz, psöriazis ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı tanısı sonrası ilk 4 yılda, otoimmün hepatit tanısı sonrası 5 yıl ve sonrasında BB riskinin arttığı gösterilmiştir (Eaton ve ark. 2010). Tanı öncesine uzanan çalışmalar ele alındığında RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre BB görülme insidansı tanı konmadan 2-3 yıl önce de yüksek bulunmuştur (Marrie ve ark. 2019).

Tüm ruhsal hastalıklar içinde depresyon, RA ile en güçlü bağlantısı olan hastalıktır (Covic ve ark. 2012). Depresyon ve RA ilişkisini araştıran çalışmalarda RA hastalarında depresyon prevalansı %14'ten %48'e varan geniş bir aralıkta tanımlanmaktadır (Waraich ve ark. 2004, Matcham ve ark. 2013). Matcham ve arkadaşlarının (2013) yayınladığı ve 13189 hastanın dahil edildiği bir meta analizde daha tutarlı bir sonuç elde edilmiş ve RA hastalarında depresyon prevalansı %18.8 olarak bulunmuş, dolayısıyla genel popülasyona göre RA hastalarında depresyon riski artmış olarak saptanmıştır.

RA hastalarında anksiyete görülme sıklığının genel popülasyondan yüksek olduğu saptanmıştır (Ho ve ark. 2011). Anksiyete; hastanın yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, ağrı duyusunun yoğunluğu, hastalık aktivitesi ve sosyo-ekonomik durumu ile ilişkili bulunmuştur (Kojima ve ark. 2009, Ho ve ark. 2011, İmran ve ark. 2015). Qiu ve arkadaşlarının yayınladığı 10 kohort çalışmasını içeren, 139875 hastanın incelendiği bir meta analizde RA hastalarında hasta olmayanlara göre anksiyete prevalansında artış olduğu sonucuna varılmıştır (Qiu ve ark. 2019). Ayrıca anksiyetenin eşlik ettiği RA hastalarının tedaviye uyumunun daha düşük olduğu görülmüştür (Kekow ve ark. 2011). Yakın zamanda RA tanısı konmuş kişilerde, başlangıçtaki psikiyatrik eştanı, özellikle depresyon, başlangıçta daha fazla ağrı ve daha kötü işlevsel durum ile ilişkilidir ve 1 yılda klinik remisyon olasılığının %40 azalmasıyla ilişkilidir (Hitchon ve ark. 2016).

Yakın tarihli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bazı genetik lokusların pleiotropik etkilere sahip olduğunu ve depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bazı genetik lokuslar, RA ve diğer immün aracılı bozuklukların yanı sıra bipolar bozukluk ve şizofreni riski ile ortaklaşa ilişkilidir (Wang ve ark. 2003). Kronik hastalığa ikincil kronik stres gibi ortak çevresel faktörler de rol oynayabilir (Cohen ve ark. 2012, Pervanidou ve Chrousos 2012, Winkel ve ark. 2013, , Calcia ve ark. 2016, Schmeer ve Yoon 2016).

Son yıllarda RA ve BB arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar içerisinde RA hastalarında BB görülme riskinin arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan çalışmalar da mevcuttur. Yapılan boylamsal bir çalışmada artriti olan kişilerin sağlıklı kontrollere kıyasla duygudurum ve anksiyete bozuklukları açısından eşzamanlı olarak daha yüksek riske sahip oldukları ve artritin zaman içinde duygudurum bozukluklarının gelişmesine katkıda bulunduğu yönünde kanıtlar olduğu belirtilmiştir (Van't ve ark. 2010). Yapılan çalışmalarda bulunan ilişkinin altında yatan mekanizma ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tanı öncesi veya tanı sürecinde psikiyatrik bozuklukların daha sık görülmesini açıklayacak bazı olası mekanizmalar bulunmaktadır. Öncelikle otoimmün hastalıkların kliniğinin bulunmadığı fakat kronik inflamatuvar sürecin psikiyatrik semptomların ortaya çıkacağı kadar ilerlediği öne sürülebilir. Elde edilen veriler depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluk riskinin inflamasyon ve hücre aracılı immün sistemden etkilendiğini göstermektedir (Vieira ve ark. 2010, Berk ve ark. 2013, Rosenblat ve McIntyre 2015). İkinci olarak RA gibi otoimmün hastalıklar ile psikiyatrik bozuklukların ortak etimolojik faktörleri olabilir. Örneğin sosyal zorluklar ve kronik stres nörobiyolojik bazı değişikliklere sebep olabilir, bunlar sonucunda da bir veya birden çok kronik hastalık görülme riski artabilir (Cohen ve ark. 2012). Otoimmün hastalıklarda, farklı lokal patojenetik etkilere sahip ortak etiyojik faktörler, bir veya daha fazla organ sisteminde kronik bağışıklık bozuklukları olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca RA gibi kronik hastalığı bulunan kişilerin sağlık sistemine başvuru sayılarının artması, böylece diğer durumların tanılarını alma olasılıklarının arttığı bir süreyans yanlılığı olabilir. Üzerinde durulan olası mekanizmalardan biri plazmadaki çeşitli sitokinlerin kan-beyin bariyeri fonksiyonunda bozulmaya neden olması ve periferik inflamasyonun santral sinir sistemindeki inflamasyonu artırmasıdır (Abbott ve ark. 2006).

## Bipolar Bozukluk ve Periferik İnflamasyon

Şizofreni ve BB hastalarında yapılan bir çalışmada doğal veya kazanılmış immün sistem yanıtına işaret eden artmış otoantikör, sitokin ve akut faz seviyeleri (Miller ve ark. 2011, Modabbernia ve ark. 2013, İsgren ve ark. 2015), endotel hücreleri ve glia aktivasyon belirteçleri (Jakobsson ve ark. 2015), glutamaterjik sistem düzensizlikleri (Sasayama ve ark. 2013, Pålsson ve ark. 2015), artmış oksidatif stres ve kan-beyin bariyeri fonksiyon bozuklukları (Najjar ve ark. 2013, Zetterberg ve ark. 2014)

bulunmuştur. Brietzke ve ark. (2009) yaptıkları bir çalışmada BB hastalarında ötimik ve semptomatik fazlarda proinflamatuvar durumu gözlemlemiş, immün sinyalizasyonun duygudurumdan bağımsız olarak BB hastalarında aktive olduğunu öne sürmüşlerdir. İmmünoloji alanında giderek artan çalışmalarla birlikte BB patogenezisinde kronik nöroinflamasyonun rol oynadığı gösterilmiştir (Rege ve Hodgkinson 2013). Postmortem çalışmalar BB hastalarında frontal kortekste artmış eksitotoksisite ve nöroinflamatuvar belirteçler bulunduğunu göstermiştir (Rao ve ark. 2010).

Epidemiyolojik çalışmalar, psikiyatrik bozukluklar ile otoimmünite, inflamasyon ve otoimmün hastalıkları tetikleyebilecek enfeksiyonlar arasında bağlantı kurulabileceğini iddia etmektedir (Arias ve ark. 2012, Benros ve ark. 2013). Danimarka nüfusu temelli araştırmalar, kendinde veya ailesinde otoimmün hastalık öyküsü olan kişilerde % 29-45 daha yüksek şizofreni riski ve %20-70 daha fazla BB riski bulunduğunu bildirmiştir (Eaton ve ark. 2006, 2010).

BB hastalarında periferik inflamatuvar belirteçler olan interlökin-4 (IL-4), IL-6, interlökin-10 (IL-10), çözünebilir interlökin- 2 reseptörü (sIL-2R), çözünebilir interlökin- 6 reseptörü (sIL-6R), TNF-a, çözünebilir tümör nekroz faktör reseptörü-1 (sTNFR-1) düzeylerinde artış saptanmıştır (Modabbernia ve ark. 2013, Munkholm ve ark. 2013). TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ve IL-4 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin manik atak sırasında sağlıklı kontrollere göre arttığı bulunması ve yine başka bir çalışmada manik ve hipomanik atak sırasında Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nda ve serumda IL-1 $\beta$  düzeylerinin ve mikrogial aktivasyon ataklarının arttığı tespit (Söderlund ve ark. 2011) immün sistem düzensizliklerinin duygudurum üzerine etkilerini destekler niteliktedir. Goldsmith ve arkadaşlarının (2016) yayınladığı bir meta analizde akut atak sırasında serum IL-6, TNF-a, sIL-2R ve interlökin- 1 reseptör antagonisti (IL-1RA) seviyelerinde artış olduğu; tedavi ile IL-6 ve IL-1RA seviyelerinin düştüğü sonucuna varılmıştır.

RA ve sistemik lupus eritematozus gibi inflamasyonla giden pek çok hastalığın nöropsikiyatrik komponenti bulunmaktadır. Periferik enflamasyonun santral sinir sistemi üzerine etkileri araştırılmaktadır. Bu amaçla fare ve insanlarda yapılan çalışmalarda RA kaynaklı periferik enflamasyonun sitokinle indüklenen nörotransmitter değişikliklerinin ve mikrogial aktivasyon artışının bir sonucu olarak (Miller ve Raison 2016, Rosenblat ve McIntyre 2017) nöroinflamasyonun arttığı görülmüştür (Lampa ve ark. 2012). Sitokinler insanda duygudurumu düzenleyen beyin yollarını etkileyen nöroendokrin sistemi düzenlemede rol oynamaktadır (Brietzke ve Kapczinski 2008). Proinflamatuvar sitokinlerin hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) ekseninin aktivasyonunu arttırması da olası mekanizmalardan biridir. Yapılan meta analizler BB hastalarında kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca yüksek kortizol seviyeleri manik atak ile bağlantılıdır (Belvederi ve ark. 2016).

Kronik HHA aktivasyonu BB hastalarında anormal glukokortikoid sinyalizasyonuna yol açabilir (Spiliotaki et al. 2006). BB hastalarında kortizol yanıtlarında azalma bildirilmiştir (Daban ve ark. 2005). Glukokortikoid reseptör (GR) aktivasyonunun antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Kronik stres, GR direncine sebep olarak immün yanıtın negatif geri bildirim döngüsünü önler (Cohen ve ark. 2012). Ayrıca IL-1, IL-6, TNF-a, IFN-a gibi inflamatuvar sitokinler kronik hiperkortizolemiye yol açarak HHA aktivitesini azaltır, immün yanıtın kendisini sınırlamasını önler (Pace ve Miller, 2009). Hiperkortizolemi kilo alma, insülin direnci, hipotiroidizm gibi BB ile ilişkili bulunan endokrin değişikliklere yol açar. (Cole ve ark. 2002)

İmmün sistem ve beyin yaşamın erken dönemlerinde tam olarak gelişmiş değildir ve bu nedenle psikolojik stresten etkilenebilmektedir. İnflamatuvar değişikliklerin aktivasyonunda önemli rol oynayan (Pace ve ark. 2007, Miller ve ark. 2009, Zunszain ve ark. 2011) nöroplastisitedeki hasarlanmalar epigenetik modifikasyonların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (McGowan ve ark. 2009, Perroud ve ark. 2011, Labonte ve ark. 2012, Tyrka ve ark. 2012, Klengel ve ark. 2013, Mehta ve ark. 2013). Çocukluk çağı travmaları, travmaya maruz kalmamış kişilerle kıyaslandığında psikiyatrik bozukluğa sebep olsa da olmasa da inflamatuvar yanıtta artışla ilişkilendirilmiştir (Pace ve ark. 2006, Carpenter ve ark. 2010). Ayrıca çocukluk çağı travmaları GR sinyalizasyonunda bozulmalara ve HHA aks hiperaktivasyonuna yol açabilir. Sonuç olarak inflamasyonu sınırlama özelliği olan kortizol seviyesi azalır (Weaver ve ark. 2004, Pervanidou 2008, Trickett ve ark. 2010, Klengel ve ark. 2013). Ek olarak çocukluk çağı travmaları inflamasyonu arttıran barsak mikrobiyaya düzensizlikleri, uyku bozuklukları, alkol-madde kullanımı (Danese ve Lewis 2017), otoimmün hastalıklar (Dube ve ark. 2009) ve metabolik sendrom (Pervanidou ve Chrousos, 2012) gibi faktörlerle bağlantılı bulunmuştur.

Sitokinlerin immünolojik rolleri dışında santral sinir sisteminde uyku düzenlenmesinde de rolleri bulunmaktadır (Opp 2005). Bu düzenlemelerin mekanizması karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. IL-1 ve TNF-a hayvan modellerinde NREM uykusunu desteklerken, antagonistlerinin REM dönemini artırdığı gösterilmiştir (Obal ve Krueger 2003). bu proinflamatuvar sitokinlerin aşırı konsantrasyonlarının uykunun bozulmasına ve daha sık uyanmalara neden olduğu (İmeri ve Opp 2009), IL-6 düzeyinin insanlarda REM uykusunda, REM yoğunluğunda ve NREM uykusunun baskılanmasında artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (Irwin ve ark. 2004, Thomas ve ark 2011). Yüksek IL-6 seviyeleri, subjektif olarak uyku kalitesinde bir azalma ile ilişkilidir (Thomas ve ark. 2011) .

Uyku bozukluklarının IL-6'nın yukarı regülasyonuna ikincil olduğu ve bu yukarı regülasyonun monositlerde IL-6 için yüksek mRNA kodlaması ile ilişkili olduğu varsayımına göre Bipolar bozukluğu olan hastalarda düzensiz uyku tedavisinde immünmodülatör ilaçların kullanımının yolu açılabilir. IL-6 RA hastalarının tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bir IL-6 antagonisti olan tocilizumab uygulanan RA hastalarında uyku kalitesinde önemli ilerleme sağlandığı gösterilmiştir (Fragiadaki ve ark. 2012). İnflamasyonla ortaya çıkan oksijen radikallerindeki

artışın ve oksidatif stresin de nörolojik hasar ile duygudurum ve kognisyon değişikliklerine sebep olabileceği düşünülmektedir (Berk ve ark. 2011).

## Bipolar Bozukluk ve Genetik

Son yıllarda BB ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiler araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Klinik çalışmalar BB hastalarında RA, tiroit hastalıkları, Tip 1 Diyabet ve benzeri immün sistem ilişkili hastalıkların genel popülasyona oranla daha sık görüldüğünü göstermiştir (Forty ve ark. 2014). İmmün sistem hastalıkları ve BB arasındaki ilişki tek taraflı değildir. Cremaschi ve arkadaşlarının (2017) şizofreni ve BB hastaları ile yaptığı çalışmada RA, romatoid myalji ve otoimmün tiroid hastalıklarının bipolar hastalarında arttığını bulmuşlardır.

Pleiotropi terimi genetikte gen mutasyonları ve fenotip arasındaki ilişkileri tanımlamak için kullanılmaktadır (Paaby ve Rockman 2013). Genetik çalışmalarda pleiotropi hastalıklar arasındaki korelasyonları anlamaya ve genetik bağlantılarını bulmaya yardımcı olabilir. (Li ve ark. 2014) Nükleotid polimorfizmleri ve spesifik gen bölgelerini inceleyen bir çalışmada MHC bölgesinin psikiyatrik hastalıklar ve immün sistem hastalıkları arasındaki pleiotropiye katkıda bulunduğunu gösterilmiştir. (Tylee ve ark. 2018)

Bazı araştırmalarda BB ve inflamasyon ilişkili komorbiditelerdeki genetik değişiklikler araştırılmıştır, elde edilen ilk veriler BB hastalarının inflamasyona yatkınlık yaratan genleri taşıyor olabileceğini göstermiştir. Sağlıklı bireylere kıyasla, BB hastalarının IL-6, IL-8 ve IFN yolakları ile direkt alakalı genetik değişikliklere daha fazla sahip oldukları görülmüştür (Drago ve ark. 2015). BB ile bağdaştırılan 13 gen, CASP1 ve STAT öne çıkmaktadır. CASP1; IL-1-β üretiminden sorumludur (Vasilakos ve Shivers 1996), STAT ise inflamatuvar yanıtlarda rol alan transkripsiyonel faktörleri kodlar (Brierley ve Fish 2005). BB hastalarında doğal bağışıklık yanıtından sorumlu reseptörleri kodlayan genlerde genetik varyasyonlar saptanmıştır. Örneğin; TLR-4 rs1927914 A ve TLR-4 rs11536891 T allellerinin BB hastalarında daha sık oranda homozigot olarak bulunduğu saptanmıştır, bu farklılık patojenlere karşı savunmada azalması bağlantılı olabilir (Oliveira ve ark. 2014)

17q12 lokusu ve tanımlanan ERBB2 geni genetik temelli ilişkilendirme çalışmalarında BB ile ilişkili olarak bulunmuştur. (Hou ve ark. 2016). ERBB2 ve ilişkili genler tirozin kiraz reseptörleri ve nöregulin gibi nöral devreler, myelinizasyon, nörotransmisyon ve sinaptik plastisite üzerinde etkili olan büyüme faktörlerini kodlamaktadır. Bu ligand ve reseptörlerin BB ve şizofreniye yatkınlık oluşturduğuna dair kanıtlar artmaktadır. (Mei ve Nave 2014) Ayrıca yapılan genetik temelli çalışmalarda ERBB2 geninin birçok otoimmün hastalığa yatkınlık yaratabileceğine dair sonuçlar dikkat çekicidir (Tylee ve ark. 2018). Sonuç olarak RA ve BB güçlü kalıtsal özellikleri olduğu bilinen iki hastalıktır ve bu hastalıkların benzer genetik yatkınlık lokuslarına sahip olabileceği düşünülmekle birlikte bu iki hastalık için henüz benzer bir lokus tanımlanmamıştır. Bu alanda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Bipolar Bozukluk- Romatoid Artrit Komorbiditesi

Otoimmün hastalık komorbiditesi olan BB hastaları, otoimmün hastalık komorbiditesi olmayan BB hastalarına kıyasla daha düşük ortalama yaşam süresine, daha yüksek kendine zarar verme riskine, daha düşük tedavi başarısına ve daha yüksek hastanede ölüm riskine sahiptir (Thomsen ve ark. 2005, Singhal ve ark. 2014, Dickerson ve ark. 2016, Chebli ve ark. 2020). Sonuç olarak, bu tür hastaların tedavi ve yönetim riski daha ciddidir. BB ve otoimmün hastalığın komorbiditesi, gelecekteki araştırmalar için alan sağlayabilir, hastalığın tedavisi ve yönetimine rehberlik edebilir. İlk olarak, BB olan hastalarda spesifik olmayan antikor titrelerinde çeşitli anormallikler vardır ve bu anormalliklerin çoğu hastalığın ilk başlangıcından önce ortaya çıkar (Benedetti ve ark. 2020)

Bu nedenle immünolojik parametre sonuçları, yüksek risk gruplarında bipolar bozukluk başlangıcının erken uyarısında rol oynar. İkinci olarak, düzenleyici T hücrelerinin daha yüksek oranı (Drexahge ve ark. 2011, Kuwabara ve ark. 2018) gibi BB'nin başlangıcı sırasında immünolojik indeksteki değişikliklerin çeşitliliği nedeniyle, çeşitli sitokinlerin IL-6, IL-8, IL-1β, TNF-α, TNF-β1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) (Luo ve ark. 2016, Rosenblat ve McIntyre 2017, Chen ve ark. 2020) düzeyindeki değişiklikler, hem de bu değişikliklerin derecesi, duygudurum hastalıklarının şiddeti ile ilişkilidir. Bu nedenle, bu immünolojik göstergelerin, BB'nin klinik tedavisi ve sonuçları için bir referans olarak da kullanılabilmesi ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Üçüncüsü, çalışmalar, bazı spesifik olmayan immünolojik göstergelerin (merkezi granülosit/lenfosit oranı gibi) toplum sağlığı yönetimi ve sosyal yaşam için pratik önemi olan BB olan hastaların intihar riskini ve bilişsel düzeylerini öngörebildiğini göstermiştir (İvkovic ve ark. 2016, Sağlam ve ark. 2018). Otoimmün hastalıkların patogenezinin araştırılması sonucunda araştırmacılar BB patogenezinde sitokinle indüklenen monoamin düzey değişiklikleri, oksidatif stres artışı, mikroglia aktivasyonunun anormal artışı, HHA aks aktivitesinin artışı hipotezlerini öne sürmüşlerdir (Rosenblat ve McIntyre 2017). Günümüzde inflamasyon-duygudurum yolağı BB tedavisi için hedef alan haline gelmiştir (SayuriYagamata ve ark. 2017) ve antiinflamatuvar ilaçlar ve immünsüpresif ilaçlar klinik çalışmalarda yer almaya başlamıştır. Bu çalışmaların sonucu ile RA gibi otoimmün hastalıklar ile BB komorbiditesi tedavisinde önemli yol alınabileceği düşünülebilir.

## Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Ruhsal Etkileri

Psikiyatrik semptomların ve bozuklukların ortaya çıkmasına otoimmün hastalıklarda uzun yıllar devam eden ilaç kullanımının da sebep olabileceği düşünülmektedir. RA tedavisinde yaygın olarak kullanılan sistemik kortikosteroid ilaç tedavisi sırasında psikiyatrik belirtilerin görülmesi sıktır. Duygudurum değişiklikleri, kognitif bozukluklar, uyku ve davranış değişiklikleri, deliryum ve psikoz bunlardan bazılarıdır

(Warrington ve Bostwick 2006). Bolanos ve ark. (2004) kortikosteroid kullanımına bağlı duygudurum veya anksiyete bozukluğu riskini %60 olarak bulmuşlardır. Kortikosteroidlerin nöropsikiyatrik etkileri genellikle HHA eksenindeki düzensizlik ve immün yanıtta bozulma ile ilişkilendirilmiştir.

TNF-a antagonistleri gibi monoklonal antikorların kognisyon ve duygudurum üzerinde iyileşmeye katkı sağladığı yönünde vaka bildirimleri literatürde yer almakla birlikte çeşitli monoklonal antikorlar ile ilişkilendirilen mani atağı bildirimleri de mevcuttur (Kaufman 2005, Brietzke ve Lafer 2010, Ceide ve Rosenberg 2011, Austen ve Tan 2012). Monoklonal antikorlar ve duygudurum ataklarının tetiklenmesi arasındaki ilişki vaka bildirimleri ile sınırlıdır. Bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antimalaryal ilaçlar; santral sinir sistemi belirtileri, irritabilite, sinirlilik, duyu değişimleri, uyku bozuklukları ve psikoz gibi klinik durumlara sebep olabilir (Hsu ve ark. 2011). Hidroksiklorokin kan beyin bariyerini geçebilmesi ve plazma konsantrasyonundan çok daha yüksek seviyelere çıkabilmesi santral sinir sistemi üzerine olası yan etkilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Kelley ve ark. 2001, Manzo ve ark. 2017). Klorokin dopamin nörotransmisyonunu artırdığı ve dopamin reseptörlerine direkt olarak bağlanarak dopamin reseptörlerinin aşağı doğru regülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Bogaczewicz ark. 2013). Beyindeki bilinen nörotransmitter etkileşimleri göz önüne alındığında; klorokin dopaminergic özelliklerinin muskarinik asetilkolin reseptörleri üzerindeki antagonistik etkilerinin ve glutamat sinyalizasyonunun dolaylı negatif modülasyonu ile daha da artacağı varsayılabilir (Kanju ve ark. 2007, Schatzberg ve Nemeroff 2009). Daha önceki bulgular, selekoksib ve infliximab gibi geleneksel anti-inflamatuar ilaçların, duygudurum bozuklukları olan popülasyonlarda potansiyel antidepresan özellikte kullanıma uygun olabileceğini göstermektedir. (Raison ve ark. 2013, Fond ve ark. 2014, Weinberger ve ark. 2015)

Son zamanlardaki yeni anti-inflamatuar ve immünomodülatör ilaçların geliştirilmesi, duygudurum bozukluklarının tedavisi için bağımsız temelli müdahalelerin geliştirilmesi ve uygulanmasına ivme kazandırmıştır. (Rosenblatt ve ark. 2016). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, immün/inflamatuar sitokin reseptörleri ile etkileşimlerin, Janus kinaz/sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK/STAT) ve aracılı mekanizmalar yoluyla immünojenik hastalıkların (örn. T-hücresi aracılı hastalıklar) gelişiminde ve ilerlemesinde önemli roller oynadığını göstermiştir. (O'Shea ve Robert Plenge 2012, Seif ve ark. 2017).

Son yıllarda, spesifik JAK inhibitörlerinin geliştirilmesinde önemli ilerleme kaydedilmiştir. An itibarıyla miyelofibroz, ülseratif kolit, sedef hastalığı, RA, spondiloartropati, sistemik lupus eritematosus ve çeşitli kanserlerin tedavisi için geliştirilmekte olan (farklı gelişim aşamalarında) ve klinik deneylerde terapötik ajanlar olarak değerlendirilen 25 JAKinib bulunmaktadır. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından insanda kullanım için yalnızca iki JAKinib onaylanmıştır. Bir JAK1/JAK2 inhibitörü olan ruxolitinib ve bir JAK3/JAK1 inhibitörü olan tofacitinib. Ruxolitinib, 2011 yılında miyelofibroz ve polisitemi tedavisi için

onaylanmıştır (Deisseroth ve ark. 2012), tofacitinib ise RA tedavisi için 2012 yılında onaylanmıştır (Traynor, 2012). Belirginlik kazanmış ikinci nesil JAKinibler mevcutta geliştirilmektedir ve ayrıca diğer otoimmün koşulların yanı sıra özellikle RA'nın tedavisi için potansiyel hastalıklara göre modifiye olmuş anti-inflamatuar ilaçlar olarak kabul edilmektedir (Banerjee ve ark. 2017). Mevcut JAKinibler, temel olarak farklı JAK reseptörleri için seçiciliklerinde farklılık gösterir; bununla birlikte, en düşük toksisite seviyesi ile en büyük terapötik etkiyi sağlayan seçicilik henüz belirlenmemiştir. Depresif bozuklukların tedavisi için JAKiniblerin terapötik etkinliğini spesifik olarak değerlendiren hiçbir klinik çalışma olmamasına rağmen, JAKiniblerin klinik olarak anlamlı antidepresan etkileri olabileceğini düşündüren bazı dolaylı veriler vardır. Örneğin, JAKiniblerin kullanımı, enflamatuar hastalıkları olan bireylerde, sağlıkla ilgili hayat kalitesi ölçümlerinde iyileştirmelerle ilişkilendirilmiştir (Panés ve ark. 2018). Özellikle, bir çalışma inflammatuar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastaların tofacitinib ile tedavisinin, akıl sağlığı ve hayat kalitesinde önemli ölçüde iyileştirmeye sonuç verdiğini göstermiştir. Bu iyileşme muhtemelen depresif semptomların iyileşmesiyle ilişkilidir (Panés ve ark. 2015). RA'lı hastalarda JAKinib tedavisini içeren başka bir çalışmada da benzer sonuçlar gözlenmiştir (Schiff ve ark. 2017)

## Romatoid Artritin Semptomları ve Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri

RA'nın önemli fiziksel belirtilerinden biri yorgunluktur. Hastaların yaklaşık %80'i klinik olarak hayat kalitelerini ve fiziksel kapasitelerini önemli ölçüde etkileyen yorgunluk şikayeti tarif etmektedir (Rupp ve ark. 2004, Mok ve ark. 2012, Öncü ve ark. 2013, Nikolaus ve ark. 2013). RA hastalarındaki bu belirtinin etiyojisi görüldüğünden daha karmaşıktır. Yorgunluğun etiyojisinde ağrı yoğunluğu (Pollard ve ark. 2006), RA hastalık aktivitesi (Cutolo ve ark. 2014), inflammatuar süreçler (Joharatnam ve ark. 2015), stres (Fifield ve ark. 2001) ve depresyon gibi eşzamanlı duygudurum bozukluklarının varlığı gibi etmenler olduğu görülmektedir (Belt ve ark. 2009, Kekow ve ark. 2011). Bununla birlikte, RA'da yorgunluğa yol açan mekanizmalar hakkında önemli tartışmalar devam etmektedir; bazı çalışmaların sonuçları, yorgunluğun RA hastalığı aktivitesinden bağımsız olarak meydana geldiğini göstermektedir (Matcham ve ark. 2013, Nikolaus ve ark. 2013). Bazı gözlemler de yorgunluğun inflamasyona aracılık edebileceğini ve bu nedenle Hastalığın Seyrini Değiştiren İlaçlar (HSDİ) ile tedavi edilebileceğini düşündürmektedir (Pollard ve ark. 2006). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar yorgunluk, anksiyete (Mok ve ark. 2012) ve depresyon arasında yakın ilişkiler olduğunu açıkça göstermiştir (Işık ve ark. 2007, Bruce 2008, Wolfe and Michaud 2009). Depresyon ve yorgunluk arasındaki bağlantı bununla sınırlı değildir. Yorgunluk romatizmal bozukluğu olmayan bireyler arasında bile depresyonun ortak bir belirtisidir (Corfield ve ark. 2016).

RA hastalarında ağrı yönetimi büyük önem taşımaktadır. Antidepresan ilaçlar romatologlar tarafından ağrı sağaltımında, uyku bozukluklarında mevcut tedaviye eklenerek klinikte kullanılmaktadır. Bu amaçla kılavuzlarda yer almada da genellikle

trisiklik antidepresanlar, monamin oksidaz inhibitörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve noradrenalin gerilim inhibitörleri tercih edilmektedir. Fakat bu konuda kanıta dayalı veriler henüz yeterli düzeyde değildir.

İnflamasyon sürecinde periferik ve santral sinir sisteminde daha düşük ağrı eşiği, allodini ve hiperaljezi ile sonuçlanan major plastisite değişiklikleri olur (Woolf ve Salter 2000). Artmış primer afferent uyarılabilirlik (Julius ve Basbaum 2001), gen ekspresyonundaki değişiklikler (Woolf ve Costigan 1999), anormal nöron-glia etkileşimleri (Marchand ve ark. 2005), dorsal boynuzda artmış iletim (Woolf ve Salter 2000) ve nöronal apoptoz (Scholz ve ark. 2005) dahil olmak üzere birçok mekanizma tanımlanmıştır. Fakat bu mekanizmalar karışık bir yapbozun henüz bilinen küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu alanda yapılacak çalışmalar gelecekte ağrı yönetimi ile ilgili yeni tedavi yaklaşımları gelişmesine katkıda bulunabilir. Çökkün duygudurum ağrı algılamasını artırır. Ağrı algılaması ve çökkünlüğün benzer nörokimyasal mekanizmaları paylaşması RA ve BB arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir (Blackburn-Munro 2001).

Antidepresanlar yaklaşık yarım yüzyıldır RA hastalarının ağrı yönetiminde, uyku bozukluklarında ve olası depresif yakınmalarında kullanılmaktadır (Kuipers 1962). Bu amaçla kılavuzlarda yer almada da genellikle trisiklik antidepresanlar (TSA), monamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) ve noradrenalin gerilim inhibitörleri (NGİ) tercih edilmektedir. TSA ilaçlar noradrenalin (NA) ve serotonin (5HT) taşıyıcılarını bloke ederek hücrelerarası aralıkta bu nörotransmitterlerin miktarının artmasını ve nörotransmisyonun genişlemesini sağlar. TSA kullanımını sınırlandıran önemli durum ise yaygın olarak görülen ağız kuruluğu, üriner retansiyon, kalp iletim problemleri, ortostatik hipotansiyon, kabızlık gibi yan etki profildir. MAOI ilaçlar ise santral sinir sisteminde monoamin seviyelerini artırarak etki gösterirler. Ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, kilo alma ve sedasyon gibi yan etkiler oluşturabilirler. SSGI presinaptik hücrelerden 5HT geri alımını inhibe ederek 5HT düzeylerini arttırmaktadırlar. Ayrıca immünomodülatör etkisinin olduğu ve antiinflamatuvar etkisinin olduğu da bildirilmiştir (Kubera ve ark. 2001). SSGI ilaçların yan etkilerine ise uykusuzluk, iştahsızlık, cinsel fonksiyon bozuklukları ve sersemlik hissi örnek verilebilir.

Seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ise hem NA hem de 5HT düzeylerini arttırmaktadır. Yan etki profilleri SSGİ ile benzerdir. NGİ ise noradrenalin taşıyıcı aktivitesini bloke eden adrenerjik transmisyonu arttırmaktadır. Ağız kuruluğu, bulantı, tremor, hipertansiyon ve baş ağrısına neden olabilirler. Antidepresanlar, fibromiyalji, spondiloartropatiler, bel ağrısı ve osteoartrit gibi durumlar için giderek daha fazla reçete edilmektedir (Lynch 2001, Hauser ve ark. 2009). Antidepresan ilaçların bu mekanizmalarının yanı sıra bazı çalışmalarda eklemelerde lokal Nitrik oksit ve Prostaglandin E2 sentezinin lokal sentezini artırarak antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Yaron ve ark. 1999). Bu gibi veriler analjezik amaçla verilen antidepresanların duygudurumdan bağımsız olarak ağrıya iyileşme sağladığı ayrıca antidepresan etkinlik dozlarından daha az dozda ve daha az sürede etkinlik

oluşmasını sağladığını desteklemektedir (Lynch 2001). Ancak, RA'lı hastalarda analjezik olarak rolleri net değildir ve kullanımları tartışmalıdır. Yan etki profilleri dikkate alınarak hasta ile birlikte kar-zarar oranına göre antidepresan eklenmesi önerilebilir.

Yorgunluk ve ağrı gibi RA'nın fiziksel belirtileri hastaların ruh sağlığını önemli ölçüde etkilemektedir. Kronikleşen bu fiziksel durumdaki bozulmalar nöral işleyişi değiştirebilir ve böylece ruh sağlığı üzerinde çeşitli etkilere neden olabilir. Literatüre bakıldığında RA hastalarında HHA ekseninde yanıtında anormallik olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Straub ve Cutolo 2001). RA hastalarındaki plazma hormon seviyesindeki (örneğin testosteron) değişiklikler, strese yanıt olarak salınan kortizolde azalma, HHA eksen ve otonom sinir sistemi arasındaki koordinasyonu sağlayan sinyallerde desenkronizasyon ve plazmadaki proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artış immün sistem fonksiyonlarında değişikliklere sebep olur, bu değişiklikler kişinin ruhsal durumunu etkiler (Straub 2014).

## Romatoid Artrit Hastalarında Stres- Kognisyon

RA hastalarında stres, HHA eksen anormallikleri ile ruh sağlığı arasındaki ana bağlantıdır. Bazı çalışmalarda HHA eksen ile sempatik sinir sistemi arasındaki kooperasyonu sağlayan sinyaldeki düşüşün sempatik sinir sisteminin kronik aktivasyonu ve akut fizyolojik stres yanıtındaki düzenlemenin bozulmasının sonucu olabileceği öne sürülmektedir (Nikolaus ve ark. 2013). Ayrıca stres başlı başına da RA atağını tetikleyen bir faktör olarak tanımlanmıştır.

Romatolojik bir hastalığa sahip olmaya kişinin verdiği reaksiyon duygudurumu, fiziksel ve psikososyal fonksiyonları üzerine etkilidir (Evers ve ark. 2011). Ağrı hissini olduğundan fazla yaşantılanması/ağrının abartılması, RA'lı bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yaygındır ve ağrı şiddeti, inflamatuvar aktivite ve engellilik düzeylerinde artışları öngörür (Edwards ve ark. 2011).

RA ile yaşama uyum sağlamak için kişinin kullandığı davranış biçimleri RA semptomları ve semptomların yol açtığı sorunlar üzerine etkilidir. Kendini izole etme veya ağrı deneyiminden kaçınmak için davranışları ayarlama gibi pasif başa çıkma yöntemleri, RA hastalarında gelecekteki fonksiyonel bozukluk olasılığını artırır (Englbrecht ve ark. 2012). Hastaların RA ile davranışsal başa çıkma tepkileri, hastalığı nasıl gördükleri ile yakından ilgilidir; daha önce belirtildiği gibi, ağrıların ve hastalıklarını kontrol edilemez veya felaket olarak gören bireylerin fiziksel semptomlarıyla etkili bir şekilde başa çıkma olasılığı, olumlu görüşlere sahip hastalara göre daha düşüktür (Nakajima ve ark. 2006, Englbrecht ve ark. 2012).

## Örnek Olgular

### Olgu 1

B.E., 28 yaşında kadın hasta, evli, bir çocuk sahibi, üniversite mezunu, çalışmıyor. Üç aydır devam eden çok ve hızlı konuşma, konudan konuya atlama, enerji artışı, sinirlilik, uykusuzluk, özgüven artışı ile polikliniğimize başvurdu.

Sabah tutukluğu, sol ayak bileğinde şişlik, eklem ağrısı şikayetleriyle 2011 yılında hekime başvuran hastaya RA tanısı konmuş, 15 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlanmış. Bu tedavi ile şikayetleri gerileyen hastanın 2013 yılında ilaç uyumsuzluğu nedeniyle metilprednizolon kesilerek, hastaya 15 mg/hafta metotreksat tedavisi başlanmış. Bu tedavi ile remisyona giren hastanın gebelik planlanması nedeniyle doktor kontrolünde 2018 yılı mart ayında ilaç kullanımı kesilmiş. Eklem hassasiyeti, ağrı, sabah tutukluğu şikayetinin tekrarlaması nedeniyle 2018 yılı haziran ayında salisilazosülfapiridin 3 gr/gün ve hidrosiklorokin 400 mg/gün tedavisi başlanmış. 3 ay bu tedaviyi kullanan hastanın 2018 eylül ayında ilk psikiyatrik belirtileri kötülük görme sanrıları şeklindeki psikotik belirtilerin eşlik ettiği bir manik atak ile başlamış. Bu dönemde yatırılarak tedaviye başlanan hasta; lityum, ketiapin, olanzapin, biperiden, diazepam ile taburcu edilmiş. Taburculuk sonrası 2 hafta ardından doktor kontrolünde lityum kesilmiş. Diğer ilaçları da tedricen azaltılarak 2018 yılı aralık ayında gebelik planladığı için tamamen kesilmiş. Gebeliği 2019 yılı ocak ayında başlayan hastanın daha sonra psikiyatrist kontrolü veya psikotrop ilaç kullanımı olmamış. Doğum yaptıktan 2 ay sonra sinirlilik, uykusuzluk, çok konuşma, enerji artışı şeklinde elevasyon tablosu gelişen hastaya olanzapin 5 mg başlanmış, bir hafta içerisinde 15 mg/gün'e yükseltilmiş. Şikayetlerinde gerileme sağlanamaması üzerine bu şikayetlerle polikliniğimize başvurmuştur. Hastanın psikiyatrik muayenesinde oryantasyon-kooperasyonunun tam olduğu, affektinin öforik, istemsiz dikkati ve konuşma miktarı-hızının artmış olduğu, çağrışımının dağınık, düşünce içeriğinde grandiyöz temalar hakim olduğu, psikomotor aktivite artışı olduğu ve uyku miktarının azaldığı saptanmıştır. Algı patolojisi değerlendirilen kesitte bulunmayan hastanın psikotik belirtilerin eşlik etmediği manik atak ön tanısı ile B.U.Ü.T.F Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne yatırılmıştır.

Hastanın özgeçmişinde RA dışında hastalığı bulunmamaktadır. Soy geçmiş özelliği olarak kuzeni BB nedeniyle takip edilmektedir. Alkol-sigara-madde kullanımı bulunmamaktadır.

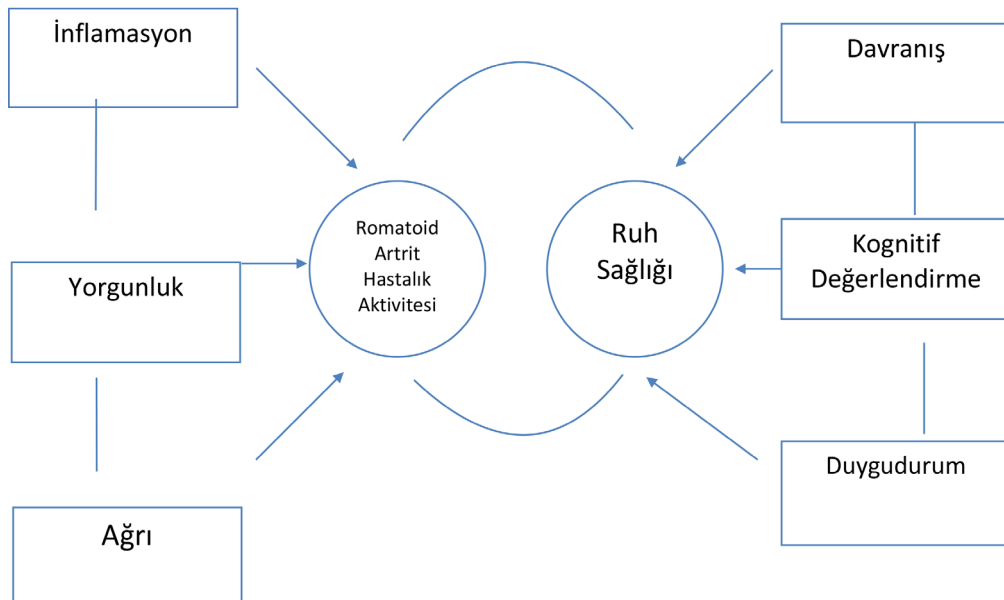
Hastanın tedavisi 1 haftalık haloperidol 5 mg+biperiden 5 mg+klorpromazin 25 mg 2x1 intramusküler (IM) kullanımının ardından haloperidol 5 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, klorpromazin 300 mg/gün ile oral tedaviye geçilmiş ve duygudurum düzenleyici olarak lityum 300 mg başlanmıştır. Elevasyon bulguları gerileyen hastanın ölçülen plazma Lityum düzeyinin 0,5 mmol/L gelmesi üzerine 600 mg/gün'e çıkarılmıştır. Bu tedavi ile plazma Lityum düzeyi 0.8 mol/L olarak tespit edilmiştir. Psikomotor aktivasyonu olağan olan hastanın eşik altı depresif yakınmalarının olmasını takiben hastanın antipsikotik tedavisi tedricen kesilmiş ve hasta lityum 600 mg/gün ile remisyonda taburcu edilmiştir. Bu yayının yazıldığı kesitte hasta ötimik idi.

## Olgu 2

S.B., 37 yaşında kadın hasta, evli, 2 çocuk sahibi, üniversite mezunu, çalışmıyor. Hasta 10 gündür devam eden sinirlilik, uykusuzluk ve özgüven artışı nedeniyle polikliniğimize başvurdu.

Hastaya 2009 yılında ikinci gebeliğinin ikinci trimester döneminde el ve diz eklemlerinde şişlik şikayetleri olması sonucu RA tanısı konmuş. Doğum sonrasında 15 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlanan hastanın romatolojik şikayetleri gerilemiş. Metilprednizolon tedavisinin başlanmasından 3 ay sonra kötülük görme ve üstüne alınma sanrıları, iritabilite artışı şikayetleri başlamış. Bu şikayetlerle psikiyatriste başvuran hastaya risperidon 2 mg/gün verilmiş. Romatoloji hekim tarafından tedavisi leflunomid 10 mg/gün şeklinde düzenlenmiş. Psikiyatrik ve romatolojik yakınmaları gerilemiş.

Hasta 6 ay sonra kendi kararı ile hekim onayı olmadan psikiyatrik tedavisini bırakmış. İlaç kullanımını bırakmasının ardından



Şekil 1. Ruh sağlığı ve romatoid artrit hastalık aktivitesi ilişkisi

irritabilite artışı, çok konuşma, büyüklük sınırları şikayetleri yineleyen hastanın tedavisi ketiapin 25 mg/gün, olanzapin 5 mg/gün, lamotrijin 50 mg/gün şeklinde düzenlenmiş. Bu tedavi ile 2015 yılına kadar devam eden hastanın ilaç bırakma dönemleriyle eş zamanlı, benzer özellikler gösteren toplam dokuz atağı olmuş. Hastanın 2017 yılında kötülük görme ve büyüklük sınırları, irritabilite artışı ve intihar düşünceleri nedeniyle B.U.Ü.T.F. psikiyatri kliniğine yatışı yapılmış. Haloperidol 5 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, olanzapin 20 mg/gün, zuklopentiksol 200 mg/3 haftada bir tedavisi ile remisyonda taburcu edilmiş. Takibinde ilaç uyumu bozulan hasta uykusuzluk, enerji artışı, öfkelenme, çok konuşma şikayetleri ile 2019 yılı Ocak ayında polikliniğimize başvurmuştur. Hastanın yapılan psikiyatrik muayenesinde oryantasyon ve kooperasyonunun tam, affektinin irritabl, konuşma miktarı ve hızının fazla, düşünce içeriğinde grandiyöz temaların hakim olduğu, psikomotor aktivitenin arttığı, uyku miktarının azaldığı saptanmıştır. Algi patolojisi değerlendirilen kesitte bulunmayan hastanın manik atak ön tanısıyla B.U.Ü.T.F Hastanesi psikiyatri kliniğine yatışı yapılmıştır.

Hastanın özgeçmişinde RA dışında hastalık bulunmamaktadır. Soygeçmiş özelliği yoktur. Alkol-sigara-madde kullanmamaktadır.

Hastanın tedavisi 3 günlük haloperidol 5 mg+biperiden 5 mg+klorpromazin 25 mg 2x1 IM kullanımının ardından oral olarak haloperidol 5 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, klorpromazin 100 mg/gün şeklinde düzenlenmiştir. Hastanın mevsimsellik özellik gösteren psikotik özellikli mani atakları olduğu düşünülerek lityum 600 mg/gün, haloperidol 5 mg/gün, biperiden 4 mg/gün tedavisi ile remisyonda taburcu edilmiştir. Hastanın takibinde düzenlenen son tedavisi lityum 600 mg/gün, aripiprazol 400 mg/ayda bir intramüsküler enjeksiyon şeklinde olup bu yayının yapıldığı kesitte hasta ötimik idi.

## Sonuç

Bu bağlamda sunulan olgularla birlikte; çeşitli ruhsal ve fiziksel bozukluklarla giden RA hastalarında BB spektrumu ve diğer psikiyatrik eş tanılar açısından artmış risk olabileceği; klinisyenlerin hastanın tedavi uyumluluğu, hastalığın seyri ve hastanın yaşam kalitesi açısından psikiyatrik bozuklukları akılda tutmaları gerekmektedir.

Kronik inflamatuvar hastalıklarda bu sürecin nöroinflamasyona ve bunun sonucu olarak da psikiyatrik bozukluklara sebep olabileceği dikkate alınmalıdır. Elde edilen bilgiler ışığında RA hastalarının BB açısından kesin bir risk faktörü olarak değerlendirilememesi ile birlikte bu iki olgu ile sistemik hastalıklarda psikiyatrik eş tanılara dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Bu alanda daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Gerek hastalığın genel yıkım ile giden seyrinin yarattığı kısıtlılığa bağlı oluşan stres, gerek RA tedavisinde kullanılan ilaçların yarattığı etkiler birçok duygudurum bozukluğunu tetikleyebilir. Birçok hastanın tedavisinde yaygın olarak kullanılan steroidlerin duygudurum atakları gibi psikiyatrik belirtilere yol açabilmesi dikkat çekicidir. Özellikle ailesinde BB tanısı bulunan kişilerin steroid kullanımı ile birlikte görülebilecek psikiyatrik belirtiler açısından dikkatle

izlenmesi önerilebilir. İnflamatuvar sistem hastalıklarının birçok sistemi etkilediği ve birçok hastalığın, özellikle de psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde rol oynayıp oynamadığı araştırılan bir konudur. Bu bağlamda RA ile BB arasındaki ilişkinin ayrıntılı araştırılması kısmen ihmal edilmiş ve araştırılması gerekli bir konu olarak değerlendirilmesi önerilebilir.

**Yazarların Katkıları:** Yazarlar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğunu kabul etmiştir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Authors Contributions:** The authors attest that she has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

- Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E (2006) Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 7:41-53.
- Arias I, Sorlozano A, Villegas E, de Dios Luna J, McKenney K, Cervilla J et al. (2012) Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 136:128-136.
- Austin M, Tan YCJ (2012) Mania associated with infliximab. *Aust N Z J Psychiatry*, 46:684-685.
- Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM (2017) JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*, 5:521-546.
- Belt N, Kronholm E, Kauppi M (2009) Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clin Exp Rheumatol*, 27:35-41.
- Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B et al. (2016) The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63:327-342.
- Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R (2020) Neuroinflammation in bipolar depression. *Front Psychiatry*, 11:71.
- Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. (2013) Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*, 70:812-820.
- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M et al. (2011) Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 35:804-817.
- Berk M, Williams L, Jacka F, O'Neil A, Pasco J, Moylan S et al. (2013) So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*, 11:200.
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE (2001) Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol*, 13:1009-1023.
- Bogaczewicz J, Sobów T, Bogaczewicz A, Robak E, Bienkowski P, Sysa-Jedrzejowska A et al. (2014) Exacerbations of bipolar disorder triggered by chloroquine in systemic lupus erythematosus-a case report. *Lupus*, 23:188-193.



- Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES (2004) Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92:500-505.
- Brierley MM, Fish EN (2005) Stats: multifaceted regulators of transcription. *J Interferon Cytokine Res*, 25:733-744.
- Brietzke E, Kapczinski F (2008) TNF- $\alpha$  as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1355-1361.
- Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A et al. (2009) Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 116:214-217.
- Brietzke E, Lafer B (2010) Induction of manic switch by the tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist infliximab. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64:442-443.
- Bruce TO (2008) Comorbid depression in rheumatoid arthritis: pathophysiology and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep*, 10:258-264.
- Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH (2010) Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, 35:2617-2623.
- Ceide ME, Rosenberg PB (2011) Brief Manic episode after Rituximab Treatment of limbic encephalitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 23(4):E8.
- Chebli S, Zgueb Y, Ouali U, Taleb S, Nacef F (2020) Bipolar disorder as comorbidity with Sjogren's syndrome: what can we do? *Case Rep Psychiatry*, 2020:8899615.
- Chen M, Zhang L, Jiang Q (2020) Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*, 9:4044-4053.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS et al. (2012) Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109:5995-5999.
- Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ, Frank E (2002) Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry*, 159:116-121.
- Corfield EC, Martin NG, Nyholt DR (2016) Co-occurrence and symptomatology of fatigue and depression. *Compr Psychiatry*, 71:1-10.
- Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG et al. (2012) Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry*, 12:6.
- Cremaschi L, Kardell M, Johansson V et al. (2017) Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls. *Psychiatry Res*, 258:9-14.
- Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T et al. (2014) The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 73:1316-1322.
- Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL (2014) Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*, 43:479-488.
- Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH (2005) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 28:469-480.
- Danese AJ, Lewis S (2017) Psychoneuroimmunology of early-life stress: the hidden wounds of childhood trauma? *Neuropsychopharmacology*, 42:99-114.
- Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, Saber H, Lu HL et al. (2012) U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res*, 12:3212-3217.
- Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F (2002) Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*, 64:52-60.
- Dickerson F, Origoni A, Schroeder J, Schweinfurth LA, Stallings C, Savage CL et al. (2016) Mortality in schizophrenia and bipolar disorder: Clinical and serological predictors. *Schizophr Res*, 170:177-183.
- Drago A, Crisafulli C, Calabro M, Serretti A (2015) Enrichment pathway analysis. The inflammatory genetic background in Bipolar Disorder. *J Affect Disord*, 179:88-94.
- Drexhage RC, Hoogenboezem TH, Versnel MA, Berghout A, Nolen WA, Drexhage HA (2011) The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun*, 25:1206-1213.
- Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RE, Croft JB (2009) Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med*, 71:243-250.
- Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E et al. (2006) Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry*, 163:521-528.
- Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB (2010) Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*, 12:638-646.
- Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA (2011) Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 7:216-224.
- Englbrecht M, Gossec L, DeLongis A, Scholte-Voshaar M, Sokka T, Kvien TK et al. (2012) The impact of coping strategies on mental and physical well-being in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 41:545-555.
- Evers AW, Zautra A, Thieme K. (2011) Stress and resilience in rheumatic diseases: a review and glimpse into the future. *Nat Rev Rheumatol*. 7:409-415.
- Fifield J, McQuillan J, Tennen H, Sheehan TJ, Reisine S, Hesselbrock V et al. (2001) History of affective disorder and the temporal trajectory of fatigue in rheumatoid arthritis. *Ann Behav Med*, 23:34-41.
- Firestein GS, McInnes IB (2017) Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 46:183-96.
- Forty L, Ulanova A, Jones L et al. (2014) Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 205:465-472.
- Fragiadaki K, Tektonidou MG, Konsta M, Chrousos GP, Sfikakis PP (2012) Sleep disturbances and interleukin 6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 39:60-62.
- Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ (2016) A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*, 21:1696-1709.
- Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C (2009) Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a metaanalysis. *JAMA*, 301:198-209.
- Ho RC, Fu EH, Chua AN, Cheak AA, Mak A (2011) Clinical and psychosocial factors associated with depression and anxiety in Singaporean patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*, 14:37-47.
- Hou L, Bergen SE, Akula N, Song J, Hultman CM, Landén M et al. (2016) Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 25:3383-3394.
- Hsu WH, Chiu NY, Huang SS. (2011) Hydroxychloroquine-induced acute psychosis in a systemic lupus erythematosus female. *Acta Neuropsychiatr*, 23:318-319.
- Imeri L, Opp MR (2009) How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci*, 10:199-210.
- Imran MY, Khan SEA, Ahmad NM, Raja SF, Saeed MA, Haider II (2015) Depression in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *Pak J Med Sci*, 31:393-397.

- Irwin M, Rinetti G, Redwine L, Motivala S, Dang J, Ehlers C (2004) Nocturnal proinflammatory cytokine-associated sleep disturbances in abstinent African American alcoholics. *Brain Behav Immun*, 18:349-360.
- Isgren A, Jakobsson J, Pålsson E, Ekman CJ, Johansson AG, Sellgren C et al. (2015) Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 in bipolar disorder patients associated with lithium and antipsychotic treatment. *Brain Behav Immun*, 43:198-204.
- Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O (2007) Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol*, 26:872-8.
- Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, Jurišić V, Lačković M, Totić-Poznanović S et al. (2016) Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry*, 66:87-95.
- Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C et al. (2015) Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 40:250-258.
- Joharatnam N, McWilliams DE, Wilson D, Wheeler M, Pande I, Walsh DA (2015) A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 17:11.
- Julius D, Basbaum AI (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413:203-210.
- Kanju PM, Parameshwaran K, Vaithianathan T (2007) Lysosomal dysfunction produces distinct alterations in synaptic alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazolepropionic acid and N-methyl-D-aspartate receptor currents in hippocampus. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66:779-788.
- Kaufman KR (2005) Etanercept, anticytokines and mania. *Int Clin Psychopharmacol*, 20:239-241.
- Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A (2011) Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 50:401-409.
- Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (2001) *Textbook of Rheumatology*, 6th ed.. Philadelphia, Saunders Company.
- Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM et al. (2013) Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*, 16:33-41.
- Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H et al. (2009) Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 61:1018-1024.
- Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, Van Bockstaele D, Maes M (2001) Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin10 production ratio. *J Clin Psychopharmacol*, 21:199-206.
- Kuipers RK (1962) Imipramine in the treatment of rheumatic patients. *Acta Rheumatol Scand*, 8:45-51.
- Kuwabara T, Matsui Y, Ishikawa F, Kondo M (2018) Regulation of T-cell signaling by post-translational modifications in autoimmune disease. *Int J Mol Sci*, 19:819.
- Labonte B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I et al. (2012) Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry*, 69:722-731.
- Lampa J, Westman M, Kadetoff D, Agréus AN, Le Maître E, Gillis-Haegerstrand C et al. (2012) Peripheral inflammatory disease associated with centrally activated IL-1 system in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109:12728-12733.
- Li C, Yang C, Gelernter J, Zhao HY (2014) Improving genetic risk prediction by leveraging pleiotropy. *Hum Genet*, 133:639-650.
- Luo Y, He H, Zhang M, Huang X, Fan N (2016) Altered serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*, 244:19-23.
- Lynch ME (2001) Antidepressants as analgesics. A review of randomised controlled trials examining analgesic effects of antidepressant agents. *J Psychiatry Neurosci*, 26:30-36.
- Manzo C, Gareri P, Castagna A (2017) Psychomotor agitation following treatment with hydroxychloroquine. *drug Saf Case Rep*, 4:6.
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB (2005) Role of the immune system in chronic pain. *Nat Neurosci*, 6:521-532.
- Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB et al. (2019) CIHR Team in defining the burden and managing the effects of psychiatric comorbidity in chronic immunoinflammatory disease. rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 28:333-342.
- Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M (2013) The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 52:2136-2148.
- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M et al. (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12:342-348.
- Mehta D, Klengel T, Conneely KN, Smith AK, Altmann A, Pace TW et al. (2013) Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110:8302-8307.
- Mei L, Nave KA (2014) Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. *Neuron*, 83:27-49.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009) Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 65:732-741.
- Miller AH, Raison CL (2016) The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*, 16:22-34.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B (2011) Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*, 70:663-671.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M (2013) Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*, 74:15-25.
- Mok C, Lok E, Cheung E (2012) Concurrent psychiatric disorders are associated with significantly poorer quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 41:253-259.
- Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L (2013) Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 144:16-27.
- Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O (2013) Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*, 10:43.
- Nakajima A, Kamitsuji S, Saito A, Tanaka E, Nishimura K, Horikawa N et al. (2006) Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan. *Mod Rheumatol*, 16:151-157.
- Nikolaus S, Bode C, Taal E, de Laar MA (2013) Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65:1128-1146.
- Obal F, Krueger JM (2003) Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Front Biosci*, 8:520.
- Oliveira J, Busson M, Etain B, Jamain S, Hamdani N, Boukouaci W et al. (2014) Polymorphism of Toll-like receptor 4 gene in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 152-154:395-402.
- Opp MR (2005) Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev*, 9:355-364.
- O'Shea JJ, Plenge R (2012) JAKs and STATs in immunoregulation and

immune-mediated disease. *Immunity*, 4:542–550.

Öncü J, Başoğlu F, Kuran B (2013) A comparison of impact of fatigue on cognitive, physical, and psychosocial status in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 33:3031-3037.

Paaby AB, Rockman MV (2013) The many faces of pleiotropy. *Trends Genet*, 29:66-73.

Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH et al. (2006) Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*, 163:1630-1633.

Pace TW, Hu F, Miller AH (2007) Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*, 21:9-19.

Pace TW, Miller AH (2009) Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann NY Acad Sci*, 1179:86-105.

Pålsson E, Jakobsson J, Södersten K, Fujita Y, Sellgren C, Ekman CJ et al. (2015) Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25:133-140.

Panés J, Su C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P (2015) Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol*, 5:15.

Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G et al. (2018) Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis*, 2:145–156.

Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olie E, Salzman A, Nicastro R et al. (2011) Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of 49 childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry*, 1:e59.

Persson LO, Larsson BM, Nived K, Eberhardt K (2005) The development of emotional distress in 158 patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis: a prospective 5 year follow up study. *Scand J Rheumatol*, 34:191–197.

Pervanidou P (2008) Biology of post-traumatic stress disorder in childhood and adolescence. *J Neuroendocrinol*, 20:632-638.

Pervanidou P, Chrousos GP (2012) Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism*, 61:611-619.

Pollard L, Choy E, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott D (2006) Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford)*, 45:885–889.

Qiu XJ, Zhang XL, Cai LS, Yan C, Yu L, Fan J et al. (2019) Rheumatoid arthritis and risk of anxiety: a meta-analysis of cohort studies. *Clin Rheumatol*, 38:2053-2061.

Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW (2010) Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*, 15:384–392.

Rege S, Hodgkinson SJ (2013) Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: synthesis of the evidence and its clinical application. *Aust N Z J Psychiatry*, 47:1136-1151.

Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT et al. (2016) Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*, 2:89–101.

Rosenblat JD, McIntyre RS (2015) Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatr Scand*, 132:180–191.

Rosenblat JD, McIntyre RS (2017) Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci*, 7:144.

Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant H J, van den Bos GA (2004) Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis*

Care Res (Hoboken), 51:578-585.

Saglam Aykut D, Arslan FC, Ozkorumak Karaguzel E, Aral G, Karakullukcu S (2018) The relationship between neutrophil-lymphocyte, plateletlymphocyte ratio and cognitive functions in bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*, 72:119-23.

Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H et al. (2013) Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 47:401-406.

Sayuri Yamagata A, Brietzke E, Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS (2017) Medical comorbidity in bipolar disorder: The link with metabolic-inflammatory systems. *J Affect Disord*, 11:99-106.

Schatzberg AF, Nemeroff CB (2009) *Textbook of Psychopharmacology*, 4th ed. Washington, American Psychiatric Publishing.

Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D et al. (2017) Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther*, 19:208.

Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR (2005) Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci*, 25:7317-7323.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ (2010) Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376:1094-1108.

Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M (2017) The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal*, 15:23.

Singhal A, Ross J, Seminog O, Hawton K, Goldacre MJ (2014) Risk of self-harm and suicide in people with specific psychiatric and physical disorders: comparisons between disorders using English national record linkage. *J R Soc Med*, 107:194-204.

Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C et al. (2011) Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 $\beta$  in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 36:114–118.

Spiliotaki M, Salpeas V, Malitas P, Alevizos V, Moutsatsou P (2006) Altered glucocorticoid receptor signaling cascade in lymphocytes of bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 31:748-760.

Straub RH, Cutolo M (2001) Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum*, 44:493–507.

Straub RH (2014) Rheumatoid arthritis: stress in RA: a trigger of proinflammatory pathways? *Nat Rev Rheumatol*, 10:516–518.

Szekanecz Z, Vegvari A, Szabo Z, Koch AE (2010) Chemokines and chemokine receptors in arthritis. *Front Biosci (Schol Ed)* 2:153–167.

Thomas KS, Motivala S, Olmstead R, Irwin MR (2011) Sleep depth and fatigue: role of cellular inflammatory activation. *Brain Behav Immun*, 25:53–58.

Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV (2005) Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism - a register-based study. *Eur J Endocrinol*, 152:535-543.

Torrey EF, Yolken RH (2001) The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav Immun*, 15:401–410.

Traynor K (2012) FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm*, 24:2120.

Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW (2010) Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol*, 22:165-175.

Tylee DS, Sun J, Hess JL et al. (2018) Genetic correlations among psychiatric

and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 177:641-57.

Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL (2012) Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One*, 7:e30148.

Uhlig T, Moe RH, Kvien TK (2014) The burden of disease in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 32:841-851.

Van't LH, Verdurmen J, Ten HM, van Dorsselaer S, Beekman A et al. (2010) The association between arthritis and psychiatric disorders; results from a longitudinal population-based study. *J Psychosom Res*, 68:187-193.

Vasilakos J, Shivers B (1996) Watch for ICE in neurodegeneration. *Mol Psychiatry*, 1:72-76.

Vieira MMM, Ferreira TB, Pacheco PAF, Barros PO, Almeida CRM, Araújo-Lima CF et al. (2010) Enhanced Th17 phenotype in individuals with generalized anxiety disorder. *J Neuroimmunol*, 229:212-218.

Wang Q, Yang C, Gelernter J, Zhao H (2015) Pervasive pleiotropy between psychiatric disorders and immune disorders revealed by integrative analysis of multiple GWAS. *Hum Genet*, 134:1195-1209.

Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L (2004) Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*, 49:124-38.

Warrington TP, Bostwick JM (2006) Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*, 81:1361-1367.

Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR

et al. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7:847-54.

Wolfe F, Michaud K (2009) Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 61:667-673.

Woolf CJ, Costigan M (1999) Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96:7723-7730.

Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288:1765-1769.

Yaron I, Shirazi I, Judovich R, Levartovsky D, Caspi D, Yaron M (1999) Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis Rheum*, 42:2561-2568.

Zetterberg H, Jakobsson J, Redsäter M, Andreasson U, Pålsson E, Ekman CJ et al. (2014) Blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in patients with bipolar disorder in relation to antipsychotic treatment. *Psychiatry Res*, 217:143-146.

Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM (2011) Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:722-729.