

İnterferon alfa kullanan malign melanomlu bir hastada ortaya çıkan mani: Olgu sunumu

Nazmiye KAYA,¹ İsmet Esra ZEYTİNCİ,² Mine ŞAHİNGÖZ²

ÖZET

İnterferon alfa (IFN-α), immün sistem üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle malign melanom, viral hepatitler ve multipl skleroz gibi bazı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. IFN-α kullanımına bağlı olarak halsizlik, ateş, baş ağrısı ve kas ağrısı gibi grip benzeri belirtilerin yanı sıra, depresyon, anksiyete, psikoz, mani, intihar düşünceleri, somnolans ve deliryum gibi nöropsikiyatrik belirtiler de bildirilmektedir. Bu yazıda bipolar bozukluk için aile öyküsü bulunan, malign melanom nedeni ile IFN-α kullanımı sırasında mani gelişen bir olgu sunulmuştur. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2008; 9:111-115)

Anahtar sözcükler: İnterferon, malign melanom, nöropsikiyatrik yan etkiler, duygudurum bozuklukları

Interferon alpha induced mania in a patient with malignant melanoma: case report

ABSTRACT

Interferon alpha is commonly used in the treatment of several diseases because of their stimulating effects on immune response, such as viral hepatitis, malignant melanoma and multiple sclerosis. It was reported that IFN-α induce neuropsychiatric side effects such as depression, anxiety, psychosis, mania, suicidal ideation, somnolence and delirium in addition to flue like symptoms including weakness, fever, headache and myalgia. In this paper was presented a case of IFN-α induced mania in a patient treated for malignant melanoma and with the family history of bipolar disorder. (Anatolian Journal of Psychiatry 2008; 9:111-115)

Key words: interferon, malignant melanoma, neuropsychiatric side effects, mood disorders

GİRİŞ

Malign melanom ektodermiden köken alan bir tümördür.¹ Son zamanlarda sıklığında giderek bir artış olduğu bildirilmektedir.^{2,3} Malign melanomda bugün için en etkili ve geçerli tedavi yöntemi geniş cerrahi eksizyon ve lenf bezi küretajıdır.⁴ Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yüksek riskli hastalara cerrahi sonrası yüksek doz interferon alfa (IFN-α) uygulamasının

toplam yaşam süresi üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir.^{1,5} IFN-α malign melanomun yardımcı tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı almış tek tedavi şeklidir.^{4,5}

İnterferonlar, immün yanıt üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle viral hepatitler, malign melanom, multipl skleroz gibi bazı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan proinflatuar

¹ Prof.Dr., ² Arş.Gör.Dr., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KONYA

Yazışma adresi: Dr. İ. Esra ZEYTİNCİ, Selçuk Üniv. Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KONYA
E-posta: esrazeytinci@hotmail.com

sitokinlerdir.⁶ İnterferon tedavisinin nöropsikiyatrik ve immünolojik yan etkilerinin olduğu 1980'lerden beri bilinmektedir.⁷ Sıklıkla depresyon ve anksiyete bozuklukları, nadiren deliryum, psikoz, mani ve akatiziye neden olmaktadır.⁷⁻¹⁰

IFN ile ilişkili depresyon sıklığı yaklaşık %30,^{7,11} santral sinir sistemi ile ilişkili tüm yan etkilerin sıklığı ise %57 olarak bildirilmektedir.^{7,12} IFN tedavisi ile ilişkili depresyonun risk etkenlerini belirlemek için yapılan çalışmalara göre IFN'nin uzun süreli ve yüksek doz kullanımı ve IFN tedavisi öncesindeki yüksek depresyon ve nörotisizm skorlarının ciddi nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili olduğu saptanmıştır.¹³⁻¹⁶ Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada yaşam boyu eşik manik ve hipomanik belirtilerin bulunmuş olmasının IFN tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek depresyonun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁷

Hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarının tedavisinde antiviral ajanlarla birlikte, ya da tek başına IFN kullanımı sırasında ortaya çıkan mani^{18,19} ve psikoz atakları^{9,20,21} bildirilmiştir. Kronik myelositik lösemi ve esansiyel trombositemi tedavisi sırasında IFN kullanımı ile tetiklendiği düşünülen iki olgu bildirimi^{22,23} ve malign melanomun IFN ile tedavisi sırasında ortaya çıkan mani ile ilişkili beş olgulu bir seri bildirimi vardır.⁸

IFN tedavisinin kesilmesi ile nöropsikiyatrik belirtiler sıklıkla ortadan kalkar. Hastaların önemli bir kısmında IFN tedavisinin kesilmesini takiben 2-3 hafta içinde belirtilerin gerilediği, az sayıdaki hasta grubunda ise tedavinin kesilmesine karşı nöropsikiyatrik belirtilerin üç yıla kadar sürdüğü bildirilmiştir.^{24,25} Bu nedenle bu hastalarda belirtiler düzeldikten sonra en az altı ay psikiyatrik izlemenin sürdürülmesi önerilmektedir.⁸ Bazı olgu sunumları ise, IFN tedavisinin ani bir şekilde kesilmesi ile manik nöbet ortaya çıkabileceğini veya öncesinde bipolar bozukluğu olan hastalarda yeni bir manik nöbetin tetiklenebileceğini öne sürmektedir.^{26,27}

Bu yan etkiler hastanın yaşam kalitesinin düşmesinin yanı sıra, ilaç dozunun azaltılması ve bazen ilacın kesilmesine neden olabileceğinden kötü sonuçlanmayla ilişkili bulunmuştur.^{24,28,29} Bununla birlikte giderek artan sayıdaki veri IFN ile ilişkili nöropsikiyatrik yan etkilerin uygun şekilde tedavi edilmesinin, interferon tedavisinin sürdürülmesine büyük ölçüde olanak verdiğini göstermektedir.⁷ IFN tedavisinin duygulanım bozuklukları ve psikoz ile ilişkili olabileceği bilindiğinden, klinisyenler özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olan bireylere inter-

feron reçete ederken dikkatli olmalıdır.^{30,31} Hastalar tedavi öncesinde ayrıntılı bir psikiyatrik değerlendirmeye tabi tutulmalı, tedavi boyunca da psikiyatrik açıdan yakından izlenmelidir. Bu şekilde psikiyatrik yan etkileri erken tanımak ve tedavi etmek olasıdır.²⁸

Bu yazıda bipolar bozukluk için aile öyküsü bulunan, malign melanom tedavisi sırasında psikomotor ajitasyon ve mani gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Elli iki yaşında bir iş adamı, evli ve iki çocuk babası olan A.G., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Onkoloji Polikliniği'nden istenen konsültasyon ile psikiyatri polikliniğinde değerlendirildi. Hasta üç ay önce batın cildinde doğuştan bulunan bir nevüsün ülserleşmesi nedeniyle cildiye polikliniğine başvurmuş. Yapılan ileri tetkikler sonucunda malign melanom saptanarak onkoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Eksizyonel biyopsi sonucunda hastaya grip benzeri belirtiler, ateş ve psikiyatrik belirtiler olabileceği konusunda bilgi verilerek interferon tedavisi önerilmiş. İlk ay haftada beş gün, ikinci ay haftada üç gün 10 milyon U/gün IFN verilmesi planlanan hastada tedavinin başladığı ilk beş gün içinde iştahsızlık, halsizlik ve 40°C'yi bulan ateş olmuş ve bu belirtiler naproksen sodyuma yanıt vermiş. IFN tedavisinin sekizinci gününde iç sıkıntısı, kapalı ve kalabalık ortamda kalamama, yüksek sesi tolere edememe gibi belirtiler başlamış ve on birinci gününde belirtiler çok artmış. Huzursuzluk ve çıldıracağı düşüncesi ile yerinde duramayan hasta, bir anda gelen şiddetli intihar düşüncesi ile tabancasını alıp kendisini vurmak istemiş. Vazgeçip yakınlarından yardım istemesiyle acil servise götürülen hastaya sakinleştirici tedavi uygulandıktan sonra evine gönderilmiş. Yakınları tarafından telefonla onkoloji hekimine ulaşılmış, kendilerine IFN tedavisini kesmeleri ve kontrole gelmeleri önerilmiş. Dört gün sonra onkoloji hekimine ulaşan hasta, tedavisinin düzenlenmesi amacıyla polikliniğimize konsülte edildi. IFN tedavisinin on beşinci gününde polikliniğimizde değerlendirilen hastanın intihar düşüncesinin yinelemediği, son üç gün kendisini her zamankinden daha iyi hissettiği ve uykuya daha az gereksinme duyduğu; yakınlarından alınan bilgiye göre çok konuşmaya başladığı, çok hareketli olduğu, konuşmasını bir türlü sonlandıramadığı, özgüveninin arttığı öğrenildi.

Ruhsal durum muayenesi: Duygulanımı öforik, dikkati dağınık, algılaması normaldi. Düşünce içeriğinde alınma düşünceleri, davranışında hiperaktivite ve psikomotor ajitasyon vardı. Konuşma ritmi hızlı ve içeriği ayrıntıcı, içgörü yetersizdi. Uykusu ve iştahı azalmıştı. Hastanın özgeçmişinde bilinen sistemik ve nöropsikiyatrik bir hastalık ve madde kullanım öyküsü yoktu. Hemogram, açlık kan şekeri, böbrek, karaciğer ve tiroid işlev testleri, lipit paneli normal sınırlardaydı. Sistemik ve nörolojik muayenesinde belirgin patoloji saptanmadı.

Kendisinden ve yakınlarından alınan öyküye göre hipertimik kişilik yapısına sahipti. Ayrıntılı sorgulamada yaşamının herhangi bir döneminde depresif ya da hipomanik bir dönem geçirmediği, ancak annesinin bipolar bozukluk tanısıyla tedavi gördüğü öğrenildi.

Klinik gidiş: Değerlendirme sonucunda IFN tedavisine bağlı mani düşünülen hastaya lityum karbonat 900 mg/gün ve lorazepam 2.5 mg/gün başlandı. Serviste yer olmadığı için yatırılmayan hastanın yakınlarına gerekirse daha erken başvurmaları önerilerek on beş gün sonra kontrole çağrıldı. On beş gün sonra hasta kontrole geldiğinde içgörüsünde artış saptandı. Hızlı ve ayrıntıcı konuşma azalmakla birlikte, kısmen sürüyordu. Lityum kan düzeyi 0.65 mmol/l olarak saptandı. Ellerde titreme olması nedeniyle tedaviye propranolol 30 mg/gün eklendi ve lityum karbonat dozu 1200 mg/gün'e çıkıldı. Lorazepamın bir hafta içinde azaltılarak kesilmesi önerildi. Birinci ayın sonunda yapılan ikinci kontrolde duygulanımda değişkenlik dışında belirgin patoloji saptanmadı. Hasta yakınları ile yapılan görüşmede hastanın tedavi öncesindeki kadar iyi olduğu, işlevselliğinin tama yakın düzeldiği öğrenildi. Tedavinin altıncı haftasında yapılan üçüncü kontrolde IFN tedavisinin lityum eşliğinde tekrar başlanması için onkoloji bölümüne yönlendirildi. Hasta halen haftada beş gün 10 milyon U/gün IFN tedavisini sürdürmekte ve 15 günde bir kontrollere gelmek suretiyle iyilik haliyle izlenmektedir.

TARTIŞMA

Malign melanom en habis deri tümörü olup kanser ölümlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda sıklığının giderek artması, malign melanoma olan ilginin artmasına neden olmuştur. IFN- α immünomodülatuar etkileri nedeniyle malign melanom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{32,33} IFN- α tedavi süresi boyunca herhangi bir zamanda herhangi bir yan

etki ortaya çıkabilmekle beraber, belirtilerin %90'ının ilk üç ay içinde, %60'ının ilk bir ay içinde, % 40'ının ilk iki hafta içinde ve %20'sinin ilk hafta içinde ortaya çıktığı bilinmektedir.³³

Tedavinin erken döneminde özellikle ilk iki hafta içinde en sık görülen yan etkiler ateş, kırgınlık, baş ağrısı ve kas ağrısını içeren grip benzeri belirtilerdir.³⁴⁻³⁶ Olgumuzda, tedaviye başlanan ilk hafta içerisinde grip benzeri belirtiler, ikinci haftadan itibaren belirgin anksiyete artışı ile birlikte intihar düşüncesi ve IFN tedavisinin de kesilmesiyle ikinci haftanın sonunda manik belirtiler gelişmiştir. Literatürde özgeçmiş ve soygeçmişinde bipolar bozukluk öyküsü olan kişilerde kısa süreli IFN tedavisinin aniden kesilmesiyle manik belirtilerin ortaya çıkabildiği belirtilmektedir.^{26,27} Olgumuzda da benzer şekilde annede bipolar bozukluk öyküsü vardı ve kısa süreli IFN tedavisi psikomotor ajitasyon nedeniyle aniden kesildikten sonra manik belirtiler belirginleşmişti. IFN ve benzeri immünomodülatuar tedaviler belirgin duygudurum instabilitesine neden olmaktadır. Öyle ki, zaman zaman disforik mani, hipomani, mikst tablolar, psikotik özellikli depresyon benzer belirtilerle başlayabilir. Ayrıntıcı tanıya gidilemeyen durumlarda tek başına antidepresan tedavi başlanması ve/veya IFN tedavisinde yapılan ani değişiklikler manik nöbetin ortaya çıkmasına neden olabilir.⁸ Bu durumda opiat ve NMDA reseptörleri üzerinden ortaya çıkan dopaminerjik hiperaktivite suçlanmaktadır.²⁶ Nöropsikiyatrik belirtilerin ortaya çıkması durumunda IFN tedavi dozunun azaltılması ve kesilmesi yerleşik bir tedavi yaklaşımıdır. Bir diğer yaklaşım ise, doz azaltılmadan psikiyatrik tedavinin düzenlenmesi ve düzenli izlemedir.³⁷

Ayrıca psikiyatrik öyküde subklinik depresif belirtilerin olması kadar subklinik hipomanik belirtilerin olması da IFN tedavisi ile ortaya çıkabilecek duygudurum belirtilerinin sıklığını artırmaktadır.¹⁷ Judd ve Akiskal epidemiyolojik bir çalışmalarında, bu belirtilerin ileri dönemde psikiyatrik tedavi görme sıklığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.³⁹ Olgumuzda hipomanik döneme ait öykü alınamasa da, bipolar aile öyküsü ile birlikte hipertimik kişilik özellikleri olması tedavide özellikle ani doz azaltılmaması gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır.

IFN- α 19000 dalton molekül ağırlığında geniş, hidrofilik bir protein olup normalde kan beyin bariyerini geçemez, ancak doğrudan vasküler toksisitesi ile beyine bir miktar difüze olabilir. Limbik sistemde IFN reseptörleri bulunur. Bu

bölge aynı zamanda duygu durum düzenlenmesinde etkin bir beyin bölgesi olarak bilinmektedir.¹⁸

Rapaport ve ark. bir çalışmalarında mani ortaya çıkışı ile immün sitümlasyon arasında ilişki olabileceğini belirtmiştir. Bu düşüncüyü destekleyen bulguları manik dönemde yüksek otoantikör ve lökosit düzeyleri ve lenfosit fenotip profillerindeki değişikliklerdi. Aynı zamanda IL-2 ve IL-6 düzeylerinde artış vardı. Bu bilgiler ışığında immün sistemin duygu durum düzenlenmesinde belirgin rolü olduğu, IFN ve diğer bazı sitokinlerin de anahtar mediyatör olarak görev aldığı öne sürülmüştür.³⁸

IFN tedavisi süresince, erken dönemde psikiyatrik belirtileri tanımak ve tedavi etmek önemlidir. Çünkü psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkması

IFN tedavisinin sonlandırılmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak interferon tedavisi giderek artan sıklıkla kullanıma girmektedir. Tedavinin faydaları göz önünde bulundurulduğunda yan etkiler nedeni ile kesilmesi yerine, yan etkilerin erken dönemde fark edilip bunlarla uygun şekilde baş edilmesi daha uygun olacaktır. Tedavi öncesi psikiyatrik değerlendirme, ayrıntılı bir özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü, özellikle hipomanik ve depresif belirtilerin taranması koruyucu tedavi seçiminde yol gösterici olabilir. Ayrıca hasta ve yakınlarının tedavinin olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmiş olması erken tanı ve tedavi açısından kolaylık sağlayacaktır. Özellikle IFN tedavisinin psikiyatri dışı alanlarda kullanımı göz önüne alındığında konsültasyonliyezon psikiyatrisinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Irvin W, Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT, Andersen WA. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 83:457-465.
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistic 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48:1-29.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistic 1996. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:5-27.
4. Robinson WA, Mughal TI, Thomas MR, Johnson M, Spiegel RJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha 2. *Immunobiology* 1986; 172:275-282.
5. Regha S, Ring S, Bedikian A. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (DTIC) and biotherapy using interleukin-2 and interferon alpha. *Ann Oncol* 1996; 7:827-835.
6. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:201-217.
7. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α : recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19:105-123.
8. Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA, Ryan BF, Everett JR, et al. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes gabapentin may serve as a mood stabilizer. *Cancer* 2000; 89:356-362.
9. Uğuz Ş, Yurdağül E, Aydın H, Ünal M. Interferon kullanımına bağlı psikotik bozukluk: Olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri* 2003; 6:170-173.
10. Valentine A, Meyers C, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of Interferon alpha therapy. *Semin Oncol* 1998; 25(Suppl.1):39-47.
11. Asnis GM, De La Garza R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:322-335.
12. Lindsay KL, Davis GL, Schiff ER, Bodenheimer HC, Balart CA, Dienstag JL, et al. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. *Hepatitis Interventional Therapy Group. Hepatology* 1996; 24:1034-1040.
13. Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, Gretch DR, Jensen DM, Carithers RL. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2000; 7: 211-217.
14. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression: a prospective investigation. *J Neurol* 2002; 249:815-820.
15. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7:243-248.
16. Scalori A, Apale P, Panizzuti F, Mascoli N, Pioltelli P, Pozzi M. Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: early identification of patients at risk by means of a computerized test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:505-509.

17. Dell'Osso L, Pini S, Maggi L, Rucci P, Del Debbio A. Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV+ patients without current or lifetime psychiatric disorders. *J Psychosom Res* 2007; 62:349-355.
18. Chiles C. Interferon alpha induced mood disorder with manic features. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23:166-170.
19. Basanth KK, Jacob R, Jacob KS. Mania associated with interferon $\alpha 2b$ treatment. *J Postgrad Med* 2006; 52:207-209.
20. Schafer M, Boetsch T, Laakmann S. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon alpha treatment of hepatitis C. *Addiction* 2000; 95:1101-1104.
21. Garcia-Pares G, Domenech C, Gil M. Psychosis induced by interferon-alpha. *Psychosomatics* 2002; 43:428-429.
22. Iancu I, Sverdluk A, Dannon PN, Lepkifker E. Bipolar disorder associated with interferon-alpha treatment. *Postgrad Med J* 1997; 73: 834-835.
23. Kingsley D. Interferon-alpha induced 'tertiary mania.' *Hospital Med* 1999; 60:381-382.
24. Asnisa GM, De La Garza R. Interferon-induced depression: Strategies in treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:808-818.
25. Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon α . *Neurology* 1991; 41:672-676.
26. Rossi A, Renzetti D, D'albenzio L, Gianfelice D, Kalyvoka A, Rinaldi O. Case of mania induced by withdrawal of interferon alpha in a patient affected with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56:647-648.
27. Carpiello B, Orru MG, Baita A, Pariente M. Mania induced by withdrawal of treatment with interferon alfa. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:88-89.
28. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 2004; 82:175-190.
29. Trask PC, Paterson AG, Esper G, Pau J, Redman B. Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psycho-Oncology* 2004; 13:526-536.
30. Dobmeier M, Frick E, Frank S, Franke C, Wolfersdorf M. Schizophrenic psychosis: a contraindication for treatment of hepatitis C with interferon alpha? *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:72-74.
31. Rifai MA, Moles JK, Short DD. Hepatitis C treatment eligibility and outcomes among patients with psychiatric illness. *Psychiatr Serv* 2006; 57:570-574.
32. Richards JM, Mehta N, Ramming K, Skosey P. Sequential chemo immuno therapy in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:1338-1343.
33. Yokoyama A, Kimura Y, Shigemura J. Psychiatric side effects of interferon. *J Toxicol Sci* 1996; 21:93-96.
34. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25:283-291.
35. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 26 (Suppl.1):112-121.
36. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 124:38-47.
37. Onyike CU, Bonner JO, Lyketsos CG, Treisman GJ. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Am J Psychiatry* 2004; 161:429-435.
38. Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatry Res* 1999;33:335-340.
39. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: reanalysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003;73:123-131.