

Bipolar Bozukluk ve Kanser

Bipolar Disorder and Cancer

Sermin Kesebir, Arzu Bayrak

ÖZET

Yaygınlık çalışmaları ve nedensel ilişki arayan çalışmalar psikiyatrik bozukluklar ile kronik fiziksel hastalıklar arasındaki ilişkinin ihmal edildiğini göstermektedir. Farklı hastalık grupları için artan sayıda yatkınlık varyantları tanımlanmaya başlamıştır. Epigenetik ilkeleri çerçevesinde, Alzheimer hastalığı, bipolar bozukluk, meme ve prostat kanseri, koroner arter hastalığı, Chron's hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve tip 1 ve 2 diyabet birlikte anılmaktadır. Kromozom 13 akrosentrik bölgede, meme kanseri, retinoblastom, B hücreli kronik lenfositik lösemi genleri ve bipolar bozukluğun dopaminerjik lokusları birlikte yer almaktadır. Bipolar bozukluğu olan ve sağlıklı bireyler arasında, meme kanseri riski kadın olgularda artmış bulunmuştur. Diğer taraftan stresi ve stres yanıtını etkileyen psikososyal etkenler, farklı kanser tiplerinin prognozunda ve ilerlemesinde etkin önemli değişkenler olabilir. En başta beyin tümörleri olmak üzere, pek çok kanser tipi ve kemoterapötik ajan ile bipolar bozukluk belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Bu yazıda bipolar bozukluk ile kanser arasında olası bir etiyolojik ilişkinin olup olmayacağı, her iki hastalığın birbirinin gidişini ve tedavisini nasıl etkilediği ilgili literatür bulguları eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, kanser, psikotrop ilaçlar

ABSTRACT

Prevalence studies and studies on causation relations have shown that the relation between psychiatric disorders and chronic physical diseases is neglected. For heterogeneous diseases an increasing number of susceptibility variants are being defined. Alzheimer disease, bipolar disorder, breast and prostate cancer, coronary artery disease, Chron's disease, systemic lupus eritematosus, type 1 and type 2 diabetes mellitus are mentioned together with epigenetic concept. In acrocentric zone of chromosome 13, breast cancer, retinoblastoma, chronic lymphocytic leukemia genes with B cells, dopamin loci of bipolar disorder are found together. Among bipolar and healthy individuals, an increase risk of breast cancer in female cases has been reported. On the other hand, psychosocial factors that affect stress and response to

stress itself may be important variables in prognosis and progression of different cancer types. During the course of many cancer types –especially brain tumors- and during treatment of chemotherapeutic agents, bipolar symptomatology may appear. In this article, it is reviewed with relevant literature that whether an etiological relation between bipolar disorder and cancer exist and how both diseases affect each other's course and treatment.

Keywords: Bipolar disorder, cancer, psychotropic drugs

Başta beyin tümörleri olmak üzere, pek çok kanser tipinde ve kemoterapötik ilaç kullanımını sürecinde klinik olarak bipolar bozukluk belirtileri gözlenebilmektedir. Bununla birlikte, psikiyatrik bozukluklar ile kronik fiziksel hastalıklar arasındaki ilişki kesin biçimde ortaya konabilmiş değildir. Oysa yaygınlık çalışmaları ve nedensel ilişki arayan çalışmalar psikiyatrik bozukluklar ve kronik bedensel hastalıklar arasındaki ilişkinin psikiyatrinin dördüncü çağına damgasını vuracağını göstermektedir.[1]

Şizofrenide kanser sıklığını ve risk etkenlerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmasına karşın bipolar bozukluk için bu söz konusu değildir. Diğer taraftan duygudurum dengeleyici ilaçlar olan lityum ve valproatin kanser üzerine etkileri ile ilgili olarak son yıllarda artan sayıda çalışma mevcuttur.[2,3] Bu yazıda bipolar bozukluk tanısı alan olgularda kanser sıklığının, kanser riskini arttıran ve azaltan nedenlerin ve olası etiyolojik bağlantıların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kanserde Bipolar Bozukluk Belirtileri

Bipolar bozukluk ve kanser birlikteliği ile ilgili ilk yayınlardan biri, Donnadieu ve Achalle'nin manik depresif belirtilerle seyreden bir corpus callosum tümörü olgusudur.[4] Daha sonra yapılmış yayınların çoğunluğu olgu sunumu ya da olgu serisi biçimindedir. Bu konuda yapılmış araştırma çalışması hemen hemen hiç yoktur.

Bir olguda aqueductus sylvii'de yerleşik anjistik hamartomun neden olduğu, altı yıl süreli unipolar mani öyküsünün, cerrahi tedavinin ardından sonlanmıştı.[5] Daha sonra, diensefalon ve mezensefalon yerleşimli metastatik tümörlerle birlikte izlenen unipolar mani olguları bildirilmiştir.[6] Orbitofrontal menenjiom, pariyetal kondroma ve sağ temporal astrositom ile mani ilişkisi çeşitli olgu bildirimlerinde aktarılmıştır.[7,8] Hipotalamik hamartomlarla birliktelik gösteren pek çok duygudurum bozukluğu ve psikoz tablosu mevcuttur.[9] Bir diğer olgu bildiriminde kraniofarinjomla ile mani ilişkisinden

söz edilmiştir.[10] Aynı yıllarda akustik nörinom ve bipolar bozukluk belirtilerinin birlikteliğini bildiren olgu serileri bulunmaktadır.[11]

Tablo.1. Çeşitli kanser tipleri ile ortaya çıkan bipolar bozukluk fenomenolojisi

Belirtiler	Patoloji	Kaynak
Unipolar Mani	Corpus callosum, aqueduct sylvi, diensefalon, mesensefalon ve diensefalon tümörleri, hipotalamik tümörler (hamartom, menenjiom, primer ya da metastatik)	[4-6]
Bipolar bozukluk belirtileri	Orbitofrontal, paryetal, temporal tümörler, (özellikle kraniyofaranjiom ve akustik nörinomlar)	[7-11]
	Carney Sendromu(invasiv foliküler tiroid karsinomu, özefagusta Barrett metaplazi, neoplastik kolon polipleri ve serviksin atipik mezenkimal neoplazileri)	[23]
	MEN tip I (pankreatik immünreaktif endokrin tümörler, hiperparatiroidizm ve pituitier tümörler)	[24,25]
	Nörofibromatozis ve tuberoskleroz, küçük hücreli akciğer kanseri	[20,21,22]
Döngüsel duygudurum ya da psikoz belirtileri	Paratiroid ve Hipofiz tümörleri, Gastrik schwannoma	[14,15]

Paratiroid adenomları ve hipofiz tümörleri ile bipolar bozukluk birlikteliği ise 1970'li yıllardan günümüze sıkça dile getirilmiştir.[12,13] Bugün gelinen noktada pineal bezin tümörlerinin sıklıkla sirkadiyen ritim bozuklukları ile ilişkisi tartışılmaktadır.[14] Gastrik schwannoma nedeniyle hipokrom anemisi ve hiperalfa-1 globulinemisi olan bir olguda siklik psikotik bir görüngü saptanmıştır.[15]

Pankreas kanserinin erken tanısında yer tutan psikiyatrik belirtiler 1968'de gündeme gelmiştir.[16] 1960'lı yıllarda primer karaciğer karsinomuna bağlı paraneoplastik bir psikoz tablosunun tanımlanmasının ardından metastatik kanserlerde psikotik ensefalopati tabloları bildirilmiştir.[17,18] Günümüzde paraneoplastik serebellar dejenerasyon başlığı altında benzer tablolardan söz edilmektedir.[19]

Nörofibromatozis ve tuberoskleroz ile mani birlikteliği pek çok kez vurgulanmıştır.[20] Bronş kanseri ile daha çok psikotik depresyon tabloları bildirilirken, küçük hücreli akciğer kanseri sürecinde sıklıkla manik belirtiler gözlenmiştir.[21,22] Carney sendromu nadir görülen otozomal dominant çoklu sistem hastalığıdır.[23] Selim (benign) neoplazmların sık, malignansilerin

daha nadir izlendiği bu hastalığın sekiz bulgusundan ikisinin varlığı sendroma tanı koydurucudur. İnvaziv folliküler tiroid kanser, özefagusta Barrett metaplazi, neoplastik kolon polipleri, servikte atipik mezenkimal neoplazi ve bipolar bozukluk bu hastalığın bileşenleridir. Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1), pankreasın immünoaktif endokrin tümörleri, hiperparatiroidi ve hipofiz tümörünü kapsar. Bu sendromda bipolar bozukluk belirtilerine neden olabilmektedir.[24] MEN 1 geninde delesyon mutasyonu heterozigot 11q13 şeklindedir. Tablo.1'de sıklıkla beyin tümörleri olmak üzere, pek çok kanser tipi ile gözlenen bipolar bozukluk belirtileri sunulmuştur.

Kemoterapötiklerin Yol Açtığı Bipolar Bozukluk

Kemoterapötik ajanların neden olduğu mani tabloları dizinde ayrı ve geniş bir yere sahiptir. Lenfoma olgularında prokarbazin ile tetiklenen maniler sıklıktır.[25] Siklosporin, flutamid, ifosfamid, interferon alfa, 5-fluorourasil, epirubisin ve siklofosfamid ile tedavi sürecinde mani geliştiğini aktaran çeşitli olgu bildirimleri bulunmaktadır.[26-31]

Bipolar Bozuklukta Kanser Sıklığı

Bipolar bozuklukta kanser sıklığının artabileceği, ilk kez 1974 yılında Ewans ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür.[32] Bulgaristan'da manik depresif spektrumda kanser sıklığının, sağlıklı popülasyonda olduğundan daha fazla olduğu gösterilmiştir.[33] 1980'da Tsuang ve arkadaşları Iowa'da 100 bipolar ve 225 unipolar bozukluğu olan olguda kansere bağlı mortalitede bir artış bulmuşlardır.[34] Aynı yıl İngiltere'de, 1934-44 yılları arasında kaydedilen olguların 30-40 yıl sonraki analizlerinde, tahmin edilen ve gösterilen ölüm sayısı arasında anlamlı fark bulunmuştur. Beklenmeyen ölümler en sık bipolar bozukluğu olan kadınlarda görülmüştür. Tüm grupta dolaşım sistemine bağlı ölümler ilk sırada yer alırken kansere bağlı ölümler ikinci sırada yer almıştır.[34]

Daha yakın tarihlerde İsrail'den iki çalışmanın birinde, şizoaffektif bozukluklu olgular, birinci derece yakınları ve sağlıklı kontroller arasında kanser riski yönünden bir fark bulunmamıştır.[35] Bu çalışmanın sonuçlarına göre psikotik belirtiler azalmış, duygudurum belirtileri ise artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. İlginç olarak, şizofreni tanısı almış bireylerde sağlıklı kontrollerden düşük bulunan prostat kanseri, reaktif psikozlarda daha yüksek sıklıktadır.[36]

Barchana ve arkadaşları, artmış bir kanser sıklığının her iki cinsiyet içinde geçerli olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada meme kanser riskinin kadın bipolar olgularda sağlıklı bireylerdekinden anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.[37] Prolaktin ile meme kanser ilişkisi Waltes ve Jones tarafından vurgulanmıştır.[38] Sirkadyen saat geni olarak adlandırılan Period 3 geninin kodlandığı bölgedeki bir polimorfizm, özellikle postpartum başlangıçlı bipolar bozukluk ve meme kanser ile ilişkili bulunmuştur.[39] Buraya kadar vurgulanan çalışmaların tümünde sigara, diyet, ilaç gibi karıştırıcı değişkenler kontrol edilmemiştir.

Hippisley-Cox ve arkadaşları, sigara, beden kitle indeksi, sosyoekonomik düzey, eştanı ve antipsikotikleri de içeren psikotrop kullanımının kontrol edildiği toplum örneklemleri bir çalışmada, şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı olgularda meme, akciğer, gastroözefajiyal, kolon, rektum ve prostat kanser sıklığını sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlardır.[40] Şizofreni tanılı olgular artmış kolon kanser ve azalmış akciğer kanser riski ile sağlıklı kontrollerden farklılaşırken, bipolar bozukluk tanılı olgular ve sağlıklı bireyler arasında kanser riski yönünden bir fark bulunmamıştır. Artmış kolon kanser riski, şizofreni tanılı olgularda antipsikotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Olası Etiyolojik Bağlantılar

Bipolar bozukluklu olguların beyinlerinde postmortem yapılan incelemede, orbitofrontal kortekslerinde, doymuş yağ asitleri ve araşidonik asit metabolizmasındaki artışa bağlı azalmış dokozahekzaenoik asit (DHA) düzeyleri saptanmıştır.[41] Manide hem araşidonik asit hem DHA düzeyleri yüksektir.[42] Bipolar bozukluk için sözkonusu olan yağ asidi ve fosfolipid aracılı ikincil mesajcı sistemlerdeki bozulma diyabet, damar hastalıkları, immünolojik anormallikler ve kanserde de mevcuttur.[41,42] Bipolar bozukluk ile bu hastalıkları ilişkilendiren olası aday genlerden ilk söz edenler Horrobin ve Bennett'tir.[43] Böyle bir varsayım bazı olgularda depresyon ve maninin olası tek nedeni olarak diğer hastalıklarla olan ilişkilerini açıklayabilir.

Son yıllarda heterojen hastalık grupları için artan sayıda yatkınlık belirleyici aday genler tanımlanmaya başlamıştır. Alzheimer hastalığı, bipolar bozukluk, şizofreni, meme ve prostat kanseri, koroner arter hastalığı, Chron hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve tip 1 ve 2 diabetes mellitus (DM) birlikte buldukları durumlardan söz edilmektedir.[44] Şizofreni ve bipolar bozukluk için en güçlü kanıt 1-11. kromozom translokasyonudur.[45] Kromozom 13 uzun kolu akrosentrik bölgede; meme kanser tip 2, retinoblastom,

B hücreli kronik lenfositik lösemi genleri ve şizofreni ile bipolar bozukluğun dopamin reseptör gen lokusları birlikte yer almaktadır.[46] Ancak bu bulgular çevresel etkenler göz ardı edilmeden değerlendirilmelidir.[44] Öyle ki epigenetik ilkeler çerçevesinde, primordiyal germ hücrelerinde DNA metilasyonları ve demetilasyonları normal gelişim sürecinde devam etmektedir. Nitekim Alzheimer hastalığı, bipolar bozukluk, şizofreni, meme ve prostat kanseri (kanser), koroner arter hastalığı, Chron hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve tip 1 ve 2 diabetes mellitus (DM) için toplam varyans %9.81 olup, lokus özgün bireysel etkenler, bu hastalıkların birlikte kalıtılabilirliğini açıklamada yetersiz kalmaktadır.

Noradrenalin bazı kanser tiplerinde etiyolojiden sorumlu olabilir mi sorusu önemli bir sorudur.[47] Psikolojik stresler hem noradrenalin düzeyini, hem kanser riskini arttırmaktadır. Tanı alındığı dönemde yaşanan uyum güçlükleri, akut dönemler, geçirilmiş akut dönemlerle ilgili hayal kırıklığı, suçluluk duygusu, kayıplar ve bozulan rol ve ilişkileri tamir çabası, yineleme beklentisi ve kalıtımla ilgili korkular, bipolar bozukluk tanılı olgular için akut ve kronik stres etkenleridir. Tümördeki gen ekspresyonunu etkileyen fizyolojik etkenlerin başında stres ilişkili katekolaminlerin salınımındaki artış gelir. Bu durum karmaşık fizyolojik, immünolojik ve nöroendokrinolojik değişikliklerin sonucudur. Gastrik kanser hücrelerine isoproterenol infüzyonu, invazyon ve metastatik lokuslarla ilişkili bulunmuştur.[48] Benzer bulgular, daha önce over, kolorektal, nazofarinks ve pankreas kanserlerinde de gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanların kullanımının kanser hızını arttırdığına dair veriler bulunmaktadır. Trisiklik antidepresanların kullanımı ile feokromositoma ve adrenal bez tümörlerinin oluşumu arasında bir ilişki olduğuna ilişkin şüpheli veriler bulunmaktadır.[47] Buna ek olarak, psikotrop ilaç kullanımı ile artan ve noradrenalin aracılığıyla ortaya çıkan hipertansiyon ve kilo artışının da kanser riskini arttırdığı bilinmektedir. Noradrenalin düzeyini azaltan ya da reseptör blokajı yapan ajanlarla bireysel kanser geliştirme olasılığının azalıp azalmadığının epidemiyolojik çalışmalarla test edilmesi gerekmektedir.

Duygudurum Dengeleyicilerin Rolü

Lityumun immün parametreleri değiştirici ve anti tümör etkileri vardır.[49] T hücre ve interlökin 2 (IL-2) üretimini arttırıp, baskılayıcı T hücre aktivitesini inhibe eder. Buna ek olarak, monosit ve splenositlerde LAK (lympokine activated killer) hücre aktivitesini arttırır. Böylece LAK hücreleri tarafından üretilen TNF (tümör nekrotizan faktör) alfa düzeyi de artar. Bu süreç tümör

hücrelerinin yarı ömründe azalmaya ve tümörde küçülmeye yol açar. 1980'li yıllarda lityum ile kanserler, özellikle granulositik ve myeloid lösemi arasındaki ilişki keşfedilmiştir.[50] Lityum lösemi hücreleri üzerine, terminal farklılaşma sürecinde doğrudan etkilidir.[51] Lityum ile lösemi arasındakine benzer bir ilişki karbamazepin ile lenfoma arasında da bildirilmiştir.[52] Bir diğer çalışmada ise lityuma duyarlı bir nöroblastom tipinden söz edilmiştir.[53]

Lityum geçici bir granulositoza neden olur.[49] Bu etki lösemi hastalarında herhangi bir olumsuzluğa neden olmamaktadır. Aksine kemoterapi almakta olan ve lökopeni yaşayan kanser hastalarında geçici bir kullanım alanı bile yaratmıştır. Lityum bu etkisini koloni uyarıcı faktörün salgılanması aracılığıyla olarak gerçekleştirir. Ayrıca, lityumun viral çoğalmayı durdurarak herpes simpleks enfeksiyonlarında yararlı olduğu da bilinmektedir.[49]

Glikojen sentetaz kinaz 3 beta (GSK3 beta) bir serin treonin kinaz olup, hücre proliferasyonu, yaşam süresi, farklılaşması ve neoplazik transformasyonunda rolü bulunmaktadır.[54] Hem bipolar bozukluk hem kanserlerde artış gösterir. Lityumun inhibitörü olduğu bu enzimin aktivitesinin kolorektal kanserlerde bozulduğu bildirilmektedir.[55,56] Lityumun karsinoid hücre büyümesini durdurduğu invitro olarak gösterilmiştir.[57-59] Buna ek olarak, lityum, aynı yolla, meduller tiroid kanser ve feokromositoma tümör hücrelerinde büyümeyi ve hormon salınımını azaltır.[2] Gastrointestinal ve pulmoner karsinoid tümörlerde lityum ve valproatın düşük dozlardaki kombine kullanımı, tümör büyümesini durdurmanın yanında, nöroendokrin tümör göstergesi olan kromagranin A düzeylerinde azalmasına neden olur.[3]

Lityum ve valproatın sitoprotektif etkileri daha önce de pek çok kez gösterilmiştir.[58-64] Bu etkinin beta-katenin sinyalizasyonunun aktivasyonu, histon deasetilaz inhibisyonu ve hipokampusta histon asetilasyonunu artırılmasıyla sağlandığı düşünülmektedir.[2,3,65] Lityum ve valproatın antiproliferatif etkileri prostat kanserinde gösterilmiş ve antikanser etkinlikleri doğrulanmıştır.[61-63] Meme kanserinin tedavisinde kullanılan tamoksifenin antimanik etkinliğini benzer süreçler aracılığıyla gösterdiği bildirilmiştir.[66]

Antidepresanlar

Antidepresanlar ile tümör oluşumu ve ilerlemesi arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalarda önemli yöntemsel sorunlar mevcuttur. Yöntemsel sorun içermeyen çalışmalar ise hayvan çalışmaları olup, görece eski tarihlidir. Bu çalışmalardan birinde, iki grup sıçana meme kanseri hücresi inoküle edilmiş ve bu gruplardan biri strese maruz bırakılmıştır.[67] Strese

maruz bırakılan grubun yarısı klomipraminle tedavi edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda klomipramin verilen sıçanlarda, verilmeyenlerden daha kısa sürede tümör geliştiği görülmüştür. Ancak strese maruz bırakılmayan kontrol grubu en kısa sürede tümör geliştirdiği gibi, en fazla tümör büyüklüğüne ulaşmıştır. Benzer başka bir çalışmada fluoksetinle karsinojen etki bildirilmemiştir.[68] Brandes ve arkadaşları hayvan modellerinde fluoksetin ve amitriptilin ile, fibrosarkom, meme ve melanom tümör hücre uyarımı arasında bağıntılar göstermişlerdir.[69]

Başka bir çalışmada ise klomipraminin kemoterapi etkisini güçlendirdiği bildirilmiştir. Antidepresanların, dirençli lösemi hücrelerinde kemoterapötik ajan olan vinkristinin etkisini kalmodulini inhibe ederek arttırdığı bilinmektedir.[70] Antidepresanlar çoğunlukla mikrozom ve çekirdekteki antiöstrojen bağlanma bölgeleri ile birlikte, hücre içi histamin reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu bölgedeki ligandların tümör büyüme faktörlerini uyardığı ileri sürülmüştür. Bu yönde tasarlanmış bir hayvan çalışmasında, öncesinde sarkom hücreleri inoküle edilmiş hayvanların yarısında süregen stresörle depresyon oluşturulmuştur.[71] Depresif hayvanların bir grubuna tümör büyümesini baskılamak için immünsupresan olarak siklosporin verilmiştir. Tümör hücresi inoküle edilmiş ancak depresyonu ve immünsupresyonu olmayan grupta tümör gelişimi izlenmezken, süregen stres ile depresyon oluşturulmuş hayvanların tümünde, siklosporinden bağımsız olarak tümör gelişimi saptanmıştır. Bu noktadan sonra verilen imipraminin stresli ve/ya da bağışıklı sistemi baskılanmış hayvanlarda tümör büyümesini yavaşlattığı ya da durduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak antidepresanların kanser ilerlemesini uyardığına ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır.[68] Kanser olgularında mevcut depresyonun etkin tedavisi ve bunun endokrin ve immünolojik izdüşümleri ile ilgili bulgular, bu yaklaşımın hastalığın kontrolünde zarardan çok yarar sağladığını göstermektedir.[71]

Antipsikotikler

Mortensen ve arkadaşları 9000 şizofreni olgusunda genital ve deri kanserleri sıklığının genel populasyondan daha düşük olduğunu bulurken, meme kanser için böyle bir fark saptayamamışlardır.[72] Meme kanserinin daha agresif formları ile antipsikotik kullanımı arasındaki birliktelik, süregen yüksek prolaktin düzeylerine bağlanmıştır.[73]

Jones invitro olarak klorpromazinin antitümör etkileri olduğunu ortaya koymuştur.[74] Ancak antipsikotiklerin invitro immün güçlendirici etkisi, invivo immün eksiklik yönünde değişiyor gibi görünmektedir. Nitekim ilaçsız şizofreni olgularında sağlıklı kontrollerden yüksek bulunan NK (natural killer) aktivitesi, ilaç kullanan olgularda sağlıklı kontrollerde olduğundan daha düşük bulunmuştur.[75]

Sonuç

Literatürde mevcut toplum örneklemleri ve kontrollü tek çalışmanın sonuçlarına göre bipolar bozuklukta kanser sıklığı sağlıklı bireylerdekinden farklı değildir. Bipolar bozukluk tanılı olgularda kanser riskini arttırabilecek pek çok değişkene karşılık, bu durum lityum ve valproat gibi duygudurum dengeleyici ilaçların koruyucu bazı etkileri ile dengeleniyor gibi görünmektedir. Antipsikotik ilaçlarla ortaya çıkan uzun süreli yüksek prolaktin düzeylerinin, özellikle kadın olgularda meme kanser riskini arttırmaktadır. Antidepressanlarla ilgili bilgilerimiz ise yoruma izin vermeyecek denli sınırlıdır.

Kaynaklar

1. Gautam S. Fourth revolution in psychiatry: addressing comorbidity with chronic physical disorders. *Indian J Psychiatry* 2010; 52:213-219.
2. Amar S, Belmaker RH, Agam G. The possible involvement of GSK-3 in diyabetes, cancer and central nervous system disease. *Curr Pharm Des.* 2011; 17:2264-2277.
3. Adler JT, Hottinger DG, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors and lithium chloride: a novel treatment for carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:481-486.
4. Donnadieu A, Achalle JY. Studies on tumors of the corpus callosum; mental symptomatology in tumor in aged with manic-depressive psychosis. *Encephale* 1953; 42:241-249.
5. Couleon M, Couleon H, Anne L, Clerc G, Guiraldetrenquallye JP. Encysted hydroma of the aqueduct of sylvius with psychomotor excitation syndrome in a person having suffered a mild manic attack 6 years previously, cure after surgical intervention. *Ann Med Psychol (Paris)* 1965; 123:627-629.
6. Greenberg DB, Brown GL. Mania resulting from brain stem tumor. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173:434-436.
7. Salazar-Calderon Perriggo VH, Oommen KJ, Sobonya RE. Silent solitary right parietal chondroma resulting in secondary mania. *Clin Neuropathol* 1993; 12:325-329.
8. Sokolski KN, Denson TF. Exacerbation of mania secondary to right temporal lobe astrocytoma in a bipolar patient previously stabilized on valproate. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16:234-238.

9. Liebaltd GP. Hypothalamic hamartoma in a case of uncontrollable exhibitionism. *J Neurovisc Relat* 1971; suppl 10:713-719.
10. Sweet RA. Case of craniopharyngioma in late life. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2:464-465.
11. Mark M, Modai I, Aizenberg D, Heilbronn Y, Elizur A. Bipolar disorder associated with an acoustic neurinoma. *Hosp Community Psychiatry* 1991; 42:1258-1260.
12. Tiano S, Wijisenbeek H, Munitz H. Mental changes due to parathyroid adenoma. *Harefuah* 1970; 79:220-221.
13. Leonhard K. Development of oneiroid conditions in endogenous psychoses and in a pituitary tumor. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1972; 215:269-292.
14. Quera-Salva MA, Hartley S, Claustrat B, Brugières L. Circadian rhythm disturbances associated with psychiatric symptoms in a patient with a pineal region tumor. *Am J Psychiatry* 2011; 168:99-100.
15. Chatagnon C, Chatagnon P, Wilkin MO, Fournier M, Lorcy P. Hypochromic anemia, gastric schwannoma, hyper-alpha-l-globulinemia in a case of mental degeneration with cyclic manifestations. *Ann Med Psychol (Paris)* 1961; 119:554-566.
16. Fras I, Litin EM, Bartholomew LG. Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology* 1968; 55:191-198.
17. Privitera A, Zanibelli G. On case of paraneoplastic psychosis in the course of primary carcinoma of the liver. *Policlinico Prat* 1964; 71:1559-1565.
18. Cesari G, Loperfido E. Psychotic, hyperazotemic, hyperthermic syndrome due to metastatic diencephalic localization (anatomo-clinical observation). *Riv Patol Nerv Ment* 196; 85:607-626.
19. Slattery C, Agius M, Zaman R. Bipolar disorder associated with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. *Psychiatr Danub* 2010; 22(suppl 1):S137-S138.
20. Chan YC, Hankins MB, John-Daniel B. Mania in hyperandrogenism, insulin resistance, and nigricans acanthosis syndrome. *Am J Psychiatry* 2002; 159:318.
21. Solomon JG, Solomon S. Psychotic depression and bronchogenic carcinoma. *Am J Psychiatry* 1978; 135:859-860.
22. Collins C, Oakley-Browne M. Mania associated with small cell carcinoma of the lung. *Aust NZJ Psychiatry* 1988; 22:207-209.
23. Nwokoro NA, Korytkowski MT, Rose S, Gorin MB, Penles Stadler M, Witchel F, et al. Spectrum of malignancy and premalignancy in Carney syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 73:369-377.
24. Aoki A, Tsukada T, Yasuda H, Kayashima S, Nagase T, Ito T et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 presented with manic-depressive disorder: a case report with an identified MEN1 gene mutation. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27:419-422.
25. Bourgeois M, Campagne A. Manic-depressive and Garcin's syndrome. *Ann Med Psychol (Paris)* 1967; 125(suppl 2):S451-S460.
26. Wamboldt FW, Weiler SJ, Kalin NH. Cyclosporin-associated mania. *Biol Psychiatry* 1984; 19:1161-1162.
27. Lajeunesse C, Parent R, Villeneuve A. Manic-like episode following flutamide treatment. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1498-1499.

28. Brieger P, Marneros A, Wolf HH, Schmoll HJ. Manic episode in an ifosfamide-treated patient. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22:52-53.
29. Strite D, Valentine AD, Meyers CA. Manic episodes in two patients treated with interferon alpha. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:273-276.
30. Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA, Ryan BF, Everett JR, Sober AJ et al. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer* 2000; 89:356-362.
31. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Pellegrini P, Venturelli V, Sani G, Sánchez-Moreno J et al. A case of manic episode during treatment with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for breast cancer. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29:461-463.
32. Evans NJ, Baldwin JA, Gath D. The incidence of cancer among in-patients with affective disorders. *Br J Psychiatry* 1974; 124:518-525.
33. Milenkov K. Epidemiology and clinic for manic-depressive psychosis in People's Republic of Bulgaria. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1977; 29:23-30.
34. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Premature deaths in schizophrenia and affective disorders: an analysis of survival curves and variables affecting the shortened survival. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:979-983.
35. Levav I, Kohn R, Barchana M, Lipshitz I, Pugachova I, Weizman A et al. The risk for cancer among patients with schizoaffective disorders. *J Affect Disord* 2009; 114:316-320.
36. Jorgensen P, Mortensen PB. Cause of death in reactive psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:351-353.
37. BarChana M, Levav I, Lipshitz I, Pugachova I, Kohn R, Weizman A et al. Enhanced cancer risk among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 108:43-48.
38. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty-prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2008; 22(suppl 2):S82-S89.
39. Dallaspezia S, Lorenzi C, Pirovano A, Colombo C, Smeraldi E, Benedetti F. Circadian clock gene *Per 3* variants influence the postpartum onset of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2011; 26:138-40.
40. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1368-1376.
41. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Hahn CG et al. Deficits in docosahexaenoic acid and associated elevations in the metabolism of arachidonic acid and saturated fatty acids in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008; 160:285-299.
42. Rapaport SI. Arachidonic acid and the brain. *J Nutr* 2008; 138:2515-2520.
43. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60:217-234.

44. Klar AJ. The chromosome 1;11 translocation provides the best evidence supporting genetic etiology for schizophrenia and bipolar affective disorders. *Genetics* 2002; 160:1745-1747.
45. Dunham A, Matthews LH, Burton J B, Ashurst JL, Howe KL, Ashcroft KJ et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 13. *Nature* 2004; 428:522-528.
46. So HC, Guj AH, Cherny SS, Sham PC. Evaluating the heritability explained by known susceptibility variants: a survey of ten complex diseases. *Genet Epidemiol* 2011; 35:310-317.
47. Shi M, Liu D, Duan H, Han C, Wei B, Qian L et al. Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol Cancer*. 2010; 12:269-273.
48. Fitzgerald PJ. Is norepinephrine an etiological factor in some types of cancer? *Int J Cancer* 2009; 124:257-263.
49. Haffman FA, Kishter S, Nelson DL, Pizzo PA. Effect of lithium and other adjuvants on human T-cell production of, and response to interleukin II(IL-2). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1981; 22:280.
50. Sokolowski JA, Li J, Nigam A, Sartorelli AC. Induction of the differentiation of HL-60 and WEHI-3B D+ leukemia cells by lithium chloride. *Leuk Res* 1993; 17:403-410.
51. Schottlander P, Litka PA, Arkel YS. Chronic granulocytic leukemia with normal leukocyte alkaline phosphatase score in a patient receiving lithium carbonate. *J Med Soc N J* 1980; 77:197-198.
52. Yeo W, Chow J, Wong N, Chan AT, Johnson PJ. kanserrbamazepine-induced lymphadenopathy mimicking Ki-1 (CD30+) T-cell lymphoma. *Pathology* 1997; 29:64-66.
53. Jope RS, Song L. AP-1 and NF-kappaB stimulated by carbachol in human neuroblastoma SH-SY5Y cells are differentially sensitive to inhibition by lithium. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 50:171-180.
54. Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, Davis JA, Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *Br J Pharmacol* 2009; 156:885-898.
55. Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Modarressi MH, Billadeau DD et al. Deregulated GSK3beta activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334:1365-1373.
56. Gould TD, Gray NA, Manji HK. Effects of a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, lithium, in adenomatous polyposis coli mutant mice. *Pharmacol Res* 2003; 48:49-53.
57. Luo J. Glycogen synthase kinase 3beta (GSK3beta) in tumorigenesis and cancer chemotherapy. *Cancer Lett* 2009; 273:194-200.
58. Ma C, Wang J, Gao Y, Gao TW, Chen G, Bower KA et al. The role of glycogen synthase kinase 3beta in the transformation of epidermal cells. *Cancer Res* 2007; 67:7756-7764.
59. Greenblatt DY, Ndiaye M, Chen H, Kunnimalaiyaan M. Lithium inhibits carcinoid cell growth in vitro. *Am J Transl Res* 2010; 2:248-253.
60. Benítez JA, Arregui L, Cabrera G, Segovia J. Valproic acid induces polarization, neuronal-like differentiation of a subpopulation of C6 glioma cells and selectively regulates transgene expression. *Neuroscience* 2008; 156:911-920.

61. Sun A, Shanmugam I, Song J, Terranova PF, Thrasher JB, Li B. Lithium suppresses cell proliferation by interrupting E2F-DNA interaction and subsequently reducing S-phase gene expression in prostate cancer. *Prostate* 2007; 67:976-988.
62. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Valproic acid as anti-cancer drug. *Curr Pharm Des* 2007; 13:3378-3393.
63. Chen CH, Chang YJ, Ku MS, Chung KT, Yang JT. Enhancement of temozolomide-induced apoptosis by valproic acid in human glioma cell lines through redox regulation. *Mol Med* 2011 ;89:303-315.
64. Lai JS, Zhao C, Warsh JJ, Li PP. Cytoprotection by lithium and valproate varies between cell types and cellular stresses. *Eur J Pharmacol* 2006; 539:18-26.
65. Yildirim E, Zhang Z, Uz T, Chen CQ, Manev R, Manev H. Valproate administration to mice increases histone acetylation and 5-lipoxygenase content in the hippocampus. *Neurosci Lett* 2003; 345:141-143.
66. Palmer JT, Payne JL. Stabilization of hypomania following initiation of tamoxifen. *Am J Psychiatry* 2008; 165:650-651.
67. Hilakivi-Clarke L, Wright A, Lippman ME. DMBA-induced mammary tumor growth in rats exhibiting increased or decreased ability to cope with stress due to early postnatal handling or antidepressant treatment. *Physiol Behav* 1993; 54:229-236.
68. Bendele RA, Adams ER, Hoffman WP, Gries CL, Morton DM. Carcinogenicity studies of fluoxetine hydrochloride in rats and mice. *Cancer Res.* 1992; 52:6931-6935.
69. Tsuruo T, Iida H, Nojiri M, Tsukagoshi S, Sakurai Y. Potentiation of chemotherapeutic effect of vincristine in vincristine resistant tumor bearing mice by calmodulin inhibitor clomipramine. *J Pharmacobiodyn* 1983; 6:145-147.
70. Brandes LJ, Arron RJ, Bogdanovic RP, Tong J, Zaborniak CL, Hogg GR et al. Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses. *Cancer Res* 1992; 52:3796-3800.
71. Basso AM, Depiante-Depaoli M, Molina VA. Chronic variable stress facilitates tumoral growth: reversal by imipramine administration. *Life Sci* 1992; 50:1789-1796.
72. Mortensen PB. The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994; 12:185-194.
73. Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A, Jensen OM, Marsella A, Nakane Y et al. Cancer incidence of schizophrenic patients: results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry* 1992; 161(suppl 118):75-83.
74. Jones GR. Cancer therapy: phenothiazines in an unexpected role. *Tumori* 1985; 71:563-569.
75. Wang QD. Preliminary study on natural killer cell activity in peripheral blood lymphocytes of schizophrenic patients. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi* 1987; 20:215-216.

Sermin Kesebir, Doç.Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; **Arzu Bayrak**, Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence: Sermin Kesebir, Doç.Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey. E-mail: serminkesebir@hotmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol4/no2/

Çevrimiçi yayım / Published online 22 Mart/March 22, 2012; doi:10.5455/cap.20120414
