

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Elmas BEYAZYÜZ

ÖTİMİK DÖNEMDEKİ ERKEK BİPOLAR BOZUKLUK
HASTALARINDA SERUM PROGESTERON VE
ALLOPREGNANOLON DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL
İŞLEVLER, KAYGI DÜZEYİ, UYKU KALİTESİ VE
SERUM BDNF DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mihrali Karademir

TEKİRDAĞ 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecim boyunca, saygı duyduğum, özverili ve sabırlı yapısıyla her zaman desteğini gördüğüm değerli hocam ve tez danışmanım olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Elmas BEYAZYÜZ'e

Akademik bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman desteğini gördüğüm değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK'a,

Asistanlık eğitimim süresince engin bilgisi ile beni uzmanlık eğitimime hazırlayan, tez sürecimde desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Murat BEYAZYÜZ'e

Bu zorlu sürecimde her daim beni destekleyen değerli eşim Aslı Gündüz'e

Sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
BİPOLAR BOZUKLUK.....	3
Tanımı	3
Tarihçesi.....	3
Epidemiyolojisi	5
Etiyolojisi	5
Tanı.....	10
Klinik Özellikleri, Gidiş ve Sonlanışı	13
Tedavisi	14
BİPOLAR BOZUKLUK ve REZİDÜEL BELİRTİLER	15
Bipolar Bozukluk ve Bilişsel Bozulma	16
Bipolar Bozukluk ve Anksiyete Belirtileri	17
Bipolar Bozukluk ve Uyku	18
PROGESTERON	18
Tanımı	18
Progesteron ve Psikiyatrik Hastalıklar	19
Progesteron ve Bipolar Bozukluk	20
ALLOPREGNANOLON	21
Tanımı	21
Allopregnanolon ve Psikiyatrik Hastalıklar	23
Allopregnanolon ve Bipolar Bozukluk.....	25
BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor).....	26
Tanımı	26

BDNF ve Psikiyatrik Hastalıklar.....	27
BDNF ve Bipolar Bozukluk.....	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ.....	29
YÖNTEM.....	31
GEREÇLER.....	32
BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	34
İSTATİKSEL ANALİZ.....	36
BULGULAR.....	37
SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER.....	37
TARTIŞMA.....	56
SONUÇLAR.....	67
ÖZET.....	69
SUMMARY.....	70
KAYNAKÇA.....	72
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BDNF: Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BPB: Bipolar Bozukluk

CRP: C Reaktif Protein

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

GABA: Gama Aminobutirik Asit

GISD-B: Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B

HPA: Hipotalamo-Pitüiter Aks

ICD: Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması

IL-6: Interlökin-6

IT: İşaretleme testi

PLC-y: Phospholipase C gamma

MAPK: MAP kinaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NMDA: N-metil-D-Aspartat

NS: Nörosteroid

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PPD: Postpartum Depresyon

TH-1,2: Yardımcı T Hücreleri 1,2

TrkB: Tropomyozin reseptör kinaz B

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hasta grubunun sosyodemografik ve hastalık ilişkili özelliklerinin dağılımı.....	38
Tablo 2. Hasta grubunun tedavi özelliklerinin dağılımı.....	40
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri.....	41
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının GISD-B ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının Stroop testi sonuçlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının işaretleme testi (IT) ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının anksiyete ve uyku ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 8. Uyku testi ile anksiyete ölçeğinin diğer ölçek genel değerlendirmeleri arasındaki ilişkiler.....	49
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının belirteçler ve hormon seviyeleri açısından karşılaştırılması.....	50
Tablo 10. Allopregnanolon düzeyi ile BDNF düzeyi ilişkisi.....	50
Tablo 11. Progesteron düzeyi ile BDNF düzeyi ilişkisi.....	51
Tablo 12. Toplam hastalık süresi ile hastalık başlangıç yaşının ölçülen hormon ve belirteç düzeyleri ile ilişkisi.....	51
Tablo 13. Tüm örneklemede allopregnanolon düzeyi ile stroop testi arasındaki ilişki.....	52
Tablo 14. Tüm örneklemede allopregnanolon düzeyi ile GISD-B testi arasındaki ilişki.....	53
Tablo 15. Tüm örneklemede allopregnanolon düzeyi ile IT testi arasındaki ilişki.....	54
Tablo 16. Allopregnanolon düzeyi ile uyku ve anksiyete ölçekleri arasındaki ilişki.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Allopregnanolonun biyosentetik yolu	22
Şekil 2. Allopregnanolon ve BDNF arasındaki varsayılan fonksiyonel bağlantının şematik gösterimi	62

GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk yineleyen depresyon, mani ve hipomani dönemleri ile seyreden, ara dönemlerde bireyin sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği, kişinin gündelik işlevselliğinin etkileyen, süregelen bir duygudurum bozukluğudur. Yapılan çalışmalar klinik remisyonda olan bipolar bozukluk (BPB) tanılı hastaların büyük bir oranda (%30-60) önemli fonksiyonel bozukluklar yaşadığını göstermektedir (1). Yapılan çeşitli çalışmalarda, ötimik BPB hastalarında depresif belirtilerin, bilişsel bozuklukların ve uyku bozukluklarının kalıcı olduğu gösterilmiştir (2-5).

Bilişsel işlevlerde bozulma, BPB'de mani, depresyon ve ötimi dönemleri boyunca devam eden çekirdek bir belirtidir (6). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımındaki dengesizlik; bilişsel bozulmanın etyolojisinde rol alan olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir (7,8). Anksiyete belirtileri bipolar bozuklukta oldukça yaygın olarak görülmektedir. Eşlik eden anksiyete belirtileri sıklıkla, BPB'nin semptomsuz evrelerinde devam eder ve remisyona giren hastaların %35'i bir veya daha fazla anksiyete bozukluğu için tanı kriterlerini karşılar (9). Ayrıca, eşlik eden anksiyete bozukluğu tanısı olmayan BPB'li hastalarda, remisyon döneminde de devam eden subsendromal anksiyete belirtileri görülmektedir (10). Bipolar bozukluğun hem manik hem depresif epizodları süresince uykunun nicelik ve niteliği ile ilgili değişiklikler görülmektedir. Uyku bozukluğu BPB'nin yalnızca manik ya da depresif dönemlerine özgü olmayıp, ötimik dönemde de devam etmektedir (11).

Progesteron, kadınlarda overler ve plasenta tarafından, erkek ve kadınlarda adrenal bezler tarafından sentezlenen steroid bir hormondur (12). Progesteron ayrıca sinir sisteminde glia ve nöronlar tarafından lokal olarak sentezlenebildiği için bir nörosteroiddir (13-17).

Allopregnanolon merkezi sinir sisteminde progesterondan enzimatik dönüşüm yolu ile sentezlenmektedir. Allopregnanolon, GABA-A reseptörünün oldukça güçlü bir pozitif allosterik modülatörüdür (18). Bu etki mekanizması ile benzodiazepinlere benzer şekilde kaygı giderici, yatıştırıcı ve nöbet önleyici etkilere sahiptir. Nöroaktif steroidler arasında, progesteron ve metaboliti allopregnanolonun miyelinasyon, nöroproteksiyon ve nöropatik ağrı dahil olmak üzere çeşitli işlevleri düzenlediği gösterilmiştir (19).

Merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan nörotrofin olan **BDNF**, nörogenez, nöronal sağkalım ve nöral gelişimsel yolların olgunlaşmasında önemli bir rol almaktadır. BDNF'nin çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Güncel literatürde ötimik dönemde bipolar bozukluğun rezidüel belirtilerinin (bilişsel bozulma, kaygı belirtileri, uyku bozuklukları) etyolojisinin aydınlatılması amacıyla yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bipolar bozuklukta nöroaktif steroidlerin olası rolü ve rezidüel belirtilerin etyolojisine yönelik sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bipolar bozukluğun ötimik dönemindeki bilişsel bozulma, kaygı belirtileri ve uyku bozukluğu ile serum allopregnanolon, progesteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, ötimik dönemdeki erkek bipolar bozukluk hastalarındaki bilişsel bozulmanın, kaygı düzeyinin ve uyku kalitesinin; bu hastaların serum progesteron ve allopregnanolon düzeyleriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca progesteronun ve allopregnanolonun serum düzeylerindeki değişikliklerin, serum BDNF düzeyi ile olan ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR BOZUKLUK

Tanımı

Bipolar bozukluk tekrarlayan depresyon, mani, hipomani ve karma özellikli epizodlara eşlik eden ara dönemlerde iyileşme ile karakterize bir psikiyatrik rahatsızlıktır (20). DSM-5 dizgesinde “İki Uçlu ve İlgili Bozukluklar” kategorisinde BPB tip 1, BPB tip 2, siklotimi bozuklukları ve diğer bipolar bozukluk tanıları bulunmaktadır. Genel olarak BPB tip I bozukluk mani ataklarıyla beraber depresyon dönemleri ile tanımlanırken, BPB tip II bozukluğu depresyon atakları ile karakterizedir, ancak hipomani dönemleri de eşlik etmektedir. Siklotimik bozukluk ise, en az 2 yıl süren, tanı ölçütlerini karşılamayacak düzeyde olan tekrarlayan depresif ve hipomanik duygudurum dönemleriyle karakterizedir. Bipolar bozukluk, değişken bir seyir gösteren, sıklıkla işlevsel ve bilişsel bozulmaya neden olarak yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilen, yaşam boyu süren epizodik bir hastalıktır (21,22). Bipolar bozukluk hastalarının ötimik dönemlerinde de işlevsellikte ve yaşam kalitesinde bozulma devam etmektedir (23).

Tarihçesi

Bipolar bozukluk kavramının kaynağı, klasik dönem Yunan doktorlarının çalışmalarına ve fikirlerine dayanmaktadır (24). Hipokrat (MÖ 460-337), mani ve melankoliyi sistematize tanımlamış olan ilk kişidir. Mani ve melankoliyi tek ve aynı hastalığın iki farklı fenomenolojik durumu olarak tanımlayan ilk kişi MS 1. yüzyılda yaşamış olan Yunan hekimi

Kapadokyalı Aretaeus'tur. Aretaeus, mani ve melankoliyi aynı etiyojolojiye sahip (yani beynin ve diğer bazı organların işlev bozukluklarının sonucunda oluşan) tek bir hastalığın iki farklı görüntüsü olarak düşünmüştür (24).

Modern ağda iki kutupluluğun yeniden tanımlanması 1851 yılında Fransız psikiyatrist Jean-Pierre Falret'in "folie circulaire"i tanımlaması ile gerçekleşmiştir.

Alman psikiyatrist Karl Kahlbaum "siklotimi" tanımı kullanarak mani ve depresyonu aynı hastalığın farklı dönemleri olarak belirtmiştir (25). 19. yüzyılın sonunda Hem Kahlbaum hem de Falret'ten ilham alan Emil Kraepelin, manik-depresif psikoz kavramını ortaya atmış ve bu bozukluğu dementia praecox'un psikozundan ayırmıştır (26).

DSM-I'de (1952) bipolar bozukluğu kategorize etmeye ve standardize etmeye yönelik ilk girişim, manik-depresyonu psikotik bir bozukluk olarak sınıflandırılmasıyla olmuştur. Bipolar terimi ilk olarak 1957 yılında Karl Leonhard tarafından hem manik hem de depresif belirtileri içeren bozukluklar için kullanılmıştır (27). Leonhard ve Bertman, BPB'yi mani döneminin varlığıyla, unipolar depresyondan ayırmıştır. Bu tanı daha sonra Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) DSM tanı ltleri arasına dahil edilmiştir. DSM-II'nin ortaya çıkmasıyla birlikte manik depresyon, "manik-depresif hastalık" olarak nitelendirilip, Afektif Bozukluklar altında sınıflandırılmıştır.

DSM'nin bir sonraki baskısı olan DSM-III (1980) ile hastalığın belirli tanı kriterleri ile karakterize edilip, günümüzdeki modern bipolar bozukluk tanımını şekillendirilmiştir. Bu baskıdaki önemli bir farklılık, unipolar ve bipolar depresyonun birbirinden tanısız olarak ayrılması ve bunların iki farklı duygudurum bozukluğu türü olduğunun belirtilmesidir.

DSM-IV ile BPB; bipolar tip 1, tip 2, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan BPB olarak sınıflandırılmıştır. Manik dönemin tanısı DSM-III/DSM-III-R versiyonu ile aynı şekilde devam etmiştir. Manik semptomların, tanı kriterlerine ek olarak birlikte karma epizod kriterlerini karşılamamalı ve duygudurum bozukluğu mesleki ve sosyal işlevsellikte bozulmaya neden olacak kadar şiddetli tanımlanmıştır. Karma atak tanısı ise en az bir hafta boyunca hemen hemen her gün hem mani döneminin hem de mağr depresif dönemin kriterlerinin karşılanması olarak ifade edilmiştir.

DSM-5 derlemesinde, tanı ölçütleriyle ilgili bazı sorunları tatmin edebilecek kısmi farklılıklar mevcuttur. Tüm epizodlar için ölçütler, küçük ama önemli bir düzeltmeyle genel olarak aynı kalmıştır. DSM-IV'e kıyasla muhtemelen en önemli değişiklik, manik ve hipomanik ataklar için tanı kriterlerini etkiliyor gibi görünmektedir. Bir hipomanik veya manik dönem artık yalnızca devamlı olarak artmış veya irritable bir ruh hali değil, aynı

zamanda normal dışı ve devamlı olarak artan hedefe yönelik aktivite veya enerji kriteri de gerekmektedir.

Epidemiyolojisi

BPB'nin toplam nüfusun %1,4'ini etkilediği tahmin edilmektedir (28). BPB tip I için genel hayat boyu yaygınlık oranı %0,6 olarak bilinmekte olup, BPB tip II için bu oran 0.4%'tür (29). Bipolar bozukluğun (özellikle bipolar II bozukluğun) yeterince teşhis edilmediğine dair artan kanıtlar olduğundan) gerçek prevalansının bildirilenden daha yüksek olması muhtemeldir (30). BPB tip I bozukluk erkekler ve kadınlarda aynı oranda görülürken, BPB tip II bozukluk (tekrarlayan majör depresif bozuklukta olduğu gibi) kadınlarda daha yaygın görünmektedir (31).

Bipolar bozukluğun ilk belirtilerinin başladığı en yüksek orandaki yaş aralığı 15 ile 19 yaş arasındadır. 11 ülkede dünya çapında 2011 yılında yapılan bir çalışmada, medyan başlangıç yaşının yaklaşık 25 yıl olduğu görülmüştür (32). Yaşlı hastalarda da ilk kez yaşlılık döneminde bipolar bozukluk belirtileri görülebilir. 60 yaşından sonra mani başlangıcının, ailede bipolar bozukluk öyküsü ile ilişkili olma olasılığı daha düşüktür ve bipolar bozukluklar dışındaki tıbbi nedenlere ikincil olma olasılığı daha yüksektir (33).

Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun patogenezini anlamaya yönelik nörogörüntüleme, genetik, biyokimya ve çevresel etkenlerin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hastalığın tanısını koymaya yönelik klinik düzeyde anlamlı net bir belirteç henüz bulunmamaktadır. BPB'nin etiyojisi, hastalığın ekspresyonuna neden olan çevresel streslerle birlikte hareket eden genetik ve epigenetik faktörleri içeren karmaşık bir tıbbi durumdur (34).

Genetik Etkenler:

Duygudurum bozuklukları arasında özellikle BPB'nin etyopatogenezinde genetik geçişin güçlü bir rolü olduğu bilinmektedir. Ailede bir ebeveynde duygudurum bozukluğu tanısının olması durumunda çocukta %10 ile 25 arasında bir risk bulunmaktadır, eğer her iki ebeveynde duygudurum bozukluğu var ise bu risk iki katına çıkabilmektedir. İkiz çalışmaları incelendiğinde; bipolar bozuklukların eş hastalanma oranları monozigotik ikizler için yaklaşık %40-45 iken, dizigotik ikizler için %4-6'dır (35).

Bipolar I bozukluk, şizofreni ile yüksek oranda genetik olarak ilişkiliyken, bipolar II bozukluk, majör depresif bozukluk ile yüksek oranda genetik olarak ilişkilidir (36). Genom

çapında ilişkilendirme çalışmaları, her biri küçük etki boyutlarına sahip, bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol alan yaklaşık 30 ortak genetik varyant tanımlamıştır (36).

İki ayrı genom çapında ilişkilendirme çalışması sonucunda; iyon kanallarını (örn., CACNA1C ve SCN2A), sinyal iletiminde yer alan proteinlerini (örn., DGKH), nörotransmitter taşıyıcılarını (örn., GRIN2A) ve sinaptik plastisite proteinlerini (örneğin, ANK3) kodlayan genleri içeren lokusların bipolar bozukluklarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu saptanmıştır (36,37).

Nörotrofinler, nörotransmitterler ve Endokrinolojik etkenler:

Psikiyatrik bozukluklar için önemli bir risk faktörü olarak stres, BDNF gibi nörotrofinlerin transkripsiyonunun baskılanmasına neden olmaktadır. Duygudurum bozukluklarında, doğuştan veya sonradan edinilmiş bir nörotrofin eksikliğinin, beynin değişen çevresel uyaranlara yapısal ve işlevsel olarak uyum (plastisite) sağlayamamasına yol açtığı varsayılmaktadır. Bu nedenle bipolar bozukluk, strese yanıtta bozukluğun bir sonucu olarak ele alınabilir (38).

Bipolar bozukluğu olan hastaların, hücre içi sinyal iletiminde karakteristik değişiklikler bulunmaktadır. Post-mortem çalışmalarda, bipolar hastaların beyinlerinde uyarıcı G proteini (G α) ve adenilat siklaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (39).

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisini anlamaya yönelik 1960'larda ortaya atılan amin hipotezleri ile temel patojenetik faktör olarak monoaminerjik nörotransmitterlerin araştırılmasına yol açmıştır (40). Bu hipoteze göre, noradrenalin ve serotoninde bir azalmanın depresif şikayetlere neden olduğu varsayılırken, manide biyojenik aminlerde bir artış olduğu varsayılmıştır. Noradrenerjik ya da serotonerjik maddelerin depresif belirtilerin tedavisinde kullanılması, benzer moleküllerin manik belirtileri indüklemesi, katekolaminlerin duygudurum bozukluklarında önemli bir rolü olduğunu işaret etmektedir.

Duygudurum bozuklukları için patogenetik önemi uzun süredir araştırılan önemli bir nöroendokrinolojik sistem hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenidir. BPB'nin gidişatının başlarında, ataklar strese ikincil olarak ortaya çıkar, ancak hastalık ilerlemesi ile tekrarlayan duygudurum dönemlerine karşı savunmasızlığı artıran bozuk psikobiyolojik dayanıklılık ve kusurlu başa çıkma vardır (41). Bu bozulma esas olarak, BPB'li hastalarda düzgün çalışmayan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen tarafından tetiklenir (42). BPB'li hastalarda hiperaktif HPA eksenini, artmış sistemik kortizol düzeyleri ve deksametazon supresyon testinde

veya deksametazon/kortikotropin salgılatıcı hormon testinde kortizol baskılanmasının olmaması görülmektedir (43).

BPB'li hastaların, hastalığın hem manik hem de depresif epizodunda, periferik kandaki proinflamatuvar sitokinlerin ve CRP seviyelerinde belirgin bir artış bulunmaktadır (44). Duygudurum düzenleyicilerle akut duygudurum dönemlerinin tedavisiyle, IL-6 gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini normalleştirdiği, ötimik dönemde de, düşük seviyeli bir inflamatuvar durumun devam ettiği gözlenmiştir (45). Bu bulgular, immün-inflamatuvar düzensizliğin, BPB'deki patofizyolojik süreçlerin temelinde olduğunu işaret etmektedir (46). BPB'de sürekli devam eden stres uyarımının, artan kortizol sekresyonu ile HPA eksenini aktive ettiği; ek olarak, sempato-adrenal medüller eksenin uyarılmasıyla dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrin seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. Bu artışa bağlı olarak bağışıklık sistemi hücreleri beyne yayılan ve mikroglia'yı tetikleyen PIC, kemokinler ve hücre adezyon moleküllerini salgılayarak nöroinflamasyona yol açmaktadır (47).

Stres hormonlarının düzensiz salgılanması, vücutta BPB'nin nöroprogresyonundan sorumlu olduğu düşünülen ve ayrıca bu hastalarda sıklıkla karşılaşılan kardiyovasküler ve metabolik anormalliklere yatkınlık oluşturduğu düşünülen, devam eden düşük dereceli inflamatuvar ortama yol açar. Ek olarak, tekrarlayan duygudurum epizodları ve BPB'nin ilerlemesiyle birlikte, vücudun bağışıklık tepkisinde, esas olarak IL-10 gibi anti-inflamatuvar araçları salgılayan TH2 hücrelerinden, proinflamatuvar sitokin (TNF-a gibi) üreten TH1 hücrelerine doğru bir kayma vardır.

Oksidatif stres ve duygudurum bozuklukları arasında varsayılan patofizyolojik ilişki, sinir sisteminin çeşitli nedenlerle oksidatif hasara giderek daha duyarlı hale gelmesinden kaynaklanıyor olabilir. Stresli yaşam olayları varlığında beyinde reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi artar, bu durum da psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında rol oynar (48). Aşırı ROT oluşumunun nörofizyolojik etkisi, psikotik spektrum bozukluklarında görülen değişikliklere yol açan uyarıcı, glutamaterjik uyarımın artmasıdır. Bu uyarım artışı, NMDA reseptörlerinin aşağı regülasyonu, GABAerjik internöronların inhibisyonunun azalması ve hipokampal hacmin küçülmesiyle sonuçlanır (49).

Nörogörüntüleme:

BPB'de erken dönem BT ve MRG incelemelerinde lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme, korpus kallozum kesit alanında azalma ve derin beyaz cevher hiperintensitesi olduğu görülmüştür (50).

Voksel bazlı morfometri çalışmalarının bir meta-analizinde, BPB'de şizofreniye benzer şekilde anterior singulat ve insulada gri madde hacminde bir azalma olduğunu göstermiştir (51,52). Hasta grubunun ortalama anterior singulat hacmi, lityum ile tedavi edilen hastaların daha yüksek oranlarını içeren çalışmalarda daha büyük olarak saptanmıştır, bu bulgu muhtemelen lityum tedavisinin nöron koruyucu etkisi ile açıklanabilir (52).

Duygudurum bozuklukları için uluslararası bir MRI çalışmaları konsorsiyumu olan ENIGMA tarafından büyük ölçekli gerçekleştirilen bir çalışmada 1837 bipolar hasta ile 2582 kontrol karşılaştırılması sonucunda; BPB hastalarının frontal, temporal ve parietal loblar gibi serebral korteksin geniş alanlarında gri madde hacminde azalma olduğu görülmüştür. Değişikliklerin özellikle sol pars opercularis (Broca alanı), sol lateral oksipitotemporal ve orta frontal girusta belirgin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu bulgular daha uzun bir hastalık süresi olan hastalarda daha fazla olduğu ve lityum tedavisi alan hastalarda, lityum almayanlara göre daha kalın bir serebral korteks varlığının olduğuna dikkat çekilmiştir (53). Difüzyon tensör görüntüleme kullanan çalışmalar, beyaz cevher anormalliklerini düşündüren fraksiyonel anizotropide bir azalma olduğunu göstermiştir (54).

PET çalışmalarında talamus ve diğer bölgelerde serotonin taşıyıcısında artış ve ponsta ise azalma olduğu görülmüştür (55,56). Araştırmalar BPB'nin manik döneminde, serebral kortekste dopamin D1 ve serotonin 5-HT₂ reseptörünün azaldığını göstermektedir (57,58).

Sirkadiyen Ritim Anormallikleri:

Genel olarak, insan sirkadiyen sistemi, normal metabolik ve endokrin süreçleri (örn., uyku/uyanıklık programları, vücut ısısı, hormon salınımı) içeren 24 saatlik bir döngü olarak tanımlanmaktadır (59).

Mevcut literatür, sirkadiyen ritim bozulmasının bipolar bozukluğun etiyolojisinde ve seyrinde anahtar bir rol oynadığını göstermektedir (60). Bipolar hastalarda bozulmuş sirkadiyen ritimlerin mani ve depresyon dönemlerine neden olduğu öne sürülmektedir. Bu duygudurum dönemlerinin neden meydana geldiği ile ilgili öne çıkan açıklamalardan biri, uyku-uyanıklık döngüsünün sürdürülmesinde yardımcı rol alan melatonin hormonuyla ilgilidir. Güncel çalışmalarda veriler BPB'li hastalarda anormal melatonin salınım paternleri olduğunu düşündürmektedir; bazı araştırmalarda depresif ataklar sırasında melatonin salınımının azalmasına karşın manik ataklar sırasında melatonin salınımının arttığı görülmüştür (61).

Bozulmuş sirkadiyen ritimlerin de BPB'li hastaların yarısından fazlasını (%70) etkileyen ve hatta ötimik durum sırasında süreklilik gösteren BPB'deki uyku bozukluklarının nedeni olduğu düşünülmektedir (62). Ayrıca genetik araştırmalarda, BPB ile CLOCK, TIMELESS, ARNTL2, GSK3- β , PER3, DBP ve NR1D1 ROR gibi sirkadiyen ritmi düzenleyen genler arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (63,64).

Son olarak, bipolar hastalarda kronotip çeşitlerini araştıran çalışmalarda (örn. sabahları ve akşamları uyanık kalma tercihi) BPB'lerin genelde bir akşamları uyanık kalma tercihlerinin olduğunu ortaya koymaktadır. alışmalar, akşam kronotipinin BPB ile bağlantılı olduğunu ve bir sabah kronotipine göre gecikmiş bir sirkadiyen fazın (örneğin, ertelenmiş melatonin başlangıcı) belirteçleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (61,65).

Çevresel ve Mevsimsel Etkenler:

Çevreye bağlı oluşan faktörlerin BPB'nin oluşumunda ve gidişinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Ruhsal bozuklukların gen-evre etkileşimini araştıran epigenetik araştırmalar sayesinde artık bu bozuklukların farklı sebeplerin kombinasyonu sonucu oluştuğu görüşü öne çıkmıştır. Çocukluk ağındaki stres ve travmaların erken dönemde stres duyarlılığını ve beyin gelişimini etkilediği bilinmektedir.

Geniş anlamda çocukluk ağı travmasının bipolar bozukluğu olan hastaların neredeyse %50'sinde belirgin olduğu düşünülmektedir (66). Çocukluk ağı travması, daha erken bir başlangıç yaşına yol açarak daha kötü bir klinik seyre neden olur. Ayrıca hızlı döngünlük, psikotik özelliklerin ortaya çıkma olasılığını, yaşam boyu duygudurum epizodlarının sayısını, intihar düşüncesi ile girişimi riskini ve madde kötüye kullanımını artırır. Çocukluk ağı travmasına bağlı bipolar bozuklukta nörobiyolojik değişiklikler de meydana gelmektedir (67).

Çok sayıda yapılan çalışmada, belirli yaşam olaylarının bipolar bozukluğun başlangıç yaşını ve klinik seyrini etkilediğini göstermiştir (68,69). Stresli yaşam olaylarının türleri mani veya depresyonu tetiklemede farklılık göstermektedir. Literatürde, olumlu yaşam olaylarının ve hedefe ulaşmanın manik bir döneme geçişi neden olmasının daha muhtemel olduğunu vurgulamaktadır (70,71). Bazı araştırmacılar; olumlu yaşam olaylarının yanı sıra olumsuz yaşam olaylarının da maniyi tetikleyebileceği görüşünü desteklemektedir (71,72). Kişiler arası sorunlar, maddi krizler, işle ilgili zorluklar, başarısızlık ve iş kaybı gibi nedenler manik bir atağın başlangıcını kolaylaştırabilmektedir. Hastalık başlangıcından önce olan işsizlik, relaps ve psikotik özellikler için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (73). Zayıf sosyal desteğin uzun süreli bir psikososyal stres olması nedeniyle sosyal desteği düşük olan

hastalarda nüks oranı daha yüksek görülmektedir. Hastalığın başlangıcında bir eşe sahip olmanın, hastalığın seyri üzerinde, özellikle ataklar arasındaki remisyon döneminde olumlu bir etkisi bulunmaktadır (74).

Mevsimsel değişikliklerin de, duygudurum üzerindeki etkileri bulunmaktadır (75).

Bu konunun üzerine yapılan ilk sistematik çalışma sonucunda mevsimsel değişkenlikle BPB semptomları arasında tekrarlanan bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (76). Manik dönemlerin, depresif dönemlerden göre mevsimsellikte daha bağlantılı olduğu düşünülmektedir (77). Genellikle mani ilkbahar ve yaz aylarında zirveye ulaşır ve üçüncü bir zirve kışın ortasında görülürken, depresyon kış ve ilkbaharda yüksek oranda görülür (76,78). Özellikle güneş ışınlarının süresinin kısalması depresyon ataklarını tetiklemektedir (79). Güneş ışığı ve duygudurum durumları arasındaki ilişki, duygudurum bozukluklarında fototerapinin olumlu terapötik etkisi ile de desteklenmektedir.

Tanı

Bipolar bozukluğun tanısı DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) veya ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) kriterleri göz önüne alınarak klinik olarak konulur.

2013 yılında yayınlanan ve DSM'nin en son baskısı olan DSM-5'te "İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar" başlığında:

- 1- İki uçlu (Bipolar) 1 bozukluğu
- 2- İki uçlu (Bipolar) 2 bozukluğu
- 3- Siklotimi Bozukluğu
- 4- Maddenin / İlacın Yol Açtığı İki uçlu ve İlişkili Bozukluk
- 5- Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İki uçlu ve İlişkili Bozukluk
- 6- Tanımlanmış Bir Diğer İki uçlu ve İlişkili Bozukluk
- 7- Tanımlanmamış İki uçlu ve İlişkili Bozukluk tanıları bulunmaktadır.

Bipolar tip 1 bozukluğun klinik tanısının koyulabilmesi için öyküde en az bir manik dönemin bulunması elzemdir. Klinik gidişinde hipomani veya depresif dönemler görülebilir. Bipolar tip 2 bozukluğun tanısı için o dönemde ya da geçirilmiş birer hipomani dönemi ve depresyon dönemi bulunmalıdır ve manik epizod öyküsünün bulunmaması gerekmektedir.

Mani dönemi için DSM-5 tanı kriterleri:

A. Yükselmiş, taşkın ya da ani sinirlenen, normal dışı ve devamlı bir duygudurumun ve amaca yönelik aktivitede ve içsel enerjide, normal dışı ve devamlı bir artışın olduğu ayrı bir

dönemin, minimum bir hafta süreyle (hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gerekli ise herhangi bir süre), hemen her gün, günün büyük bir kısmında devam etmesi.

B. Duygudurum döneminin olduğu ve içsel enerjide ya da aktivitede artışın devam ettiği dönem süresince, aşağıda yer alan semptomların üç tanesi (ya da daha çoğu) (ani öfkelenen bir duygudurum mevcut ise dört tanesi) belirgin seviyede bulunur ve normal davranışlardan önemli ölçüde farklıdır:

1. Benlik saygısında abartılı bir kabarma ya da büyüklük fikirleri.
2. Uyku ihtiyacında belirgin azalma (örn. sadece üç saat süren bir uykuyla kendini dinç olarak hisseder).
3. Her zamankinden farklı olarak daha fazla konuşma.
4. Fikir uçuşmaları ya da fikirlerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardına geldiğine yönelik öznel yaşantı.
5. Dikkatin odaklanmasında güçlük (bireyin dikkati, önemli olmayan ya da alakasız bir dış uyaranla kolaylıkla bozulur) olduğu belirtilir ya da dikkat dağınıklığı gözlemlenir.
6. Amaca yönelik aktivitede artış (sosyal olarak, iş hayatında ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel çarpıntı (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız aktivite).
7. Olumsuz sonuçlara neden olabilecek aktivitelere fazla katılma (örn. abartılı para harcama, sonucunu düşünmeden cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz işlere para ve uğraş yatırımında bulunma).

C. Duygudurum bozukluğu, sosyal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir azalmaya neden olacak seviyede ya da bireyin kendisine ya da başka kişilere bir zararının olmaması için hastanede yatırılarak takip edilmesini gerektirecek düzeydedir ya da psikotik özellikleri bulunmaktadır.

D. Bu epizod, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir tıbbi durumunun fizyolojiyle ilgili etkileriyle açıklanamaz.

Not: Antidepresan tedavi esnasında (örn. ilaç tedavisi, elektro konvülfif terapi) ortaya çıkan bir manik epizod, iki uçlu 1 bozukluğun tanısının konulması için yeterlidir.

Hipomani dönemi için DSM-5 tanı kriterleri:

Hipomani DSM-5’de mani kriterlerinin en az 4 günlük sürede bulunduğu, hastane yatışı gerektirmeyen, kişinin işlevselliğini belirgin olarak bozmayan, ancak bu değişikliklerin

başkaları tarafından fark edildiği, psikotik belirtilerin bulunmadığı bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.

Majör Depresyon dönemi için DSM-5 Tanı kriterleri:

A. İki haftalık bir duygudurum dönemi süresince, aşağıda yer alan semptomlardan 5 ya da daha fazlası mevcuttur ve hastalık öncesi işlevsellikte bir azalma olmuştur; bu semptomlardan en az bir tanesi; depresif duygudurum veya ilgide azalma veya zevk almada azalmadır.

1. Depresif duygudurum, hemen her gün, günün büyük bir kısmında mevcuttur ve bu yakınmayı ya bireyin kendisi bildirir (örn. hüznüldür, kendini boşlukta hissediyor ya da gelecek hakkında umutsuzdur) ya da bu durum yakınlarınca gözlemlenir.

2. Hayatında var olan çoğu etkinliklere karşı ilgisinde belirgin düşüş ya da bunlardan zevk almasında azalma hali, hemen her gün, günün çoğunluk kısmında mevcuttur.

3. Kilo vermeye yönelik bir uğraşısı bulunmaz iken normalden fazla kilo kaybı ya da kilo artışı ya da hemen hemen her gün, bireyin iştahında azalış ya da artış.

4. Hemen her gün, uyku süresinde azalma ya da uyku süresinde artış.

5. Hemen her gün, psikodevinsel çarpıntı (ajitasyon) ya da yavaşlama (yakınlarınca gözlemlenebilir; yalnızca, öznel, sakinlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusunu hissetme olarak değil).

6. Hemen her gün, halsizlik veya içsel enerjinin düşüklüğü.

7. Hemen her gün, değersizlik ya da fazla ya da olağan dışı suçlayıcı duygular hissetme.

8. Hemen her gün, bir konu üzerine düşünmekte ya da odaklanmakta zorluk çekme ya da kararsız durumu hissetme.

9. Tekrarlayan ölüm fikirleri (sadece ölüm korkusu değil), özel bir plan yapmadan tekrarlayan kendini hayatını sona erdirme (intihar) fikirleri ya da kendi hayatını sonlandırma girişimi ya da kendi hayatını sona erdirmeye yönelik özel bir plan yapma.

B. Bu semptomlar klinik yönden belirgin bir şikayete ya da sosyal, mesleki alanlarda ya da kişinin hayatının önemli diğer işlevsellik bölümlerinde belirgin azalma ile sonuçlanır.

C. Bu epizod, bir madde kullanımı ya da başka bir tıbbi sağlık durumunun ilgili etkilerine bağlanamaz

Not: A-C tanı kriterleri bir majör depresyon epizod tanısını koydurur. İki uçlu 1 bozuklukta depresyon dönemleri sıklıkla bulunmaktadır fakat iki uçlu 1 bozukluğun tanısı için depresif dönemlerin bulunması şart değildir.

Klinik Özellikleri, Gidiş ve Sonlanışı

BPB klasik olarak ötimi dönemleriyle ayrılmış tam manik veya depresif epizodların olduğu döngüsel bir bozukluk olarak nitelendirilse de aslında, kalıcı semptomlar, duygusal düzensizlik, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları, bilişsel bozulma, ötimik dönemde yüksek psikiyatrik ve tıbbi komorbidite riski bulunan kronik gidişli bir duygudurum bozukluğudur.

Bipolar bozuklukların erken ve doğru teşhisi, daha iyi tedavi yanıtı için gereklidir ancak birçok hasta için BPB'nin doğru teşhisine kadar geçen süre 10 yıldan fazladır. Bipolar bozukluk hastalarının en az %50'sinde başlangıçta bir depresif epizod ile kendini gösterir; bu duruma bağlı olarak BPB'nin tanısı gecikebilmektedir (80,81). Bipolar depresyonu unipolar depresyondan kesin olarak ayıran bir klinik belirteç olmamakla birlikte; eşlik eden psikomotor retardasyon, hipersomni, hiperfaji, psikotik belirtiler ve karma belirtilerin varlığı bipolar depresyon lehine olan bulgulardır. Özellikle erken başlangıç, intihar düşüncelerinin olması, postpartum başlangıç, mevsimsellik ve aile öyküsünün olması bipolaritenin diğer öngörücüleridir.

Mani dönemi genellikle erken erişkinlikte ilk olarak gözlenmektedir. Manik ataklar genellikle ani başlangıçlıdır, atağın çıkışından önceki prodrom döneminde duygudurum, uyku, iştah ve psikomotor aktivitede oynaklıklar olmaktadır. Mani dönemi belirtileri hastayı ve çevresini depresyona göre daha büyük ölçüde etkilediği için daha sık hastane başvurusu ile sonuçlanır. Mani dönemi ortalama olarak 4-6 hafta sürmekle birlikte, genellikle 2 aylık bir süre içerisinde yatıştır, ancak bazı durumlarda tedaviye rağmen aylarca devam edebilen dirençli tablolar da görülebilmektedir. Hafif derecelerde görülen hipomani durumları genellikle, işlevselliği bozmadığı için tedavisiz olarak geçebilmektedir.

Bipolar bozukluğu olan bireyler, genel nüfus kontrollerinden ortalama 8 ila 20 yıl daha erken ölmektedir (82). Bu riskin bir kısmı, genel popülasyona kıyasla bipolar bozukluğu olan hastalarda 14 kat daha sık görülen intihar oranları ile açıklanabilir (83). Bununla birlikte, bipolar bozukluğu olan hastaların çok daha yüksek bir oranı, eşlik eden obezite, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, birlikte ortaya çıkan diğer kronik sağlık durumları ve sigara içmeyle ilgili komplikasyonlar ile ilgili doğal nedenlerden ölmektedir (84).

Bipolar bozukluğu olan hastaların %50-70'inde psikiyatrik eştanı bulunmaktadır. Bunların en yaygın olanları anksiyete bozuklukları, alkol ve diğer madde kullanım bozukluklarıdır (85). Bipolar bozukluğu olan hastalarda bu komorbiditelerin varlığı, daha

kötü bir klinik seyir, daha sık duygudurum dönemleri, kendine zarar verme girişimleri, daha kötü yaşam kalitesi ve azalmış işlevsellik ile ilişkilidir (86,87).

Bipolar bozukluklarla sıklıkla birlikte görülen diğer psikiyatrik tanılar arasında yeme bozuklukları ve dürtü denetim bozuklukları yer alır (129,130). BPB tanısı olan bireylerin yüzde 30'dan fazlasında eşlik eden bir kişilik bozukluğu, özellikle de borderline kişilik bozukluğu bulunur (85). Eşlik eden kişilik bozuklukları olan hastalar daha sık duygudurum epizodlarına, daha kısa ötimik aralıklara, daha fazla alkol ve madde kullanım bozuklukları, intihar oranlarına sahip olma yönelimindedir.(90)

Bipolar bozukluklar aynı zamanda obezite/fazla kilo, kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabetes mellitus, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve yüksek sigara içme oranları dahil olmak üzere çeşitli birlikte ortaya çıkan genel tıbbi durumlarla da ilişkilidir (125,126).

Tedavisi

BPB'nin farmakolojik ve psikososyal tedavilerine yönelik araştırmalardaki ilerlemeyle bağlantılı olarak, tedavi kılavuzları sıklıkla revize edilmektedir. BPB'nin bozukluğunun tedavisi genellikle; akut manik atak tedavisi, depresif atak tedavisi ve sürdürüm tedavisi olarak sınıflandırılabilir.

Akut mani dönemi için birçok tedavi seçeneği vardır. Duygudurum düzenleyicilere (lityum ve valproik asit gibi) ek olarak, atipik antipsikotiklerin (ketiapin, olanzapin, aripiprazol, risperidon, asenapin, paliperidon ve kariprazinin) etkili olduğu bilinmektedir. Tipik antipsikotikler de mani tedavisi için etkili bir seçenektir, ancak depresif atağa geçiş riski göz önünde bulundurulmalıdır.(93)

Akut bipolar depresyon için tedavi seçenekleri mani tedavisine kıyasla nispeten sınırlıdır. Ketiapin ve olanzapinin yanı sıra olanzapin ve fluoksetinin kombinasyonunun etkinliğini destekleyen kanıtlar literatürde mevcuttur (93,94). Lityum ve lamotrijinin de etkili olduğu belirten çalışmalar mevcuttur. Yakın zamanda Lurasidon ve Kariprazinin BPB'nin depresif atağında etkili olduğunu gösterilmesi tedavi seçeneklerini artırmıştır (95,96). Elektrokonvülsif terapi de, BPB'nin tedaviye dirençli depresyonun tercih edilen bir tedavidir (97).

İdame tedavisi için lityum, tüm kılavuzlarda ilk seçenek tedavi olarak hala yerini korumaktadır ve üstünlüğü meta-analizler ile desteklenmiştir (93,94,98). Valproik asit karma dönemlerde, hızlı döngülü ve lityuma yanıt vermeyen hastalarda önemli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (99). Ek olarak Lamotrijin, ketiapin, olanzapin, asenapin, aripiprazol ve uzun

etkili enjekte edilebilir risperidon diğer etkili seçenekler olarak bilinmektedir. Karbamazepinin de etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Lityum veya valproik asit ile ketiapin, aripiprazol, lurasidon ve ziprasidon gibi atipik antipsikotiklerin kombinasyonu da akılda tutulması gereken tedavi seçenekleridir (94).

Antioksidan olan N-asetilsisteinin bipolar depresyonda, melatonin agonisti olan ramelteonun ise duygudurum stabilitesi üzerinde olası bir yararlı etkisi olduğu çalışmalarda öne sürülmüştür (100,101). Rasemik ketamin, bipolar bozukluğu olan erişkinlerde tek doz ve tekrarlı doz uygulamasında etkinlik göstermiştir (102). Ketaminin avantajları arasında semptomların hızla azalması, tedaviye dirençli, şiddetli ve kalıcı depresyondaki etkinlik ve muhtemel anhedoni ve intiharı azaltıcı etkileri yer alır.(103)

BPB tedavisinde farmakolojik ve psikososyal tedavilerin eş zamanlı olarak verilmesi tedavi yanıtı ve uyumu için önemlidir. Psikososyal tedaviler arasında psikoeğitim en temel basamaktır ve tüm hastalara istisnasız olarak verilmelidir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 6 aylık bir psikoeğitim programının, nükslerin sayısını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (104). Aile odaklı terapilerle yapılan çalışmalar sonucunda, bu terapilerin nüksü azalttığı, duygudurum ataklarından iyileşmeyi hızlandırdığı ve semptom şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır (105). Bipolar bozukluğu olan hastalarda bilişsel-davranışçı terapinin (BDT) etkinliğini araştıran bir meta-analiz sonucunda BDT'nin nüks oranını azalttığı, depresyon ve maninin şiddetini azalttığı ve psikososyal işlevselliği artırdığı saptanmıştır (106).

BİPOLAR BOZUKLUK ve REZİDÜEL BELİRTİLER

BPB'nin klinik seyri, tedavi altında olmasına rağmen sık rekürrens ve relapslarla karakterizedir. Bilindiği üzere bipolar bozukluğun ötimik döneminde tam epizodik iyileşme beklenmektedir. Ötimik dönemde yapılan çalışmalar sonucunda, hastaların önemli bir bölümünün epizodlar arası dönemde kalıntı semptomlara sahip olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Geçirilen epizodların sayısı ve süresinin yanı sıra, BPB'deki kalıntı semptomlar da sosyal, mesleki ve bilişsel işlevleri bozmaktadır (107). Yapılmış çeşitli çalışmalarda, remisyon dönemindeki BPB hastalarında depresif semptomların, bilişsel bozuklukların, uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının ve duygusal düzensizliğin kalıcı olduğunu gösterilmiştir (2-5,108,109).

Bipolar Bozukluk ve Bilişsel Bozulma

Bilişsel bozulma, bipolar bozuklukta işlevsel bozulmanın önemli bir belirleyicisidir (21). BPB'nin seyri boyunca yürütücü işlevlerde, görsel bellek, sözel bellek ve öğrenme ile dikkat gibi nörobilişsel alanlarda bozulma olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3). Semptomatik ve ötimik BPB'li hastaların yanında BPB'li hastaların etkilenmemiş birinci derece akrabaları, birden çok bilişsel işlev alanında (örneğin, işleyen bellek) eksiklikler göstermektedir (110). Farklı meta-analizlerden elde edilen veriler, bipolar bozukluğu olan hastaların çoğunun, ötimi döneminde de nörobilişsel işlev bozukluğu gösterdiğini doğrulamaktadır (3,111).

Remisyon dönemindeki hastaların %10-40'ının genel bilişsel bozukluğunun olduğu, %29-40'ının dikkat ve psikomotor hızda seçici düşüşlerinin olduğu, %30-50'sinin ise bilişsel olarak bozulmamış olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bu sonuçlar BPB'de her zaman geçerli olmayabilir; çünkü uykusuzluk gibi faktörler bilinç düzeyinde bozulmaya neden olabilir, eşik altı depresyon dikkati bozabilir ve ilaç yan etkileri motor yavaşlamaya neden olabilir. İnsomnia şikayeti olan BPB'li olan hastalarla yapılan bir çalışmada uykusuzluğun tedavisi ile çalışma belleği ve sözel öğrenme performansında düzelme olduğu görülmüştür (112).

Ötimide, BPB tedavisinde ilaçların biliş üzerindeki etkisi daha karmaşıktır ve ilaca bağlı yan etkilerin yaptığı bilişsel bozukluğun hastalığın doğal seyrinden ayırt edilmesini sağlayan az sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte, daha kötü bilişsel işlevin bağımsız olarak daha sık afektif dönemlerle ilişkili olduğu göz önüne alındığında, etkili duygudurum stabilizasyonunun biliş üzerinde yararlı bir etkisi olacağı sonucuna varmak daha mantıklı bir yaklaşım olarak görünmektedir.

Bipolar bozukluklarda bilişsel bozulma ile ilişkili faktörler sosyodemografik (örneğin yaş ve eğitim), klinik ve tedaviyle ilgili olarak kategorize edilebilir. Örneğin, psikoz öyküsü olan BPB'li bireylerin, psikoz öyküsü olmayan BPB'li bireylere göre bilişsel bozulma gösterme olasılığı daha yüksek olmaktadır. Epizod sıklığı, madde ve alkol kötüye kullanımı, seçilmiş tıbbi komorbiditeler bilişsel bozulmayı etkileyen diğer klinik faktörler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca bipolar bozukluğu olan kişilerde eşlik eden aşırı kilo veya obezite varlığı, azalan yürütücü işlevler ve işlem hızı ile ilişkilidir (113). Obezite ve bipolar bozukluklar arasındaki çift yönlü ve karmaşık ilişki, ilk atağında düşük bilişsel performans gösteren

BPB'li bireylerin sonraki izlemlerde kilo alma riskinin daha yüksek olduğunun görülmesi ile daha da önem kazanmaktadır (114).

BPB'li hastaların hem psikososyal işlevselliğini hem de yaşam kalitesini iyileştirmek için nörobilişsel bozulmanın terapötik bir hedef olarak ele alınması gerekmektedir.

Bipolar Bozukluk ve Anksiyete Belirtileri

Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, anksiyete bozukluklarının ve belirtilerinin sıklıkla bipolar bozukluğa eşlik ettiğini göstermektedir. BPB'li hastaların yaşamları boyunca en az bir anksiyete bozukluğu tanısı alma oranlarının %39 ile %55 arasında olduğu düşünülmektedir (115). Ayrıca BPB'nin prodromal döneminde de anksiyete belirtilerinin görülmesi hastalığın çıkışından önce depresyon gibi öncül bir belirti olarak ele alınması gerektiğini işaret etmektedir (116). Komorbid anksiyete bozukluğu bipolar bozukluk hastalarında, semptom şiddeti, epizod sayısı ve süresinde artış, tedaviye kötü yanıt ve intihar girişimi sıklığında artış ile ilişkili görülmüştür (117).

Günümüzdeki güncel kanıtlar duygudurum dönemlerinin yanında ötimi sırasında da anksiyete bozukluklarının ve belirtilerinin yaygınlığının yüksek olduğunu göstermektedir. Bipolar bozukluğu olan ötimik bireylerde anksiyete bozukluklarını değerlendiren çalışmalar, mevcut ve yaşam boyu yaygınlık oranlarının benzer olduğunu ifade etmektedir (118). Bipolar bozukluğu olan ötimik bireylerin, bipolar bozukluğu olmayan kişilere göre mevcut bir anksiyete bozukluğuna sahip olma olasılığı 4.6 kat daha fazladır (9).

Bipolar bozukluğu olan bireylerin sağlıklı kişilere göre daha stresli bir yaşamlarının olması anksiyete bozukluklarına daha yatkın olmalarına neden olan faktörlerden biri olması muhtemeldir (119). Bununla birlikte, bipolar bozukluğu olanlarda anksiyete bozukluklarının başlangıcı genellikle ilk duygudurum döneminden önce meydana gelmesi; önceden var olan faktörlerin anksiyete bozukluklarının gelişiminde rol oynadığını düşündürür (120).

Bipolar bozukluğu olan kişilerin biyolojik akrabalarında anksiyete bozukluklarının yaygınlığının artması, ortak bir genetik yatkınlığa işaret etmektedir (121,122).

Mevcut anksiyete bozukluğu olan ötimik bireylerin daha düşük yaşam kalitesi ve bozulmuş sosyal işlevsellik yaşadıklarını göstermektedir. Ek olarak, prospektif bir çalışma sonucunda, bipolar bozukluğun remisyon döneminde mevcut olan mevcut anksiyete bozukluğunun olması, bir duygudurum epizoduna daha hızlı nüksetmeyi öngörmüştür (123).

Bu bulgular, ötimik dönemin bipolar bozukluğun tedavisinde ana hedef olmaya devam ettiğini, BPB'li hastaların duygudurumlarının stabilize olduğunda bile kaygı belirtileri için ek tedaviye ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir.

Bipolar Bozukluk ve Uyku

Uyku, fiziksel, mental ve emosyonel iyilik halinin sürdürülmesinde ve öğrenmede kritik bir öneme sahiptir (124). BPB'de uyku bozukluğu, duygudurum atakları esnasında ve ataklar arasında sıklıkla bulunmaktadır (125). Uyku bozuklukları BPB'li bireylerde hastalığın prognozu, yaşam kalitesi, gündelik işlevsellik, semptomların ağırlığı ve psikiyatrik tedavi yanıtı üzerinde olumsuz bir etki yaratır (126).

Uyku bozukluğu; DSM-5 tanı kriterlerine göre manik, hipomanik ve majör depresif dönemler için temel bir tanı kriteridir. Bipolar depresyon dönemlerinde uykusuzluk veya aşırı uykululuk şikayetleri görülürken, mani dönemlerinde sıklıkla uykusuzluk, uyku süresinin azalması, uyku gecikmesinin artması ve uyku ihtiyacının azalması bulunmaktadır (127,128). BPB'li çoğu bireyin uyku kalitesi genellikle bozulmuştur ve azalmış uyku kalitesinin hem ilk hem de tekrarlayarak devam eden duygudurum dönemlerinin başlangıcından önce bulunduğu bilinmektedir (129). Bipolar bozuklukta uyku bozukluğu, hastalığın prognozunun önemli bir göstergesi olmasının yanında, bu hastalığın tedavisine yönelik yapılan araştırmalardaki potansiyel klinik etkilerinin olması nedeniyle önemli bir araştırma odağıdır (129).

PROGESTERON

Tanımı

Progesteron, overler ve adrenokortikal bezlerde sentezlenen, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen steroid bir hormondur. Progesteron ayrıca beyinde nöronlar, glia ve mikroglia'da bulunan enzimler aracılığı ile lokal olarak da sentezlenebilen bir nörosteroid ve nöroaktif steroiddir (130,131). Progesteron sentezi, sitokrom P450_{scc} enzimi tarafından kolesterolün pregnenolona dönüştürülmesinin ardından pregnenolonun 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz (3 β -HSD) tarafından progesterona dönüştürülmesi ile sağlanmaktadır.

Beyinde progesteronun efektör molekülleri bulunmaktadır. Bu moleküllerden en etkili olanı allopregnanolondur. Progesteron, klasik hücre içi reseptörleri (PR), membran reseptörleri (mPR'ler) ve membran bağlama bölgeleri (PGRMC1) dahil olmak üzere birçok

reseptöre bağlanabilir. Progesteronun bazı etkilerine nöroaktif metabolitleri aracılık edebilir. allopregnanolonun bazı nöroprotektif etkilerine membran progesteron reseptörü mPR δ aracılık edebilir (19). Nükleer reseptör ailesine ait olan PR'ler, progesteronun genomik etkilerine aracılık etmektedir (132,133).

Progesteron ve Psikiyatrik Hastalıklar

Cinsiyet farklılıkları santral sinir sistemini etkileyen rahatsızlıklarda önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. Şizofreni, BPB, posttravmatik stres bozukluğu, majör depresif bozukluk, otizm spektrum bozukluğu, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların cinsiyete göre insidans oranları, semptomatoloji ve prognoz yönünden farklılıkları bu duruma örnektir.

Steroidlerin beyinde güçlü ve yaygın etkileri bilinmektedir, özellikle gonadal hormonların rolü dikkate değerdir (134,135). Artan kanıtlar psikiyatrik rahatsızlıklardaki cinsiyet farklılıklarının gonadal hormonlara atfedilebileceğini ileri sürmektedir. Biriken kanıtlar, gonadal steroid hormonlarının terapötik potansiyellerine ek olarak biliş ve çeşitli patofizyolojik yollar üzerindeki etkisini de göstermektedir.

Şizofreni insidansı erkeklerde daha fazladır (1.4:1 erkek: kadın oranı) ve tipik olarak hastalık başlangıcı kadınlardan yaklaşık 4 yıl önce 18 ila 25 yaşları arasında pik yapmaktadır (136,137). Ayrıca kadınlar, menopoz nedeniyle muhtemelen gonadal hormonlarının azalmasına bağlı olarak 45-49 yaşlarında ikinci bir hastalık başlangıcı artışı gösterir (138).

Şizofreninin semptomatolojisinde de cinsiyet farklılıkları göze çarpmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda erkekler de daha fazla bilişsel bozukluk ve negatif semptomlar görülürken, kadınlarda daha fazla pozitif ve afektif semptomların olduğu görülmüştür. Ancak yapılan diğer çalışmalarda tam bir tutarlı sonuç elde edilememiştir (139–143). Kadın hastalarda semptomların döngüsel alevlenmesi, menstrüel döngüde düşük östradiol ve progesteron seviyelerinin olduğu dönemlerde görülmektedir, bu dönemlerde kadın hastalarda hastaneye yatış sıklığında artış olduğu bilinmektedir (144,145). Bu bulgular kısmen kronik hipööronejizm ile açıklanabilir; hem erkek hem de kadın şizofreni hastalarında düşük serum östrojen düzeyi olduğu çeşitli çalışmalarda bulunmuştur (146–148). Benzer şekilde, sağlıklı kontrollere kıyasla, hem erkek hem de kadın şizofreni hastalarında daha düşük serum progesteron bildirilmiştir (147,149,150). İlk psikotik bozukluk epizodu olan erkek hastalarda

yapılan bir çalışmada serum progesteronun azaldığı ve progesteron seviyelerinin, pozitif semptomların şiddetiyle ters orantılı olduğu bulunmuştur (148).

Her iki cinsiyette benzer BPB insidansını olduğu çalışmalarla gösterilmiş olsa da başlangıç, hastalık seyri ve klinik prezentasyon açısından cinsiyet farklılıkları bulunmuştur (151–153). Erkekler kadınlardan daha erken mani ve BPB başlangıcına sahip olabilir (153). Bu nedenle, erkeklerin madde kullanım bozuklukları ve psikotik belirtilere sahip olma olasılığı daha yüksek olabilir (154). Ayrıca, çoğu çalışma kadınlarda artan depresyon oranı, hızlı döngü, karışık dönemler ve somatik veya psikiyatrik komorbiditeler bildirmiştir (155,156). Bununla birlikte, BPB seyrinde cinsiyet etkilerinin mekanizması hala belirsizdir.

Anksiyete ve depresif bozuklukların başlangıcı, ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde zirve yapmaktadır ve kadınlar erkeklerden belirgin olarak daha fazla risk altındadır. Yaşam boyu depresyon ve çoğu anksiyete bozukluğu kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görülmektedir (157,158). Bu keskin cinsiyet ayrımı beyin yapısı ve işlevindeki farklılıklar da dahil olmak üzere birçok nedenden kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklara önemli bir katkı, üreme yıllarında kadınlarda seks steroidlerindeki dalgalanma ve bu duruma bağlı olarak hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen ve bağışıklık sistemi gibi diğer sistemler üzerindeki değişikliklerdir (159). Progesteron ayrıca hayvan modellerinde anksiyolitik aktiviteye sahiptir (160). Progesteron uygulaması, erkeklerde ve kadınlarda benzer sedatif-anksiyolitik etkiler göstermektedir (161).

Progesteron ve metabolitlerinin düzensizliği, hala tartışmalı olsa da, psikiyatrik rahatsızlıklarda önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Progesteronun rolünü destekleyen kanıtların bir kısmı endojen progesteronun etkilerinin inceleyen çalışmalar iken, diğer kısmı eksojen progesteron tedavilerinin ruh hali üzerindeki etkisini araştıran literatür incelemelerinden oluşmaktadır.

Progesteron ve Bipolar Bozukluk

Yapılan birçok çalışma sonucunda üreme yaşam döngüsü boyunca olan hormonal dalgalanmaların, özellikle hormon düzeylerinde meydana gelen azalmaların, BPB'nin seyrini etkileyebildiği görülmüştür. Bipolar kadın hastaların %40-65'inde perimenstrüel duygudurum değişiklikleri olduğu görülmüştür (162). Ayrıca hızlı döngülülük, eşlik eden anksiyete ve karışık duygudurum epizodlarının yanı sıra erken yaşta mani veya depresyon başlangıcı da

üreme yaşam döngüsü ile ilişkili duygudurum değişikliklerinin olan BPB kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır (163). Adet döngüsünün düşük hormon seviyelerinin görüldüğü luteal fazı, diğer fazlara kıyasla daha fazla manik/depresif semptomlarla ilişkilendirilmiştir (164). Postpartum dönemde duygudurum yükselmesi ve psikoz belirtilerinde artış yaygın olarak görülmektedir, BPB'lı kadın hastalarda yapılan bir çalışmada gebelik dönemine kıyasla postpartum dönemde mani semptomlarının 8 kat daha fazla görüldüğü sonucu elde edilmiştir (165,166). Menopoza geçiş dönemi de BPB'li kadınlarda duygudurum bozukluğunda bir artış ile sıklıkla karakterizedir (167).

Boylamsal kanıtlar, premenopozal dönemden postmenopozal döneme ilerleyen aşamalarda, mani semptomları ve ötimik olan dönemlerde azalma ve depresif şikayetlerin arttığını göstermektedir (168). Bu klinik kanıtlar, BPB'nin etyolojisinde gonadal hormonlardaki dalgalanmaları işaret etse de, BPB'ta gonadal hormon ve nörosteroidler üzerine yapılan araştırmalar nispeten azdır.

Bir çalışmada, menstrüel siklusun luteal fazı sırasında kontrollere göre ötimik BPB tanılı kadınlarında dolaşımdaki progesteron ve allopregnanolonun arttığını, ancak kortizol konsantrasyonlarının artmadığı saptanmıştır (169). BPB'de gonadal hormonların yer aldığına dair daha fazla kanıt, kadınların ekzojen hormonal tedaviler aldığı çalışmalardan gelmektedir. Mani döneminde olan kadınlarda yapılmış olan bir araştırmada, sentetik bir progesteron analogu olan medroksiprogesteron kullanımının akut manide yardımcı tedavi olarak yararlı olduğunu göstermiştir (170). BPB'li kadınlarda düşük gonadal hormon seviyeleri sırasında semptomların kötüleştiğini gösteren çalışmalar, belirli steroid hormonlarının BPB'nin spesifik semptomlarını iyileştirebileceğini öne süren klinik çalışmalar BPB'nin etyolojisinde steroid hormon düzensizliğini destekleyen kanıtlar olarak görülmektedir.

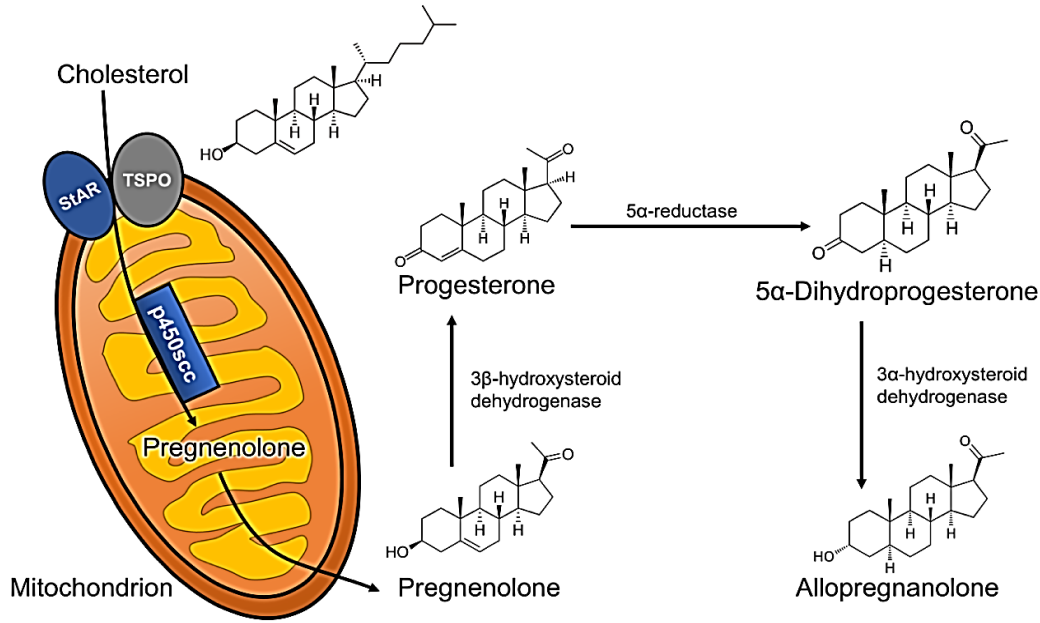
ALLOPREGNANOLON

Tanımı

Steroid hormonlar MSS'nin çeşitli işlevlerini etkilemektedir (171). Adrenal bezler, gonadlar ve plasenta tarafından üretilen dolaşımdaki steroidler kan beyin bariyerini kolayca geçer ve difüzyon yoluyla MSS'deki hedef hücrelerine ulaşır; bu steroidler ‘nöroaktif steroidler’ olarak tanımlanmaktadır (172). Ek olarak, MSS'inde bu steroidler de novo olarak

sentezlenmektedir (173). Beyinde nörosteroidlerin de novo sentezi kortekste, hipokampusta ve amigdalada, esas olarak glutamaterjik nöronlarda meydana gelir (174).

Allopregnanolon, merkezi sinir sisteminde kolesterolden de novo olarak sentezlenebildiği gibi progesteron ve pregnenolon gibi steroid hormon öncüllerinden de sentezlenebilmektedir. Allopregnanolone biyosentezi kolesterol ile başlar. Kolesterol, steroidojenik akut düzenleyici (StAR) proteininin etkisiyle dış mitokondriyal membrana taşınır. Kolesterol daha sonra 18 kDa translokator proteini (TSPO) tarafından iç mitokondriyal membrana taşınır, yan zinciri, nörosteroid öncüsü pregnenolon üreten CYP11A1 enzimi tarafından parçalanır. Pregnenolon daha sonra, 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz (3β-HSD) ile progesterona metabolize edilir. Progesteron, hız sınırlayıcı adım enzimi olan 5α-redüktaz tip I tarafından 5α-dihidroprogesterona (5α-DHP) dönüştürülür. Son olarak, 5α-DHP, 3α-hidroksisteroid dehidrojenaz (3α-HSD) enzimi tarafından allopregnanolona indirgenir.



Şekil 1. Kolesterol metabolizmasından başlayan allopregnanolonun biyosentetik yolu.(175)

Kısaltmalar: StAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein; TSPO: 18 kDa translokator proteini; scc: yan zincir bölünmesi.

Nörosteroidler, ligand kapılı iyon kanallarına ve beyin hücrelerinin ve nöronların sinaptosomal zarlarında ifade edilen diğer reseptörlere afinitelerinden dolayı nöronal uyarılabilirliği hızla modüle eder. Nörosteroidlerin etkilerini genellikle gen transkripsiyonunu

düzenleyen steroid hormon reseptörleri üzerinden göstermezler. Nörosteroidler çoğunlukla olarak etkilerini, nöronal membran reseptörleri ve iyon kanalları ile etkileşim yoluyla hızlı olarak gösterirler. Bu reseptörler arasında GABA-A reseptörü nörosteroidlerin etkilerini gösterdiği en önemli reseptördür.

Allopregnanolon ve benzeri olan nörosteroidler, GABA-A reseptörlerinin güçlü pozitif allosterik modülatörleridir. Nörotransmitter GABA için bir reseptör alt tipi olan GABA-A reseptörü, merkezi sinir sistemindeki sinaptik inhibisyonun büyük kısmında rol oynar. GABA reseptörünün aktivasyonu, çoğu durumda klorür akışına yol açar ve uyarımı azaltan membran hiperpolarizasyonuna neden olur.

Allopregnanolon benzodiazepinlerden farklı olarak γ alt birimi yerine δ alt birimini içeren GABA-A reseptörlerinin işlevini düzenler (176,177). GABA-A reseptörleri δ alt birimi GABA ve allopregnanolona aşırı duyarlı iken, benzodiazepinlerin etkisine nispeten duyarsızdır (178). Benzodiazepinlerden farklı olarak, nörosteroidler, benzodiazepine duyarsız reseptörler de dahil olmak üzere GABA-A reseptörlerinin tüm izoformlarını modüle edebilir.

Allopregnanolon bu mekanizma ile GABA-A reseptörlerinin GABAmimetik ilaçlara, agonistlere ve allosterik modülatörlerine yanıtının düzenlenmesinde önemli bir nörofizyolojik rol oynar ve strese yanıt olan duygusal davranışı da düzenleyebilir (179,180).

Birçok *in vivo* çalışma, allopregnanolonun beyinde BDNF ekspresyonunu düzenleyebileceği hipotezini desteklemektedir. Erkek farelerde yapılan bir çalışmada sosyal izolasyonla hipokampusta azalan BDNF ve allopregnanolon düzeyi; uzun süreli seçici seratonin geri alım inhibitörü veya allopregnanolon tedavisi ile normalleşmiştir (181). Kesin olarak mekanizma hala bilinmemekle birlikte, yakın tarihli bir araştırma, allopregnanolonun GABA-A reseptörüne bağlanmasının; voltaj kapılı L-tipi Ca^{2+} kanal açılmasına yol açtığını; sonrasında kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II $\delta 3$ 'ün alt biriminin fosforilasyonunu sonucunda BDNF mRNA ekspresyonunu artırdığını göstermiştir (182).

Allopregnanolon ve Psikiyatrik Hastalıklar

Güncel literatürde allopregnanolonun duygudurum ve psikotik bozuklukların yanında epilepsi ve nörodejeneratif bozukların etyolojisindeki rolü çok sayıda klinik ve preklinik çalışmalarda ele alınmıştır (183–185). Düşük konsantrasyonlarda allopregnanolonun, GABA-A reseptörleri üzerindeki etkisiyle belirgin anksiyolitik, anti-stres ve antidepresan etkiler ortaya çıkardığı keşfi, psikiyatrik bozukluklarının tedavisi için yeni bir bakış açısı sağlamıştır. Ayrıca allopregnanolon ve diğer nörosteroidlerin hayvan modelleri ve

in vitro kültür sistemlerinde nörodejeneratif hastalıklara bağlı nöroinflamasyonu azalttığı ve nöroprotektif etkilerinin olduğu görülmüştür.

Nörosteroidler depresyonda çok önemli bir role sahiptir. İnsanlarda majör depresyon, endojen nörosteroidlerin dengesizliği ile ilişkilidir. Hayvan çalışmalarında; yaygın olarak kullanılan bir antidepresan olan fluoksetinin beyindeki allopregnanolon düzeylerini artırdığını, allopregnanolonun doğrudan uygulanmasının, hayvan depresyon modellerinde depresif davranışı azalttığını göstermiştir (186,187).

Majör Depresyonu olan hastalarla yapılan çalışmalarda da kan ve beyin omurilik sıvısında allopregnanolon düzeylerinde azalma olduğunu saptanmıştır (188,189). Ayrıca azalmış allopregnanolon seviyeleri, fluoksetin ile klinik olarak etkili tedavi ile normalleştirilmiştir (190).

Postpartum depresyon (PPD), hamileliğin yaygın bir komplikasyonudur; doğum sırasında veya hemen sonrasında kadınların %10 ila %20'sini etkiler. PPD'nin epigenetik değişiklikler, hamilelik sırasında hormonal dalgalanmalar, GABAerjik sinyal düzensizliği ve nöroinflamatuvar düzensizlik gibi birçok olası nedeni vardır (191). Hamilelikten sonra GABAerjik sinyal iletimindeki ve nöroaktif steroid konsantrasyonlarındaki değişikliklerin PPD ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (192). Çeşitli çalışmalarda, hamilelik boyunca ve doğum sonrası dönem boyunca vücutta hızla yükselen ve doğumdan hemen sonra düşen allopregnanolon dalgalanmalarını ortaya koymuştur ve alloprenanolonun anormal seviyeleri PPD'nin başlangıcı ile bağlantılı bulunmuştur (193–195). PPD'nin tedavisinde MDD bozukluk tedavisinde kullanılan antidepresanlara ek olarak hormonal terapiler birinci basamakta kullanılmaktadır (196). Bu tedavilerin kısıtlılıklarının olması nedeniyle; GABAerjik hipoteze ve allopregnanolon ile PPD arasındaki bağlantıya dayalı olarak, sentetik allopregnanolon'un çözünür, tescilli bir intravenöz preparatı olan Breksanolon geliştirilmiştir. Breksanolon enjeksiyonu, kadınlarda PPD'nin klinik tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (197). Breksanolone iyi bir toleransa ve anti-PPD aktivitesine sahiptir. PPD tedavisinde breksanolon ve antidepresanların etkinliğini karşılaştıran çalışmalar sonucunda Breksanolonun antidepresanlara kıyasla daha hızlı ve tutarlı etkinliğe sahip olduğu ayrıca maliyet yönünden daha avantajlı olduğu görülmüştür (198,199).

Allopregnanolone gibi nörosteroidler güçlü anksiyolitik ajanlar olarak bilinmektedir (200–202). Allopregnanolonun anksiyolitik özellikleri sentetik analoglarının kullanımı ile de gösterilmiştir (203).

Nörosteroidlerin uyku üzerindeki etkisi, esas olarak hayvanlar üzerinde yapılan farmakolojik araştırmalarda tanımlanmıştır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada allopregnanolonun uyku üzerinde benzodiazepin benzeri etkilere sahip olduğunu görmüştür (204). Allopregnanolon uygulamasının uykuya geçiş süresini azaltıp, toplam yavaş dalga uyku süresini artırdığı; REM uykusu ve uyanıklık süresini azaltarak uyku düzenini etkilediği bildirilmiştir (205). Allopregnanolonun muhtemel olarak GABA-A reseptörü ve nücleus basalisteki kolinerjik sistem üzerinden uykuyu düzenlediği düşünülmektedir (206).

Allopregnanolon ve Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluğu olan hastalarda düzensiz bir sistemin, depresyon ve karışık durumlar sırasında düşük seviyelerde nöroaktif steroidlere neden olacağı da varsayılabilir. Bu nedenle, nörosteroidlere dayalı sistemlerin hatalı çalışmasını düzeltebilen ilaçlar, bipolar bozukluk spektrum koşulları olan hastalarda klinik durumu iyileştirebilir.

Ötimi sırasında bipolar bozukluğu olan kadınlarda, sağlıklı kontrollere ve majör depresif bozukluğu olan kadınlara kıyasla, premenstrüel dönemde allopregnanolonun plazma konsantrasyonu farmakolojik tedavi durumundan, anksiyete veya yeme bozuklukları durumundan bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (207). Bu sonuç nörosteroidlerin endojen duygudurum düzenleyicileri olarak görev alabileceğini düşündürmüştür.

Bipolar bozuklukta nörosteroidlerin rolü, bipolar bozuklukta etkili olan antikonvülsanların nörosteroid sistemi üzerindeki etkilerinden elde edilen bulgular ile uyumludur (208,209). Çoğu antiepileptik bileşik, doğrudan veya dolaylı GABA aracılı inhibitör etki gösterir. Bu nedenle antikonvülzan özelliklere sahip endojen nöroaktif steroidler de bipolar bozuklukların patogeneğinde rol oynayabilir. Ek olarak, diazepam veya midazolam gibi benzodiazepinlerin nörosteroid sentezini artırdığı çalışmalarda görmüştür (210,211).

Sonuç olarak, antikonvülsan ilaçların (valproat, lamotrijin ve karbamazepin dahil) BPB'nin tedavisinde etkili olduğu ve karbamazepinin sıçanlarda nöroaktif steroidlerin beyin ve plazma düzeylerini artırdığı göz önüne alındığında, antikonvülzan özelliklere sahip bir endojen steroid olan allopregnanolonun BPB'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (212).

Lityum, bipolar bozuklukta bir başka etkili terapötik ajandır. Klinik öncesi kanıtlar, lityumun etkisini nörosteroidler üzerindeki bir etki yoluyla indükleyebileceğini düşündürmektedir (213). Allopregnanolon ve pregnenolon seviyeleri, lityum ile tedavi edilen

farelerde önemli ölçüde yükselmiştir. Pregnenolon seviyelerinin de insanlarda lityum tedavisini takiben daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür (209). Bipolar bozukluğun manik fazına karşı etkili olan iki atipik antipsikotik olan klozapin ve olanzapinin hayvan çalışmalarında nörosteroid düzeylerini değiştirdiği kanıtlanmıştır (214,215).

Olanzapin, fluoksetin veya bunların kombinasyonları, hem yüksek hem de düşük doz deneylerinde hipokampal pregnenolonu ve yüksek dozlarda hipokampal allopregnanolonu artırmıştır (216). Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun özellikle bipolar depresyonda klinik faydası olduğundan ve pregnenolon düzeylerinin azalması depresyonla bağlantılı olduğundan, olanzapin ve fluoksetin ile indüklenen pregnenolon yükselmelerinin bu ajanların bipolar depresyonda antidepresan etkilerine katkıda bulunması olasıdır.

Bipolar depresyonu olan ayaktan 80 hasta hasta ile ek tedavi olarak pregnenolon (500 mg/gün) ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmanın sonucunda; pregnenolon ile plaseboya göre anlamlı derecede daha yüksek bir depresyon remisyon oranı olduğu, tedavi sonrası pregnenolon ve allopregnanolon seviyelerinde belirgin artış olduğu sonucu elde edilmiştir (217).

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)

Tanımı

Nörotrofinler, beyinde akson hedeflemesinden büyüme, gelişme sırasında sinapsların olgunlaşması ve sinaptik plastisite sorumlu olan önemli bir sinyal molekülleri sınıfıdır. Nörotrofinler arasında BDNF, sinaptik plastisite ve birçok psikiyatrik hastalığın hastalık patolojisinde veya tedavisinde potansiyel rolü açısından en iyi karakterize edilendir (218).

BDNF geni, proteinin pro-BDNF bölgesini kodlayan ortak bir 3'-eksondan ve geni kapsayan kodlayıcı bir 5'-eksonda sonlanan, türe bağlı 5'-kodlamayan, promotör tarafından düzenlenen birkaç bölgeden oluşur (219,220). BDNF gen ekspresyonu, çok çeşitli endojen ve eksojen uyarılarla (örneğin stres, fiziksel aktivite, beyin hasarı, diyet) güçlü bir şekilde düzenlenir. BDNF, pro-BDNF'ye bölünen ve daha sonra olgun BDNF'ye bölünebilen prepro-BDNF olarak bilinen daha büyük bir öncü proteinden sentezlenir (221).

BDNF, nöronların ve gliaların hücre gövdelerinde sentezlenir ve serbest bırakıldığı bölgelere taşınır (222). BDNF, hem presinaptik hem de postsinaptik hedef bölgelerinde

parakrin ve otokrin faktör olarak görev yapar. Olgun BDNF, yüksek afiniteli reseptör tirozin kinaz B (TrkB) 'ye bağlanır ve Ras-mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) ve fosfolipaz Cy (PLC-y) yolu dahil olmak üzere bazı sinyal zincirlerini aktive eder. BDNF TrkB aktivasyonu yoluyla beyinde nöronal hayatta kalma ve farklılaşmadan devre gelişimine ve sinaptik plastisiteye kadar çok sayıda işlevde rol oynamaktadır.

BDNF ve Psikiyatrik Hastalıklar

Nöropsikiyatrik rahatsızlıklar, stres gibi çevresel uyaranlarla sıkı bir şekilde ilişkilidir. Stresli olaylarla baş edebilmek için beyin hücreleri, anti-inflamatuar sitokinler, büyüme faktörleri ve nörotrofik faktörler gibi nöronal hayatta kalmayı teşvik edebilen çeşitli maddeler salgılar. Bu nörotrofinlerden en iyi bilineni ve üzerine en çok çalışma yapılanı BDNF'dir.

BDNF işlevindeki anormallikler hem nörolojik hem de psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (223–225). BDNF'yi nöronların korunmasında, nöronal hayatta kalma, plastisite ve nörotransmitter regülasyonu ile ilişkilendiren çok sayıda kanıt vardır.

BDNF, kan beyin bariyerinde serbestçe geçtiği için serum ve plazmadaki BDNF seviyelerinin santral sinir sistemindeki BDNF seviyeleriyle yüksek oranda ilişkili görünmektedir; bu bağlamda BDNF psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (226). Psikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukları olan hastaların genellikle kanlarında ve beyinlerinde BDNF konsantrasyonlarında azalma olduğu bilinmektedir. Mevcut bir hipotez, bu anormal BDNF seviyelerinin, bazı hastalıklarda beynin kronik inflammatuar durumundan kaynaklanabileceğini, çünkü nöroinflamasyonun BDNF ile ilgili sinyal yollarını etkileyebildiğini öne sürmektedir.

BDNF ve Bipolar Bozukluk

BPB'de duygudurum ve bilişin etkilendiği ve BDNF'nin bu alanlarda çok önemli bir nörotrofik faktör olduğu iyi bilinmektedir (227). BPB'nin tedavisinde kullanılan lityum ve valproik asitin, kortikolimbik beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (228). BPB'li hastalarla yapılan çalışmaların çoğu, periferik BDNF'yi bipolar bozuklukta bir biyobelirteç olarak önermiştir, mani ve depresyon döneminde azalmış düzeylerin ötimide normale geldiği ve bu azalmanın mani ve depresyonun şiddeti ile korele

olduğunu göstermiştir (229,230). Bununla birlikte bipolar bozukluğun ötimik dönemdeki bilişsel bozulma ve BDNF ilişkisini inceleyen çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir.

Ötimik dönemde 52, bipolar manik dönemde 32 hasta ile 49 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada serum BDNF, sitokinler ve oksidatif stres belirteçleri ölçülüp, tüm katılımcılar kapsamlı bir bilişsel batarya ile değerlendirilmiş. BDNF düzeylerinin ötimik ($p=0,039$) ve manik ($p<0,001$) bireylerde azalmış olduğu ve analiz edilen tüm periferik nörobiyolojik faktörlerden bipolar bozukluk hastalarında bilişsel işlev bozukluğu ile anlamlı olarak ilişkili olan tek nörotrofik faktörün BDNF olduğu görülmüştür (231).

25 BPB tip I ötimik hasta ve 25 sağlıklı kontrol ile yapılan bir diğer çalışma sonucunda, BPB hastalarının, sağlıklı kontrollere kıyasla yürütücü işlevlerde bozulma gösterdiği ve BDNF plazma seviyelerinde artış olduğu ve yürütücü işlevler ile BDNF arasında korelasyon olmadığı sonucu elde edilmiş (232). BDNF düzeylerinin yüksek olması muhtemel olarak uzun süreli duygudurum stabilizatörü kullanımı veya hastalığın ilk yıllarında meydana gelen beyin hasarına karşı olan bir tepkiye bağlı olabildiği düşünülmektedir (233,234).

Mevcut çalışmada BDNF seviyeleri ile yürütücü parametreler arasındaki ilişkinin olmaması, bilişsel işleyişin tek bir molekül veya işaretleyiciden ziyade nöronal devreleri, nörotransmitterleri ve nörotrofik faktörleri içeren karmaşık bir ağa bağlı olduğu görüşünü pekiştirmektedir (235,236).

BDNF val66met polimorfizmi (rs6265), BD patofizyolojisini inceleyen çeşitli aday gen çalışmalarında benzer şekilde ilişkili görülmüştür (237). Çeşitli çalışmalarda, BDNF val/met polimorfizmi BPB'li yetişkin ve pediatrik popülasyonlarda anormal hipokampus hacimleriyle ilişkilendirilmiştir (238–240). Bipolar bozuklukta bilişsel bozulma ile BDNF ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, nörotrofinler ve biliş arasındaki bağlantının anlaşılabilmesi için ek çalışmaların yapılması gereklidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

Araştırmamız kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde ve yeterliliğinin test edilmesinde G*Power 3.1.9.4 yazılımı kullanılmıştır. Çalışmamızda “tail: 1”; etki büyüklüğü: 0,6”; α hata: 0,05; güç (1- β hata): 0,85 parametrelere göre güç analizi yapılmış ve her iki grupta n=41 sayısına ulaşılması planlanmıştır. Çalışmanın gücü için %85 seviyesi düşünülmüştür. Ek olarak etki büyüklüğü belirlenirken daha önce yapılmış çalışmalardan yararlanılmıştır. Kontrol ve hasta grubunda kıyaslanma açısından etki büyüklüğü hesaplamasında, referansı alınan parametre BDNF’dir. Çeşitli çalışmalara göre etki büyüklüğü minimum 0,6 hesaplanmaktadır ve çalışmamız planında da 0,6 seçilmiştir. Etik kurul onayı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 28.12.2021 tarihli ve 2021.287.12.10 protokol numarası ile alınmıştır (Ek 1). Bu çalışmaya, Ocak 2022 ile Eylül 2022 tarihleri arasında, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Polikliniği’nden takipli, araştırma hakkında bilgilendirilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden DSM - 5 dizgesinin tanı kriterlerine uygun olarak Bipolar bozukluk tip 1-2 tanılı ötimik dönemde olan 44 erkek birey ve 42 erkek sağlıklı gönüllü kontrol (Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk, şizofreni öyküsü olmayan) alınmıştır. Allopregnanolon ve progesteron düzeylerinin kadınlarda adet döngülerinde, premenapozal ve postmenapozal dönemlerde değişkenlik göstermesi nedeniyle çalışmamıza kadın bireyler dahil edilmemiştir. Hasta grubundan 3 katılımcı yetersiz numune olması, kontrol grubundan 2 katılımcı numunelerinin lipemik

olması nedeniyle çalışma dışı kalmış olup, çalışmayı 41 BPB tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol tamamlamıştır.

Hasta Grubumuz İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. DSM - 5 dizgesinin tanı kriterlerine göre Bipolar Bozukluk tip 1 veya tip 2 tanısının mevcut olması
2. DSM-5 kriterlerine göre anksiyete bozukluğu tanısı dışında ek bir tanısının olmaması.
3. 18-50 yaş aralığında bulunması
4. Eğitim seviyesinin en azından ortaokul (8 yıl) düzeyinde olması.
5. En az 2 aydır bipolar bozukluğun ötimik döneminde olması
6. Son 2 ay içinde majör bir tedavi değişimi olmaması.
6. Uygulanan bilişsel test ve ölçeklerde klinik uyuma sahip olma
7. Çalışmamıza katılmak gönüllü olmak.

Kontrol Grubumuz İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. DSM - 5 kriterlerine göre kendisinde psikiyatrik bir bozukluk tanısının olmaması
2. Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk, şizofreni öyküsü olmaması.
3. 18-50 yaşları arasında olması
4. Eğitim seviyesinin en az ortaokul (8 yıl) düzeyinde olması.
5. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Tüm Katılımcılarımız İçin Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri:

1. 18 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük olması
2. Okuryazarlığının bulunmaması
3. Eğitim süresinin 8 yıldan az olması
4. Beden kitle indeksinin (BKİ) 18,5'ten az, 30 ve üzerinde olması
5. Bipolar hastalar için depresif, manik veya hipomanik atak geçiriyor olmak.

6. Belirgin hiperprolaktinemi yapan antipsikotik ilaç kullanmak (Birinci kuşak antipsikotikler, risperidon, paliperidon, amisülpirid)
7. İki'den fazla antipsikotik kullanıyor olmak.
8. Akut ya da kronik bir enfeksiyon hastalığının olması
9. Bilinen kanser, kronik inflamatuvar hastalık, otoimmün bir hastalığının olması
10. Zeka geriliği veya bilişsel işlevleri bozabilecek bir nörolojik hastalığa sahip olmak.
11. Önemli ölçüde bozulmuş görme bozukluğu veya renk körlüğü tanısının bulunması
12. Alkol ya da madde kullanım bozukluğu öyküsü olması
13. Steroid, antikolinergik veya benzodiazepin türevi ilaç kullanıyor olmak.

YÖNTEM

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine Ocak 2022 ve Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran, çalışma için dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan ötimik dönemdeki BPB tanılı erkek bireyler ile yaş, BKİ yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuna çalışma ile ilgili sözel olarak bilgilendirme yapılmış ve yazılı onam formu verilerek imzalı onamları alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ve sağlıklı kontrollerin; çalışmayı yürüten araştırmacı tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. BPB'li bireylerin depresyon ve mani tanısını dışlamak için Hamilton depresyon ve Young mani derecelendirme ölçekleri yapılmıştır. Her iki gruba Beck anksiyete ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, Nörobilişsel testler (Stroop Testi TBAG Formu, GISD-B, IT) uygulanmıştır.

Yapılan klinik görüşme ve psikometrik değerlendirmeler sonrasında; hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan serum progesteron, allopregnanolon ve BDNF düzeylerinin ölçülmesi amacıyla 5 ile 8 ml arasında periferik venöz kan numuneleri alınıp kurumumuzun biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmamız kullanılan bu formda tüm katılımcıların adı-soyadı, yaşı, boy ve kilosu, BKİ'si, eğitim düzeyi, medeni durumu, çalışma durumu, kiminle yaşadığı, sosyo-ekonomik düzeyi, sigara kullanımı, alkol-madde öyküsünün olup olmaması ve süreleri, ek uyku bozukluğu ve kaygı bozukluğu tanıları, tıbbi hastalık öyküsü ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü değerlendirildi. Ayrıca BPB'li hastaların; hastalığın başlangıç ve tedaviye başlangıç yaşı, BPB alt tipi, manik, depresif ve karma özellikli atakların sayısı, psikiyatri servisine yatış sayısı, geçmiş intihar öyküsü, mevsimsel atak geçirip geçirmediği, mevcut duygudurum düzenleyici, antipsikotik tedavi kullanımı, antidepresan, hipnotik ve diğer besin, gıda takviyesi kullanımına yönelik verileri toplandı.

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Hamilton Depresyon Ölçeği hastada depresyon düzeyinin şiddetini ölçen, görüşmecinin uyguladığı bir ölçektir. Bu ölçek; Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. On yedi maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınan toplam puana göre, puan aralığının 0-7 olması depresyon bulunmadığını, puan aralığının 8-15 olması hafif şiddette depresyonu, puan aralığının 16-28 olması orta şiddette depresyonu, puan aralığının 29 ve üzeri olması ise ağır şiddette depresyonu göstermektedir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (241).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Mani şiddetinin ağırlığını ölçmek amacıyla Young ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek manik dönemdeki tanımlanmış çekirdek belirtilere yönelik soruları içermektedir. 11 soruluk maddelerden oluşmakta olup ve görüşmeci tarafından yapılmaktadır. Ülkemizde kullanılmak üzere Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (242).

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen anksiyete düzeyini değerlendiren dereceli olan 21 soru maddesinden oluşan kişinin kendisini değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam puanın 0 ile 63 arasında olabildiği ve her bir maddesinde 0-3 puan arası dört seçeneğin olduğu bir ölçektir. Ölçek puanları yükseldikçe anksiyete puanları da yükselir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (243).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh uyku kalite indeksi Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda bilgi sağlayan bir değerlendirme aracıdır. Ölçeğin puanlanan toplam 18 sorusu; öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu olmak üzere yedi bileşenle değerlendirilir. Ölçeğin toplam puanının 5'ten fazla olması kötü uyku kalitesini göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafınca hazırlanmıştır (244).

Stroop Testi TBAG Formu

Nörobilişsel bir test olan Stroop testi Stroop tarafından ilk olarak 1935 yılında hazırlanmış olup daha sonra bu testin çeşitli formlarına öncülük etmiştir. Temel olarak kişinin bilişsel esneklik, odaklanmış ve seçici dikkat, bozucu etkiye direnç, motor hareketleri düzenleme, kontrol etme becerisi gibi frontal lob işlevlerini değerlendirmektedir.

Kelimelerin ifade ettiği renkten değişik bir renk üzerine basılmış renk adlarının ifade edilmesi temel özelliğini içeren orijinal Stroop testinin; TBAG Formu ülkemizde kullanılan formu olup, Stroop testi ve Victoria Formunun kaynaştırılması ile oluşturulmuştur. Stroop Testi TBAG Formu; 5 bölümün birleşimiyle değerlendirilmektedir. Her bir bölümün toplam süresi, doğru sayısı, hata sayısı ve düzeltme sayısı test uygulayıcısı tarafından kaydedilir.

Testin temel dayanağı olan Stroop etkisi renk ismi söylemenin renk ismi okumaktan farklı olmasının görülmesi ile tanımlanmıştır. Renklerin isimlerini sözel olarak ifade etmenin, renkleri tanımlayan kelimeleri okumadan daha fazla süre gerektirmesi ketlemenin bozulmasını göstermektedir, bu durum Stroop bozucu (enterferans) etki olarak adlandırılmaktadır. Stroop testi TBAG formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (245).

Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi - B formu (GİSD-B)

Test ilk olarak Koppitz tarafından 1977 yılında kullanıma hazırlanmış olup, kuramsal kısıtlılıklarının olması nedeniyle yeniden düzenlenmiştir. Yeniden düzenlenmiş hali olan GİSD-B formu Karakaş ve Yalın tarafından 1993 yılında kullanıma sunulmuştur. GİSD-B dikkati ve dizileme yeteneğini değerlendirerek prefrontal korteksin işlevselliğini, kısa süreli belleği değerlendirerek ise hipokampusun işlevselliğini göstermektedir.

GİSD-B, görsel ve işitsel uyarıların veriliş, tepkilerin hem sözlü hem de yazılı olarak kaydedildiği bir nöropsikiyatrik bir testtir. GİSD-B'nin toplam 11 bölümün ayrı olarak puanı hesaplanır. Bu testlerin 4'ü alt test olup, 6'sı birleşik testtir, en son olarak toplam puan hesaplanır. GİSD-B'nin ülkemizdeki geçerliliği ve güvenilirliğinin çalışmaları 1995 tarihinde Karakaş ve ark. tarafından yapılmıştır (246).

İşaretleme testi (IT)

Weintraub ve Mersulan tarafından 1985 yılında geliştirilen işaretleme testi (IT); sürekli dikkat, görsel tarama, tepki hızı, aceleci tepkilerin oluşması ve ketlenmesi, görsel-motor hız ve uyumu ölçmektedir. İşaretleme testi, asıl olarak, kişinin dikkatini mekana yöneltilme işlevi yönünden baskın olan sağ hemisfer patolojilerindeki sol mekanın yarısının ihmali değerlendirilmektedir. İşaretleme testinin; düzenli harfler, düzenli şekiller, düzensiz harfler ve düzensiz şekillerini barındıran dört alt testi bulunmaktadır. İşaretleme testinde her bir alt test için beş farklı parametre ölçülmektedir ve her bir alt testin olduğu sayfa için işaretleme bitirme süresi görüşmeci tarafından süreyi ölçen bir cihaz kullanılarak kaydedilir. Bu nörobilişsel testin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirlik araştırması 1998 tarihinde Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (245).

BIYOKİMYASAL ANALİZ

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan nörosteroidlerin diürenal salınımı göz önüne alınarak sabah 08:00-9:00 arasında, 8 saatlik açlık sonrası kırmızı kapaklı jelli tüpe 5-8 ml periferik kan örnekleri alınmıştır. Kan tüpleri santrifüj edilip, ayrılan serum örnekleri mikrosantrifüj tüplere bölünmüştür. Toplanan örnekler çalışma gününe kadar -80 C°'de saklanmıştır. Çalışma günü serum örnekleri oda ısısına getirildi ve analiz edildi.

Biyokimyasal numunelerin toplanması ve saklanması sürecinde; Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında bulunan BioTek markalı ELx50 modelli washer (plaka yıkayıcısı), BioTek markalı ELx800 reader (plaka okuyucusu), termal markalı etüv, Hettich markalı Rotina 380 modelli soğutmalı santrifüj, DRAGON LAB markalı MX-M modelli shaker (plaka çalkalayıcı), DRAGON LAB markalı MX-S modelli vorteks , Panasonic markalı derin dondurucu, Eppendorf markalı pipetler araç, gereç ve cihaz olarak kullanılmıştır.

Serum Allopregnanolon ölçüm yöntemi

Serum allopregnanolon düzeyleri sandviç ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Çalışmada serum allopregnanolon düzeyleri 96 testlik Bioassay Technology Laboratory (Shangai Korain Biotech Co., Ltd. Shangai, China) markalı ticari ELISA kiti (Katalog No: E7379Hu) kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı: 0,5 ng/ml - 200 ng/ml olup örnekler dilüe edilmiştir. Kitin CV (varyasyon katsayısı): intra-assay CV: < %8, inter-assay CV: < %10'dur.

Analiz Prensibi:

Numuneler 2 kat dilüe edildi. Stok standart kullanılarak seri dilüsyonla kitin ölçüm aralığındaki standartlar hazırlandı. Plaka üzerinde bulunan mikrokuyucuklar allopregnanolon spesifik antikora kaplıdır. Örnekler ve standartlar bu mikrokuyucuklara eklendiğinde içlerinde bulunan allopregnanolon, bu spesifik antikora bağlandı. Sonra mikrokuyucuklara allopregnanolon spesifik biyotinli antikor eklendi ve bu biyotinli antikor örneklerdeki allopregnanolona bağlandı. Daha sonra Streptavidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı mikrokuyucuğa eklendi ve bu konjugatın inkübasyonla biyotinli- allopregnanolon antikoruyla bağlanması sağlandı. İnkübasyon sonrası bağlanmayan maddeler yıkamayla uzaklaştırıldı. Daha sonra substrat eklendi ve sadece allopregnanolon bulunan kuyucuklarda mavi renk oluşumu gözlemlendi. Enzim substrat reaksiyonu asidik stop solüsyonun eklenmesiyle durduruldu ve sarı renk oluşumu gözlemlendi. Bütün kuyucukların optik dansiteleri 450 nm'de ölçüldü. Optik dansite örneklerdeki allopregnanolon konsantrasyonuyla orantılıdır. Standart eğrisi çizildi ve bu eğriye göre örneklerdeki allopregnanolon konsantrasyonu hesaplandı.

Progesteron ölçüm yöntemi

Serum progesteron düzeyleri otomatik biyokimya analizörü olan Roche/Hitachi cobas 8000 cihazında immünolojik test analizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ticari kit kullanılarak ölçüldü. Bu ölçüm için Elektrokemilüminesans immünolojik testi "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) analiz yöntemi kullanıldı.

BDNF ölçüm yöntemi

Serum BDNF düzeyleri sandviç ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Çalışmada serum BDNF düzeyleri 96 testlik Elabscience (Elabscience Biotechnology Inc., USA) markalı (katalog no: E-EL-H0010) hazır ticari ELISA kiti

kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı: 31,25 pg/ml - 2000 pg/ml olup, Kitin CV (varyasyon katsayısı): < %10'dur.

Analiz Prensipleri:

Numuneler 10 kat dilüe edildi. Ölçüm aralığındaki standartlar seri dilüsyonla hazırlandı. Kitteki mikrokuyucuklar BDNF'ye spesifik antikorla kaplıdır. Örnekler ve standartlar bu kuyucuklara eklendiğinde BDNF, spesifik antikora bağlandı. Sonra BDNF'ye spesifik biyotinli antikor ve avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı mikrokuyucuğa eklendi ve inkübe edildi. İnkübasyon sonrası bağlanmayan maddeler yıkamayla uzaklaştırıldı. Daha sonra substrat eklendi. Sadece BDNF bulunan kuyucuklarda mavi renk oluşumu gözlemlendi. Enzim substrat reaksiyonu stop solüsyonun eklenmesiyle durduruldu. Sarı renk oluşumu gözlemlendi. Optik dansite 450 nm'de ölçüldü. Optik dansite numunedeki BDNF konsantrasyonuyla orantılıdır. Standart eğrisi çizilerek numunelerdeki BDNF konsantrasyonu hesaplandı.

İSTATİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada yer alan tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) adlı paket programın IBM SPSS Statistics 24 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Veriler incelenirken frekans tablolarından ve betimleyici istatistiklerden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal ölçüm değerlerinin ortalama değerlerinin analizi için parametrik yöntemlerden yararlanılırken normal dağılım göstermeyen sayısal ölçüm değerlerinin ortalama değerlerinin analizinde parametrik olmayan (non-parametrik) yöntemlerden yararlanılmıştır.

Birbirinden bağımsız iki grubun ölçümleri karşılaştırılırken parametrik yöntem olarak "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) yönteminden yararlanılırken parametrik olmayan yöntem olarak da "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) yöntemine başvurulmuştur. Birbirinden bağımsız olan iki grubun nitel değişken açısından birbiriyle karşılaştırması yapılırken beklenen değer seviyelerine göre "Fisher-Exact", "süreklilik düzeltmesi" veya "Pearson- χ^2 " tablolarına başvurulmuştur. Normal dağılıma sahip olan iki nicel verinin arasındaki ilişki incelenirken "Pearson"; en az bir verinin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin arasındaki ilişki incelenirken ise "Spearman" korelasyon katsayılarına başvurulmuştur.

BULGULAR

Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Çalışmamız bulguları, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip ve tedavisi sağlanan 41 hastanın yer aldığı "hasta grubu" ile 40 sağlıklı gönüllüden oluşan "kontrol grubu" verilerinin analizleri sonucunda elde edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan hasta grubunu bipolar bozukluk tanısı alan ötimik dönemdeki hastalar oluşturmaktadır ve bu grubun yaş ortalaması $36,07 \pm 8,93$ yıl olarak hesaplanmıştır. Bu grupta en genç hasta onsekiz yaşında iken en yaşlı hasta elli yaşındadır. Hasta popülasyonunun en büyük yüzdesini 17 hasta ve %41,5 oran ile 41-50 yaş arasındakiler oluşturmaktadır. Çalışmamızda sadece erkek hastalar bulunmakta olup kadın hastalar dahil edilmemiştir. Bipolar bozukluk tanılı hastaların alt tipleri incelendiğinde %75,6 oran ile 31 tanesi Bipolar tip 1 bozukluk iken geri kalanı tip 2 bozukluktur. Hastaların bipolar bozukluk tanısı alma yaş ortalaması $24,00 \pm 8,44$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların bu tanı ile ortalama takip süresi ise $12,12 \pm 8,44$ yıldır. Bipolar tanısı en erken konan hasta 10 yaşında iken en geç konan hasta da 46 yaşındadır. Takip açısından bakıldığında en az olarak 1 yıllık takip süresine sahip 3 hasta mevcut iken en uzun süreler olarak 27, 28, 29, 31 ve 38 yıllık takipleri bulunan birer hasta olduğu belirlenmiştir. Tüm hasta grubunun 25 adet ile %61'inin hastane yatış öyküsü bulunmaktadır. Hastaların %24,4 oran ile 10 tanesinin ise daha önce intihar girişimi bulunduğunu tespit edilmiştir. %63,4 oran ile 26 kişinin bipolar bozukluk açısından

mevsimsel atak öyküsü olduğu da bulgularımız arasındadır. İlgili veriler Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Hasta grubunun sosyodemografik ve hastalık ilişkili özelliklerinin özellikleri

Değişken (n=41)	N	%
Yaş dağılımı [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 36,07 \pm 8,93$ (yıl)]		
20 ve altı	2	4,9
21 – 30	8	19,5
31 – 40	14	34,1
41 – 50	17	41,5
Cinsiyet		
Kadın	0	0,0
Erkek	41	100,0
Bipolar tip dağılımı		
Tip 1	31	75,6
Tip 2	10	24,4
Bipolar tanı yaşı [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 24,00 \pm 8,44$ (yıl)]		
<18 yaş	8	19,5
18-25 yaş	16	39,0
25-40 yaş	14	34,1
>40 yaş	3	7,3
Bipolar takip süresi [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 12,12 \pm 8,47$ (yıl)]		
5 yıldan az	7	17,1
5-10 yıl	12	29,3
10-15 yıl	13	31,7

15-20 yıl	4	9,8
20 yıl üzeri	5	12,2
Hastane yatışı		
var	25	61,0
yok	16	39,0
İntihar girişimi		
var	10	24,4
yok	31	75,6
Mevsimsel atak öyküsü		
var	26	63,4
yok	15	26,6

Çalışmada yer alan hastaların tedavi özellikleri irdelendiğinde; duygudurum düzenleyicisi kullanımları açısından hastaların en büyük çoğunluğu, %56,1 oran ile 23'ü, Valproat tedavisini kullanmaktadır. Valproatı takiben ikinci sıklıkta %22 oran ile 9 hastanın lityum kullandığı belirlenmiştir. Lityum ve valproatı beraber kullanan 2 hasta, lityum ve lamotrijini beraber kullanan iki hasta, sadece lamotrijin kullanan 1 hasta ve herhangi bir duygudurum düzenleyicisi kullanmayan 4 hasta olduğu Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların antisikotik kullanma durumları incelendiğinde ise en yüksek sıklıkta %29,3 oran ile 12 hastanın ketiyapin kullandığı, ikinci sıklıkta %26,8 oran ile 11 hastanın olanzapin kullandığı belirlenmiştir. %24,4 oran ile 10 hasta ise herhangi bir antipsikotik tedavi almamaktadır. Antipsikotik olarak en az sıklıkta kullanılan ilaçlar ise %2,4 oran ile birer hastanın kullandığı klozapin ve ziprasidon'dur. Hastaların %61 oran ile büyük çoğunluğu ek psikiyatrik tedavi almamaktadır. %36,6 oran ile 15 hasta ise duygudurum düzenleyicisi veya antipsikotik kullanımı haricinde antidepresan tedavi almaktadır. 1 hastanın ise besin veya gıda takviyesi şeklinde ek tedavi aldığı belirlenmiştir.

Tablo 2. Hasta grubunun tedavi özelliklerinin dağılımı

Değişken (n=41)	N	%
Duygudurum düzenleyicisi kullanımı		
Yok	4	9,8
Lityum	9	22,0
Valproat	23	56,1
Lamotrijin	1	2,4
Lityum + Valproat	2	4,9
Lityum + Lamotrijin	2	4,9
Antipsikotik kullanımı		
Yok	10	24,4
Ketiypin	12	29,3
Klozapin	1	2,4
Olanzapin	11	26,8
Aripiprazol	6	14,6
Ziprasidon	1	2,4
Ek tedavi durumu		
Yok	25	61,0
Antidepresan	15	36,6
Besin ve/veya gıda takviyesi	1	2,4

Çalışmamızda yer alan kontrol ve hasta gruplarının yaş ve vücut kitle indeksi verileri karşılaştırıldığında iki veri için de fark belirlenmemiştir (Tablo 3; sırasıyla p değerleri 0,514; 0,526). Bipolar bozukluk tanılı grubun hem yaşı hem de vücut kitle indeksi kontrol grubu ile benzerdir. Kontrol grubunun yaş ortalaması $35,43 \pm 6,13$ yıl iken vücut kitle indeksi ortalaması $27,47 \pm 2,56$ bulunmuştur.

Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol gruplarının diğer sosyodemografik verileri karşılaştırıldığında medeni durumları, sigara kullanım durumları, alkol kullanım durumları, madde kullanım durumları ve ek hastalık varlıkları açısından fark saptanmamıştır (Tablo 3; sırasıyla p değerleri 0,676; 0,768; 0,160; yapılamadı; 0,168). Kontrol grubunda sigara kullanmayan kişi sayısı 12 iken hasta grubunda sigara kullanmayan kişi sayısı 11'dir. Alkol

kullanımı açısından ise aynı sıra ile kullanmayan kişi sayıları 14 ve 23'tür. Tüm örneklem için hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda aktif madde kullanımı da madde kullanım öyküsü de saptanmamıştır. Madde kullanan hasta verisi iki grupta da olmadığı için analiz yapılamamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında eğitim süreleri yönünden farklılık görülmüş olup sağlıklı kontrollerin eğitim süreleri daha uzundur (Tablo 3; $p<0,001$). Kontrol grubunun lisans ve lisans üstü eğitimi olanları sırasıyla 24 ve 9 kişi iken; hasta grubunda lisans ve lisans üstü eğitim seviyesi olanlar sırasıyla 8 ve 2 kişi şeklinde belirlenmiştir. Ek kaygı bozukluğu yönünden hasta ve kontrol grubunun aralarında fark bulunmuştur (Tablo 3; $p = 0,001$). Kontrol grubunda sadece 1 hastanın ek kaygı bozukluğu mevcut iken hasta grubunda 12 hastanın ek kaygı bozukluğu mevcut olup hasta grupta ek kaygı bozukluğu daha yüksektir. Uyku bozukluğu açısından da gruplar arasında fark saptanmıştır (Tablo 3; $p=0,001$). Hasta grupta uyku bozukluğu bulunma oranı kontrol grubuna göre belirgin yüksektir. Hasta grupta uyku bozukluğu olan kişi sayısı 19 iken kontrol grubunda bu sayı 5'tir. Psikiyatrik aile öyküsü açısından inceleme yapıldığında da fark bulunmuştur (Tablo 3; $p<0,001$). Hasta grupta örneklemin yarısında aile öyküsü mevcut iken kontrol grubunda bu sayı sadece 1'dir ve hasta grupta daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri

Değişken		Hasta grubu (n=41)		Kontrol grubu (n=40)		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S. S.$ (n sayısı)	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$ (n sayısı)	Medyan [IQR]	
Yaş		36,07±8,93	37,00 [13,0]	35,43±6,13	34,00 [7,0]	Z=-0,653 p=0,514
VKİ		27,42±2,92	28,7 [7,00]	27,47±2,56	27,55 [4,3]	Z=-0,634 p=0,526
Medeni durum	Evli	(19)		(22)		$\chi^2=0,784$ p=0,676
	Bekar	(20)		(17)		
	Boşanmış	(2)		(1)		
Eğitim düzeyi	Ortaokul	(11)		(0)		$\chi^2=29,706$ p<0,001
	Lise	(20)		(7)		
	Lisans	(8)		(24)		
	Lisans üstü	(2)		(9)		

Sigara kullanımı	Yok	(11)		(12)	$\chi^2=1,136$ $p=0,768$
	<1 paket/g	(3)		(4)	
	1 paket/g	(21)		(16)	
	>1 paket/g	(6)		(8)	
Alkol kullanımı	Yok	(23)		(14)	$\chi^2=3,663$ $p=0,160$
	Nadiren	(12)		(18)	
	1-2/hafta	(6)		(8)	
	Hergün	(0)		(0)	
Madde kullanımı	Var	(0)		(0)	yapılamadı
	Yok	(41)		(40)	
Ek kaygı bozukluğu	Var	(12)		(1)	$\chi^2=10,768$ p=0,001
	Yok	(29)		(39)	
Uyku bozukluğu	Var	(19)		(5)	$\chi^2=11,121$ p=0,001
	Yok	(22)		(35)	
Ek hastalık	Var	(10)		(5)	$\chi^2=1,897$ $p=0,168$
	Yok	(31)		(35)	
Psikiyatrik aile öyküsü	Var	(21)		(1)	$\chi^2=24,292$ p<0,001
	Yok	(20)		(39)	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Nörobilişsel Test, Anksiyete ve Uyku Ölçeklerinin Verileri

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının bilişsel ölçeklerden GİSD-B ölçeği sonuçları ve alt parametreleri kıyaslaması yapılmıştır. Kontrol grubunun GİSD-B ölçeği skorları hem toplam puan açısından hem de tüm alt parametreler açısından bipolar bozukluk hasta grubuna göre daha yüksek gözlenmiştir (Tablo 4; $p<0,01$). Sağlık kontrol grubunun toplam GİSD-B ortalama skoru $26,15\pm 4,32$ iken bipolar bozukluk hasta grubunun GİSD-B ortalama skoru $21,71\pm 3,70$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun GİSD-B ölçeği açısından belirlenen bilişsel test performansı hasta grubundan daha yüksektir. İlgili alt parametrelerin ve toplam puanın analiz sonuçları Tablo 4 üzerinde belirtilmiştir.

Tablo 4. Hastaların ve kontrollerin GISD-B ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Hasta grubu (n=41)		Kontrol grubu (n=40)		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
İşitsel Sözel	5,68±0,96	6,00 [1]	6,40±1,11	6,00 [1]	Z=-3,086 p=0,002
Görsel Sözel	5,02±0,85	5,00 [2]	6,38±1,33	6,00 [2]	Z=-0,785 p<0,001
İşitsel Yazılı	5,63±1,28	6,50 [3]	6,50±1,13	6,50 [1]	Z=-4,585 p=0,003
Görsel Yazılı	5,37±1,28	5,00 [2]	6,88±1,45	7,00 [2]	Z=-4,424 p<0,001
İşitsel Uyarım	11,29±2,07	11,00 [4]	12,90±2,01	13,00 [2]	Z=-3,291 p=0,001
Görsel Uyarım	10,41±1,96	10,00 [3]	13,25±2,58	13,00 [4]	Z=-4,754 p<0,001
Sözel Anlatım	10,71±1,55	11,00 [3]	12,78±2,25	12,50 [4]	Z=-4,133 p<0,001
Yazılı Anlatım	11,00±2,32	11,00 [3]	13,38±2,33	13,00 [3]	t=4,595 p<0,001
Duyu İçi Kaynaşım	10,95±2,09	11,00 [3]	13,28±2,25	13,00 [3]	Z=-4,481 p<0,001
Duyular arası Kaynaşım	10,73±1,87	11,00 [3]	12,88±2,26	13,00 [4]	Z=-3,989 p<0,001
Toplam GISD puanı	21,71±3,70	22,00 [6]	26,15±4,32	26,00 [6]	Z=-4,370 p<0,001

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda hastaların ve kontrollerin bilişsel ölçeklerden Stroop testi ölçeği sonuçları ve alt parametreleri kıyaslaması yapılmıştır. Kelime okuma doğru ve yanlış sayıları her iki grup içinde tamamen aynı olduğundan analiz yapılamamıştır. Alt parametrelerden

kelime okuma süresi, kelime rengi söyleme spontan düzeltme sayısı, kelime rengini ifade etme süresi, kutu rengi söyleme spontan düzeltme ve kutu rengini sözel ifade etme süresi kontrol ve hasta grubunda istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (Tablo 5; sırasıyla p değerleri $p < 0,001$; $p = 0,011$; $p < 0,001$; $p = 0,008$; $p < 0,001$). Tüm bu alt parametreler için bipolar bozukluk hasta grubunun skorları kontrol grubundan daha yüksektir. Stroop enterferans ve hız faktörü süre (sn) parametreleri için de kontrol ve hasta grubunda fark belirlenmiştir (Tablo 5; sırasıyla p değerleri $p < 0,001$; $p < 0,001$). Diğer alt parametrelerle aynı şekilde bipolar bozukluk hasta grubunda kontrol grubuna göre enterferans ve hız faktörü süre ortalama skorları daha yüksektir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının Stroop testi sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Hasta grubu (n=41)		Kontrol grubu (n=40)		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Kelime okuma Doğru sayısı	48,00±0,00	48,00 [0]	48,00±0,00	48,00 [0]	yapılamadı
Kelime okuma Yanlış sayısı	0,00±0,00	0,00 [0]	0,00±0,00	0,00 [0]	yapılamadı
Kelime okuma Spontan düzeltme	0,098±0,38	0,00 [0,0]	0,050±0,22	0,00 [0,0]	Z=-0,453 p=0,651
Kelime okuma Süresi (sn)	21,29±5,87	20,00 [5,5]	17,31±3,40	16,75 [4,0]	Z=-3,559 p<0,001
Kelime rengi söyleme Doğru sayısı	47,27±1,53	48,00 [1,0]	47,75±0,67	48,00 [0,0]	Z=-1,605 p=0,108
Kelime rengi söyleme Yanlış sayısı	0,732±1,53	0,00 [1,0]	0,250±0,67	0,00 [0,0]	Z=-1,605 p=0,108
Kelime rengi söyleme Spontan düzeltme	1,49±1,34	1,00 [2,0]	0,80±1,09	0,00 [2,0]	Z=-2,552 p=0,011
Kelime rengi söyleme Süresi (sn)	49,12±13,21	46,00 [18,0]	33,53±8,61	33,50 [16,5]	Z=-5,330 p<0,001
Kutu rengi söyleme	23,98±0,16	24,00	24,00±0,00	24,00	Z=-0,988

Doğru sayısı		[0,0]		[0,0]	p=0,323
Kutu rengi söyleme Yanlış sayısı	0,24±1,41	0,00 [0]	0,00±0,00	0,00 [0]	Z=-1,406 p=0,160
Kutu rengi söyleme Spontan düzeltme	0,268±0,55	0,00 [0,0]	0,025±0,16	0,00 [0,0]	Z=-2,657 p=0,008
Kutu rengi söyleme Süresi (sn)	15,29±5,27	44,00 [4,0]	11,16±2,21	11,00 [3,5]	Z=-3,977 p<0,001
Enterferans (sn)	13,68±5,53	11,00 [3]	8,76±4,88	13,00 [3]	t=-4,242 p<0,001
Hız faktörü süre (sn)	10,05±2,57	10,00 [3,3]	8,21±1,45	8,00 [1,9]	Z= -3,788 p < 0,001

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistiksel yöntemleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının bilişsel ölçeklerden İşaretleme testi (IT) ölçeği sonuçları ve alt parametreleri kıyaslaması yapılmıştır. Ölçek alt parametrelerinden Düzenli Harf Süre (sn), Düzenli Şekil Hedef Sayısı, Düzenli Şekil Toplam Hata, Düzenli Şekil Süre (sn), Düzensiz Harf Hedef Sayısı, Düzensiz Harf Toplam Hata, Düzensiz Harf Süre (sn), Düzensiz Şekil Hedef Sayısı, Düzensiz Şekil Toplam Hata, Düzensiz Şekil Süre (sn), Toplam Hedef Sayısı, Toplam Atlanan Hedef Sayısı, Toplam Hata ve Tarama Süresi (sn) skorları açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark belirlenmiştir (Tablo 6; p<0,05). Fark belirlenen bu alt parametrelerden düzenli şekil işaretlenen hedef sayısı, Düzensiz Harf işaretlenen Hedef Sayısı, Düzensiz Şekiller Hedef Sayısı ve Toplam Hedef Sayısı için hasta grubunun ortalama skoru kontrol grubundan daha düşük iken, geri kalan tüm alt parametreler için hasta grubunun ortalama skoru kontrol grubundan daha yüksektir. İlgili veriler ve analiz sonuçları Tablo 6 üzerinde özetlenmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının IT ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Hasta grubu (n=41)		Kontrol grubu (n=40)		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Düzenli Harf Hedef Sayısı	56,20±4,19	58,00 [6,0]	57,73±2,67	58,00 [3,0]	Z=-1,540 p=0,124
Düzenli Harf Toplam Hata	3,81±4,19	2,00 [6,0]	2,33±2,65	2,00 [3,0]	Z=-1,412 P=0,158
Düzenli Harf Süre (sn)	94,95±25,8 9	90,00 [42,5]	66,80±13,4 9	60,00 [21,5]	Z=-5,245 p<0,001
Düzenli Şekil Hedef Sayısı	55,73±4,10	57,00 [5,0]	57,80±2,09	58,00 [2,8]	Z=-2,464 p=0,014
Düzenli Şekil Toplam Hata	4,71±4,56	3,00 [4,5]	2,35±2,11	2,00 [2,0]	Z=-2,570 p=0,010
Düzenli Şekil Süre (sn)	93,34±31,3 2	85,00 [39,0]	64,48±14,6 7	61,00 [21,0]	Z=-4,742 p<0,001
Düzensiz Harf Hedef Sayısı	55,54±3,90	57,00 [5,5]	57,73±2,64	58,50 [3,8]	Z=-2,877 p=0,004
Düzensiz Harf Toplam Hata	4,46±3,90	3,00 [5,5]	2,28±2,64	1,50 [3,8]	Z=-2,877 p=0,004
Düzensiz Harf Süre (sn)	98,88±31,4 4	90,00 [41,0]	63,95±13,1 0	60,00 [21,8]	Z=-5,635 p<0,001
Düzensiz Şekil Hedef Sayısı	56,29±3,80	57,00 [5,0]	58,55±1,63	59,00 [2,8]	Z=-2,892 p=0,004
Düzensiz Şekil Toplam Hata	3,95±3,99	3,00 [5,0]	1,60±1,68	1,00 [3,0]	Z=-3,061 p=0,002
Düzensiz Şekil Süre (sn)	88,34±37,2 0	75,00 [35,0]	50,45±13,2 6	50,00 [16,3]	Z=-5,930 p<0,001
Toplam Hedef Sayısı	223,76±13, 24	229,00 [15,5]	231,68±6,8 0	233,00 [7,5]	Z=-3,173 p=0,002
Toplam Atlanan Hedef Sayısı	16,24±13,2 4	11,00 [15,5]	8,33±6,80	7,00 [7,5]	Z=-3,173 p=0,002

Toplam Yanlış İşaretlenen Hedef Sayısı	0,73±2,39	0,00 [1,0]	0,35±0,70	0,00 [0,8]	Z=-0,467 p=0,641
Toplam Hata	16,98±13,9 1	12,00 [15,0]	8,68±6,83	7,00 [7,5]	Z=-3,283 p=0,001
Tarama Süresi (sn)	375,51±11 9,87	340,00 [125,0]	246,65±42, 40	236,50 [74,3]	Z=-5,914 p<0,001

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda yer alan kontrol ve hasta gruplarının Beck anksiyete ve Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) sonuçları karşılaştırılmıştır. Yapılan analizde bipolar bozukluk hasta grubunun anksiyete skorunun 12,78±9,38 ortalama ile kontrol grubunun 5,20±4,87 ortalama anksiyete skorundan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 7; p<0,001). Beck anksiyete ölçeğinde skorun sayısal değeri arttıkça kişinin anksiyetesi arttığından bipolar bozukluk grubunun anksiyetesi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak kontrol grubunun median değeri 4 bulunmuş ve ölçek değerlendirmesine göre normal olarak değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluk hasta grubunun median değeri ise 10 bulunmuş ve ölçek değerlendirmesine göre hafif stresli olarak belirlenmiştir. Kontrol ve hasta grubu arasında PUKİ skorları açısından fark saptanmamıştır (Tablo 7; p>0,05). Hasta grubunun ortalama uyku ölçeği skoru 6,02±3,95 iken kontrol grubunun ortalama uyku ölçeği skoru 5,05±2,67 olarak bulunmuştur. Bipolar bozukluk hasta grubunun ortalaması kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının anksiyete ve uyku ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Hasta grubu (n=41)		Kontrol grubu (n=40)		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Beck anksiyete ölçeği	12,78±9,38	10,00 [17]	5,20±4,87	4,00 [4]	Z=-4,073 p<0,001
Pittsburg uyku kalitesi indeksi	6,02±3,95	5,00 [6]	5,05±2,67	4,00 [3]	Z=-0,785 p=0,433

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda tüm örnekleme uygulanmış olan Beck anksiyete ölçeği ve Pittsburg uyku ölçeği sonuçlarının hem bu ölçeklerin kendilerinin arasında hem de bilişsel değerlendirme için yapılan ölçek sonuçları ile korelasyon analizi yapılmıştır. İlgili veriler Tablo 8’de bulunmaktadır. Anksiyete ölçeği sonuçları ile uyku ölçeği sonuçları aynı yönlü orta kuvvetli korelasyon göstermektedir (Tablo 8; p<0,001; r=0,423). Anksiyete ölçeği değerleri arttıkça uyku ölçeği değerleri artmakta azaldıkça azalmaktadır. Bu test sonuçlarına göre anksiyete arttıkça uyku bozukluğu artmakta, azaldıkça azalmaktadır. Anksiyete ölçeği değerleri ile GISD-B toplam skoru değerleri ters yönlü zayıf kuvvette korelasyon göstermektedir (Tablo 8; p=0,021; r=-0,257). Anksiyete ölçeği değerleri arttıkça GISD-B ölçeği değerleri azalmakta, azaldıkça artmaktadır. Bu test sonuçlarına göre anksiyete arttıkça bilişsel işlevler azalmakta, azaldıkça artmaktadır. Anksiyete ölçeği değerleri ile Stroop testi enterferans ve hız faktörü parametreleri arasındaki ilişki analiz edildiğinde hız faktörü ile ilişki saptanmazken enterferans ile aynı yönlü zayıf kuvvette ilişki belirlenmiştir (Tablo 8; sırasıyla p ve r değerleri p=0,146; r=0,163 ve p=0,041; r=0,227). Anksiyete ölçeği değerleri arttıkça Stroop enterferans değerleri artmakta, azaldıkça azalmaktadır. Anksiyete ölçeği değerleri ile bilişsel testlerden işaretleme testi (IT) ölçeği alt parametre değerleri arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 8; p>0,05).

Pittsburg uyku ölçeği sonuçları ile Beck anksiyete ölçeği sonuçları haricindeki tüm ölçek sonuçlarının korelasyon analizinde herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir (Tablo 8; $p>0,05$).

Tablo 8. Uyku testi ile anksiyete ölçeğinin diğer ölçek genel değerlendirmeleri arasındaki ilişkiler

	Beck Anksiyete ölçeği		Pittsburg Uyku ölçeği	
	R	p^*	r	p^*
Beck anksiyete ölçeği	1,000	Yapılamadı	0,423	<0,001
Pittsburg uyku ölçeği	0,423	<0,001	1,000	yapılamadı
GISD toplam	-0,257	0,021	0,037	0,740
Stroop enterferans	0,227	0,041	0,049	0,666
Stroop hız faktörü	0,163	0,146	-0,098	0,386
IT Toplam hata	0,085	0,451	-0,018	0,874
IT Toplam tarama süresi	0,238	0,032	-0,053	0,636

*Normal dağılıma sahip olan iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Pearson”; en az bir verinin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesi durumunda “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Biyokimyasal Veriler

Çalışmamızda bakılan nörosteroid seviyeleri ve biyobelirteç seviyeleri hasta ve kontrol grupları açısından karşılaştırılmış ve bu analiz sonuçlarına ait veriler Tablo 9’da özetlenmiştir. Allopregnanolon düzeyi bipolar bozukluk tanılı hastalarda $50,37\pm 40,88$ ortalamasıyla kontrol grubunun $68,19\pm 45,33$ şeklindeki ortalamasına göre daha düşük saptanmıştır (Tablo 9; $p=0,011$). Aynı şekilde progesteron düzeyi de bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşüktür (Tablo 9; $p=0,027$). Serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında ise hasta bireyler ve sağlıklı kontroller arasında benzer olduğu görülmüştür

(Tablo 9; p=0.061). Hasta grubunun BDNF düzeyi ortalaması 14,60±5,55 iken kontrol grubunun BDNF düzeyi ortalaması 13.89±3.85 belirlenmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının belirteçler ve hormon seviyeleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Hasta grubu (n=41)		Kontrol grubu (n=40)		İstatistik sel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Allopregnanolon	50,37±40,88	37,19 [24,63]	68,19±45,33	52,43 [56,95]	Z=-2,551 p=0,011
Progesteron	0,172±0,084	0,172 [0,12]	0,244±0,148	0,200 [0,12]	Z=-2,215 p=0,027
BDNF	14,60±5,55	15,99 [6,59]	13.89±3.85	14.57 [5,25]	t=-0.92 p=0.061

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun sayısal değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda serumda ölçülen allopregnanolon düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hem hasta grubunda hem kontrol grubunda hem de tüm örnekleme yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 10; p>0,05). Tüm örneklem için serum allopregnanolon düzeyi ile BDNF düzeyi arasında korelasyon yoktur.

Tablo 10. Allopregnanolon düzeyi ile BDNF düzeyi ilişkisi

Değişken	Örneklem	Allopregnanolon	
		r	p*
BDNF	Bipolar bozukluk grubunda	-0,085	0,599
	Kontrol grubunda	0,266	0,097
	Tüm örnekleme	-0,054	0,631

*En az bir değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Çalışmamızda progesteron düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye hem hasta grubunda hem kontrol grubunda hem de tüm örnekleme bakılmıştır. İstatistiksel anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 11; $p>0,05$). Tüm örnekleme için serum progesteron düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasında korelasyon yoktur.

Tablo 11. Progesteron düzeyi ile BDNF düzeyi ilişkisi

Değişken	Örneklem	Progesteron	
		r	p^*
BDNF	Bipolar bozukluk grubunda	-0,105	0,512
	Kontrol grubunda	0,252	0,117
	Tüm örnekleme	-0,098	0,386

*En az bir değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen serum hormon ve belirteç düzeyleri ile hastaların toplam hastalık süreleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Toplam hastalık süresi ile serum allopregnanolon düzeyi değerleri arasında ters yönlü zayıf kuvvette korelasyon belirlenmiştir (Tablo 12; $p=0,012$; $r=-0,389$). Toplam hastalık süresi arttıkça allopregnanolon düzeyi azalmakta azaldıkça artmaktadır. Toplam hastalık süresi ile serum BDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 12; $p=0,064$; $r=0,033$).

Tablo 12. Toplam hastalık süresi ile hastalık başlangıç yaşının ölçülen hormon ve belirteç düzeyleri ile ilişkisi

	Toplam hastalık süresi	
	r	p^*
Allopregnanolon	-0,389	0,012
Progesteron	0,030	0,855
BDNF	0,033	0,064

*Normal dağılıma sahip olan iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Pearson”; en az bir verinin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesi durumunda “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Nörobilişsel Testlerin, Anksiyete Şiddeti ve Uyku Kalitesinin, Serum Allopregnanolon Düzeyi ile Karşılaştırılması

Çalışmamızda allopregnanolon düzeyi ve bilişsel düzey testlerinden Stroop testi parametreleri arasındaki ilişkiler incelenmiş olup ilgili veriler Tablo 13'te gösterilmiştir. Kelime okuma doğru ve yanlış sayıları tüm örneklem için aynı olduğundan istatistiksel inceleme yapılamamıştır. Kelime rengi söyleme toplam süresi için allopregnanolon düzeyi ile ters yönlü zayıf korelasyon belirlenmiştir (Tablo 13; $p=0,029$; $r=-0,243$). Allopregnanolon düzeyi arttıkça tüm örneklem için kelime rengi söyleme toplam süresi azalmaktadır. Ek olarak enterferans ile allopregnanolon düzeyi arasında ters yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (Tablo 13; $p=0,05$; $r=-0,219$). Tüm örneklem için allopregnanolon düzeyi arttıkça Stroop enterferansı azalmaktadır.

Tablo 13. Tüm örneklemde allopregnanolon düzeyi ile stroop testi arasındaki ilişki

Ölçek alt bölümü	Alt parametre	Allopregnanolon	
		r	p^*
Kelime okuma	Doğru sayısı	-	Yapılamadı
	Yanlış sayısı	-	Yapılamadı
	Spontan düzeltme	-0,066	0,557
	Süresi	-0,195	0,081
Kelime rengi söyleme	Doğru sayısı	0,116	0,304
	Yanlış sayısı	-0,116	0,304
	Spontan düzeltme	-0,164	0,144
	Süresi	-0,243	0,029
Kutu rengi söyleme	Doğru sayısı	0,182	0,104
	Yanlış sayısı	-0,186	0,096
	Spontan düzeltme	-0,103	0,358
	Süresi	-0,186	0,096
Enterferans		-0,219	0,050
Hız faktörü süre (sn)		-0,163	0,145

*En az bir değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Çalışmamızda allopregnanolon düzeyi ile bilişsel testlerden Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B formu (GİSD-B) puanları arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. GİSD-B toplam puanı da dahil olmak üzere işitsel sözel alt parametre puanı haricinde tüm parametreler için allopregnanolon düzeyi ile aynı yönlü zayıf korelasyon belirlenmiştir (Tablo 14). Tüm parametrelere ait *p* ve *r* değerleri Tablo 14’te özetlenmiştir. İşitsel sözel alt parametre haricinde tüm değişkenler serum allopregnanolon düzeyi arttıkça artmakta azaldıkça azalmaktadır.

Tablo 14. Tüm örnekleme allopregnanolon düzeyi ile GİSD-B testi arasındaki ilişki

Ölçek	Alt parametre	Allopregnanolon	
		<i>r</i>	<i>p</i> *
Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B)	İşitsel Sözel	0,200	0,074
	Görsel Sözel	0,314	0,004
	İşitsel Yazılı	0,366	0,001
	Görsel Yazılı	0,307	0,005
	İşitsel Uyarım	0,310	0,005
	Görsel Uyarım	0,319	0,004
	Sözel Anlatım	0,278	0,012
	Yazılı Anlatım	0,353	0,001
	Duyu İçi Kaynaşım	0,293	0,008
	Duyular arası Kaynaşım	0,334	0,002
Toplam GİSD puanı	0,312	0,005	

*En az bir değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Çalışmada allopregnanolon düzeyi ile bilişsel testlerden işaretleme testi (İT) parametreleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Düzenli harf ve şekil bölümü için herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir (Tablo 15; $p > 0,05$). Düzensiz harf ve şekil bölümünden ise hedef sayısı, toplam hata, harf süre ve şekil süre alt parametreleri için korelasyon belirlenmiştir (Tablo 15; sırasıyla *p* değerleri 0,039; 0,039; 0,041; 0,016). Tüm bu ilişkiler zayıf kuvvettedir ve sadece hedef sayısı parametresi için aynı yönlü iken diğerleri için ters yönlüdür. Toplam bölümü alt parametrelerinde hedef sayısı, atlanan hedef sayısı ve tarama

süresi için korelasyon belirlenmiştir (Tablo 15; sırasıyla p değerleri 0,045; 0,045; 0,033). Bu ilişkiler için de zayıf kuvvet söz konusudur. Hedef sayısı parametresi için aynı yönlü ilişki mevcut iken diğerlerinde ters yönlü ilişki vardır. Allopregnanolon düzeyi arttıkça tarama süresi azalmaktadır.

Tablo 15. Tüm örnekleme allopregnanolon düzeyi ile İT testi arasındaki ilişki

Ölçek alt bölümü	Alt parametre	Allopregnanolon	
		R	p*
Düzensiz Harf ve Şekil Bölümü	Hedef Sayısı	0,117	0,300
	Toplam Hata	-0,118	0,294
	Harf Süre (sn)	-0,194	0,083
	Şekil Hedef Sayısı	0,189	0,090
	Şekil Toplam Hata	-0,168	0,133
	Şekil Süre (sn)	-0,177	0,113
Düzensiz Harf ve Şekil Bölümü	Hedef Sayısı	0,229	0,039
	Toplam Hata	-0,229	0,039
	Harf Süre (sn)	-0,228	0,041
	Şekil Hedef Sayısı	0,124	0,270
	Şekil Toplam Hata	-0,080	0,477
	Şekil Süre (sn)	-0,267	0,016
Toplam Bölümü	Hedef Sayısı	0,223	0,045
	Atlanan Hedef Sayısı	-0,223	0,045
	Yanlış İşaretlenen Hedef Sayısı	0,160	0,154
	Toplam Hata	-0,215	0,054
	Tarama Süresi (sn)	-0,237	0,033

*En az bir değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Çalışmamızda tüm örneklem, hasta grubu ve kontrol grubu için allopregnanolon düzeyi ile anksiyete ve uyku ölçekleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Tüm gruplar ve

örneklem için yapılan analizlerde herhangi bir korelasyon olmadığı belirlenmiştir (Tablo 16; $p>0,05$).

Tablo 16. Allopregnanolon düzeyi ile uyku ve anksiyete ölçekleri arasındaki ilişki

Değişken	Örneklem	Allopregnanolon	
		R	p^*
Beck anksiyete ölçeği	Bipolar bozukluk grubunda	0,094	0,559
	Kontrol grubunda	0,138	0,397
	Tüm örneklemde	-0,046	0,685
Pittsburg uyku ölçeği	Bipolar bozukluk grubunda	-0,120	0,456
	Kontrol grubunda	0,064	0,694
	Tüm örneklemde	-0,085	0,453

*En az bir değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, bipolar bozukluk tanılı ötimik dönemdeki 41 erkek hasta ile yaş, beden kitle indeksi (BKI) ve sigara, alkol kullanımı yönünden eşleştirilmiş 40 erkek sağlıklı kontrol grubunun serum allopregnanolon, progesteron, BDNF düzeyleri ölçümü, ilgili ölçeklerle kaygı düzeyi, uyku kalitesi ve nörobilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi yapılmıştır. Her iki grubun istatistiksel analiz yoluyla sosyodemografik özellikleri, kaygı şiddeti ve uyku kalitesi ve serum BDNF düzeyleri, allopregnanolon, progesteron düzeyleri karşılaştırılmış; serum allopregnanolon ve progesteron düzeylerinin sosyodemografik verilerle, kaygı şiddeti, uyku kalitesi, nörobilişsel test sonuçları ve serum BDNF düzeyi ile ilişkisi incelenmiştir.

Sosyodemografik Ve Klinik Verilerin İncelemesi

Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol gruplarının diğer sosyodemografik verileri karşılaştırıldığında medeni durumları, BKI, sigara ve alkol kullanımı, madde kullanım durumları ve eşlik eden ek hastalık yönünden benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hasta grubumuzun yaş ortalaması $36,07\pm 8,93$ yıl, sağlıklı kontrol grubumuzun yaş ortalaması $35,43\pm 6,13$ yıl olarak görülmüş olup, aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İleri yaşlarda yaşa bağlı bilişsel fonksiyonların bozulması, nörotrofin ve nörosteroid düzeylerinin değişmesi gibi karıştırıcı faktörler olduğu göz önüne alındığında hastalarımızın yaş ortalaması daha nesnel bir değerlendirme yapmak için ideal bir aralıktadır.

Tüm katılımcılarımızın en az 8 yıl olan eğitim süresi nörobilişsel testleri yapabilmek için yeterli bulunmakla birlikte; kontrol grubunun eğitim seviyesi daha yüksek olarak

saptanmıştır. Bipolar bozukluğun ataklara seyreden doğasının ve bilişsel bozukluğunun akademik ve mesleki alanlarda azalmaya neden olduğu göz önüne alındığında hasta grubunun akademik kayıplar yaşaması muhtemeldir (247).

Grupların ek anksiyete bozukluğu ve uyku bozukluğu karşılaştırıldığında hasta grubunda anksiyete ve uyku bozukluğu bulunma oranları belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bipolar bozukluğun yaygın bir komorbiditesi olan anksiyete bozukluğu ve uyku bozukluğu, ataklar haricindeki ötimik dönemlerde de devam edebilmektedir (247,248). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veriler literatür ile uyumludur.

Ailede ek psikiyatrik öyküsü yönünden karşılaştırıldığında BPB'li hastaların istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla oranda ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün olduğu görülmüştür. Bipolar bozukluk için şu an için bildiğimiz en güçlü ve en tutarlı risk faktörü, akrabalık derecesi ile büyüklüğü artan, ailede duygudurum bozukluğu öyküsüne sahip olmaktır. Bipolar bozukluğun aile öyküsü ile olan kuvvetli korelasyonu göz önüne alındığında bulgularımız genel literatür ile aynı yöndedir (249).

Katılımcıların Nörobilişsel Test, Anksiyete ve Uyku Ölçeklerinin Verilerinin İncelenmesi

Çalışmamızda bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna Stroop Testi TBAG formu, GİSD-B ve işaretleme testi uygulanarak, her iki grubun nörobilişsel işlevleri değerlendirilmiş, gruplar arasında nörobilişsel test puanları açısından karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca her iki grubun uyku kalitesi ve anksiyete şiddeti ilgili ölçeklerle değerlendirilip, gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Stroop testinin alt bölümleri incelendiğinde; kelime okuma süresi, kelime rengi söyleme spontan düzeltme, kelime rengi söyleme süresi, kutu rengi söyleme, spontan düzeltme ve kutu rengi söyleme süresinin bipolar hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Diğer alt parametrelerle aynı şekilde bipolar bozukluk hasta grubunda kontrol grubuna göre enterferans ve hız faktörü süre ortalama skorları da anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmada anlamlı görülen tüm parametrelerde hasta grubunun test skorları daha kötü olarak değerlendirildi. Literatür incelendiğinde; Kravariti ve ark. (250)'nin yaptığı BPB'li ikiz hastaların ve sağlıklı kontrollerin stroop testi skorlarını inceleyen bir çalışmada hasta grubunun stroop testinde daha kötü bir performans sergilediği

görülmüştür. Çalışmamızda GİSD-B'nin hem tüm alt test puanlarının hem de toplam puanının hasta grubunda anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu sonucu elde edilmiştir. İşaretleme testinin alttestlerinin çoğu parametresinde ve toplam test skorlarında Bipolar hasta grubunun daha kötü bir performans sergilediği görülmüştür. Literatür incelendiğinde klinik olarak stabil bipolar hastaların bilişsel işlevlerini benzer testlerle değerlendiren çalışmalarda bipolar hastaların test skorlarının daha kötü olduğu görülmüştür (251,252).

Çalışmamızda yaptığımız testlerle hastaların prefrontal korteks ve hipokampus işlevlerinden olan yürütme işlevi, dikkat, hafıza, sözel öğrenme ve bellek gibi çeşitli nörobilişsel alanlarını değerlendirdik. Genel olarak bipolar hastaların testlerin çoğu alt parametresinde daha kötü bir nörobilişsel performans gösterdiğini saptadık. Çalışmamızın sonuçları; bipolar bozukluğun ötimik döneminde devam eden bilişsel bozulmayı gösteren literatür yayınları ile uyumludur.

Çalışmamızda yer alan kontrol ve hasta gruplarının anksiyete şiddeti ve uyku kalitesi incelendiğinde; bipolar bozukluk hasta grubunun anksiyete şiddetinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmekle birlikte, uyku kalitesinin karşılaştırılmasında hasta grubunun ortalaması kontrol grubuna göre yüksek olsa da anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak sonuçlar incelendiğinde BPB'li hastaların uyku kaliteleri kötü olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun BPB'nin önemli bir kalıntı belirtisi olan anksiyetenin şiddetinin yüksek olması literatürle aynı doğrultudadır. Keskin ve ark. (11)'nin 2018 yılında yaptığı bir çalışmada bipolar bozukluğun ötimik evresinde de uyku kalitesinin bozulduğu görülmüştür. Çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunun kötü uyku kalitesine sahip olduğunu gördük. Hasta ve kontrol grupları arasında belirgin bir fark olmamasında örneklem büyüklüğünün yetersiz olması, uyku bozuklukları ve kullanılan ilaçların etkileri, sirkadiyen tercih farklılıkları, sigara ve kafein tüketimi gibi karıştırıcı etkenler muhtemel nedenler olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda tüm örnekleme uygulanmış olan Beck anksiyete ölçeği ve Pittsburgh uyku kalitesi indeksi sonuçlarının; hem kendilerinin arasında; hem de nörobilişsel değerlendirme ölçek sonuçları ile korelasyon analizi yapılmıştır. Anksiyete ölçeği puanları ile uyku kalitesi indeksinin puanları aynı yönde anlamlı korelasyon göstermiştir. Literatür incelendiğinde anksiyete bozukluğu ile uyku kalitesindeki azalmasının yüksek oranda ilişkili olduğu bilinmektedir (253). Özellikle uyku bozukluğu ve anksiyetenin çift yönlü birbirini

artırıcı olumsuz etkisi göz önüne alındığında sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Anksiyete ölçek puanları ile GISD-B toplam skoru arasında ters yönlü zayıf kuvvette, Stroop testi enterferans aynı yönlü zayıf kuvvette ilişki olduğu görülmüştür. Anksiyete şiddeti arttıkça nörobilişsel test performansları kötüleşmektedir. Literatür incelendiğinde; Reinholdt-Dunne ve ark. (248)'nın yaptığı bir çalışmada ötimik dönemde rezidüel anksiyete belirtileri olan BPB'li hastaların düşük dikkat kontrolü ve daha fazla bilişsel bozukluklarının olduğunu ifade etmiştir. Çalışmamızın kendi ölçekleri arasında korele ve güncel literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Biyokimyasal Verilerin Değerlendirmesi

Çalışmamızda allopregnanolon ve progesteron düzeyleri bipolar bozukluk tanılı bireylerde kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca toplam hastalık süresi ile serum allopregnanolon düzeyi değerleri arasında ters yönlü ilişki olduğu görülmüştür. Hastalık süresi arttıkça serum allopregnanolon düzeyleri azalmaktadır.

Literatüre incelendiğinde; ötimik dönemde olan BPB'li kadın hastaların serum allopregnanolon ve progesteron inceleyen bir çalışma bulunmaktadır. Hardoy ve ark. (169) yaptığı bu çalışmada 3 aydır remisyonda olan 17 BPB'li, 14 majör depresif bozukluk (MDB) tanılı ve 16 sağlıklı kontrol katılımcı olmak üzere üç farklı grubun luteal fazda serum allopregnanolon, progesteron ve kortizol düzeyleri ölçülmüş. Çalışma sonucunda; remisyondaki BPB'li ve MDB'li kadınların premenstrüel fazda daha yüksek plazma progesteron ve allopregnanolon seviyeleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu iki steroidin düzeyi BPB'li hastalarda MDB'li hastalara göre daha yüksek görülmüştür. Bu sonuçlar çalışmamız ile tersi bulgular göstermektedir. Yaptığımız çalışmanın sadece erkeklerden oluşması, adet döngüsündeki dalgalanmaların olmaması ve örneklem büyüklüğümüzün daha fazla olması bu farklılığı kısmen açıklamaktadır.

Akut ve kronik strese yanıtın düzenlenmesinde, nöroaktif steroidlerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Akut stres sırasında allopregnanolon seviyelerindeki artış, HPA ekseninin normalleştirilmesini sağlamaktadır. Ancak anksiyete ve depresif bozukluk gibi kronik stres yaratan durumlarda allopregnanolonun azalmış seviyeleri görülmektedir (254,255). Bipolar bozukluğun seyri boyunca devam eden kronik stresin varlığı göz önüne alındığında çalışmamızda uzamış hastalık süreleriyle allopregnanolon düzeylerinin korele olarak azalmış olduğu hipotezi ortaya atılabilir.

Allopregnanolonun duygudurum bozukluklarındaki rolü sadece GABAerjik mekanizmaları içermeyebilir, aynı zamanda muhtemelen nörojenez, miyelinasyon, nöroproteksiyon ve HPA eksen fonksiyonu üzerindeki düzenleyici etkileri de içerir. Allopregnanolonun ayrıca hücrelerdeki oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (256,257). Allopregnanolonun GABAerjik yollar üzerinden, hipotalamustaki paraventriküler çekirdekteki kortikotropin hormon salgılayan nöronları seviyesinde HPA eksenini kontrol ettiği iyi bilinmektedir (258).

Bipolar bozukluk patofizyolojisinde HPA ekseninin önemli bir rol aldığı, bu eksendeki bozulmaların ötimik dönemlerde de devam ettiği bilinmektedir. Allopregnanolon ve progesteron gibi nörosteroidlerin HPA eksenini üzerindeki etkileri, nöroprotektif etkilerinin olduğu, oksidatif strese karşı koruyucu etkileri göz önüne alındığında çalışmamızda hasta grubunda bu nörosteroidlerin düzeylerinin düşmesi anlamlı bir sonuç olarak görülmektedir. Çalışmamızda uzamış hastalık süresiyle azalmış allopregnanolon seviyelerinin görülmesi de bu sonucu destekleyici önemli ve dikkate değer bir veridir. Ayrıca bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçlar ile progesteron ve allopregnanolon düzeylerini artırması; çalışmamızda bu nörosteroidlerin düzeylerinin azalmış olarak görülmesini destekleyici bir başka açıklama olacaktır (208,209).

Çalışılan BDNF düzeyleri incelendiğinde ötimik dönemde olan BPB tanılı hasta grubuyla kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Serum BDNF düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki ilişki incelendiğinde toplam hastalık süresi arttıkça serum BDNF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

BDNF kan-beyin bariyerinden serbestçe geçtiği için serum ve plazmadaki BDNF düzeyleri santral sinir sistemindeki BDNF düzeyleri ile yüksek oranda ilişkilidir. Literatür incelendiğinde bipolar bozukluk ile BDNF arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte bipolar bozukluğun ötimik dönemdeki BDNF seviyelerini inceleyen çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. BPB'deki periferik BDNF düzeyleriyle ilgili tutarsız bulgular, heterojen hasta popülasyonlarından veya istatistiksel gücü olmayan küçük örneklem büyüklüklerinden kaynaklanabilir.

Bipolar bozuklukta periferik BDNF düzeylerini inceleyen 52 çalışmanın meta-analizinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, periferik BDNF düzeylerinin manik ve depresif epizodlarda azaldığı, ötimide ise serum BDNF seviyeleri önemli ölçüde değişmediği sonucu elde edilmiştir. Ek olarak hastalık süresinin serum BDNF seviyeleri üzerinde anlamlı

bir etkisinin olmadığı görülmüştür (259). Çalışmamızın bulguları bu sonuçlar ile literatürle uyumludur.

Bipolar bozukluk ile BDNF düzeylerini inceleyen bir başka meta-analiz çalışması sonucunda duygudurum dönemleri arasında periferik BDNF düzeylerinin değişmediği görülmüştür (260). Çalışmamızın bulguları bu yönü ile literatür ile uyumludur.

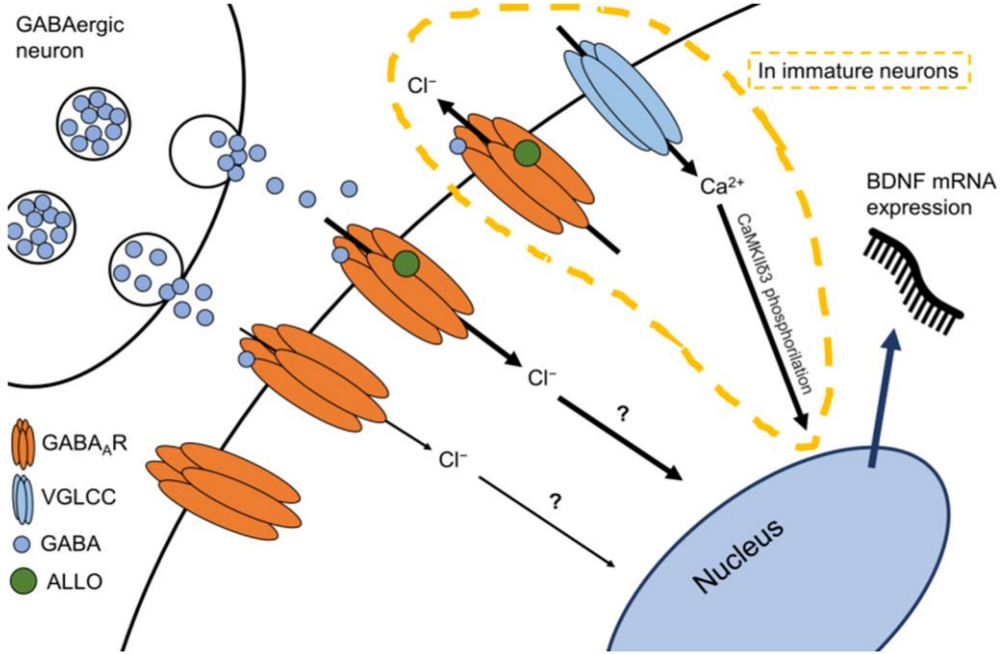
Çalışmamızda progesteron düzeyleri ile serum BDNF seviyeleri arasında hem hasta grubunda hem kontrol grubunda hem de tüm örnekleme istatistiksel anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde progesteron düzeyleri ile BDNF düzeylerini inceleyen çalışmalar genelde hayvan çalışmaları ve in-vitro deneyler ile sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında ekzojen progesteron uygulamasının BDNF mRNA'sını upregüle edip, BDNF düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (261).

Progesteronun nöroprotektif etkilerinin olduğu, bu etkilerini muhtemel olarak BDNF üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. Progesteronun nöroprotektif etkilerini araştıran in-vitro çalışmalarda progesteronun serebral kortekste hem BDNF protein hem de mRNA seviyelerinde bir artışa neden olduğu görülmüştür (262). Progesteron, klasik progesteron reseptörünün aracılık ettiği bir etki olan BDNF'nin (mRNA ve protein) yalnızca hücre içi içeriğini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda bir membran progesteron reseptörünün aktivasyonu yoluyla BDNF'nin salınmasını artırabildiği görülmüştür (263). BDNF'in insan beyinde daha karmaşık mekanizmalarının olması ve çalışmamızın sadece erkek hastalarla yapılması BDNF düzeyleri ile progesteron düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon görülmemesinin nedenlerinden olabilir. Cinsiyet hormonları ve bilişsel işlev arasındaki karmaşık ve belirsiz ilişkiyi açıklamak için daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda allopregnanolon düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasındaki hem hasta grubunda hem kontrol grubunda hem de tüm örnekleme korelasyon görülmemiştir.

Güncel literatürde serum allopregnanolon ve BDNF düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çeşitli hayvan ve in-vivo çalışmalarında allopregnanolon ve BDNF arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Birçok in vivo çalışma, allopregnanolonun beyinde BDNF ekspresyonunu düzenleyebileceği hipotezini işaret etmektedir. Erkek farelerde yapılan bir çalışmada sosyal izolasyonla hipokampusta azalan BDNF ve allopregnanolon düzeyi; antidepresan veya allopregnanolon tedavisi ile artarak normal seviyelere gelmiştir (181). Mekanizması net olmamakla birlikte muhtemel olarak

allopregnanolonun GABA-A reseptörü aracılığıyla BDNF mRNA ekspresyonunu artırdığı düşünülmektedir (264). (Şekil 2)



Şekil 2: Allopregnanolon ve BDNF arasındaki varsayılan fonksiyonel bağlantının şematik gösterimi. (175) ALLO: Allopregnanolon, VGLCC: voltaj kapılı L tipi Ca²⁺ kanalı, CaMKIIδ₃: kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II δ₃ alt birimi

Çalışmamızda kadın hastaların bulunmaması progesteron ve allopregnanolon ile BDNF arasında korelasyon görülmemesinde muhtemel bir etken olabilir. Özellikle nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde cinsiyet farklılıklarının önemli bir rol üstlendiği göz önüne alındığında kadın hastalar ile farklı sonuçlar görülebilir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün yeterli olmayışı, muhtemel olarak rol alan farklı mekanizmaların var olması diğer nedenler olarak ele alınabilir. Çalışmamızda bakılan nörosteroidler ile BDNF arasında bağlantı görülmemekle birlikte BDNF ekspresyonu ile allopregnanolon biyosentezi arasındaki bağlantının gelecekte daha fazla açıklığa kavuşturulması gereken değerli bir konu olduğunu düşünmekteyiz.

Nörobilişsel Testlerin Serum Allopregnanolon Düzeyi İle İlişkisi

Çalışmamızda tüm örneklemde allopregnanolon düzeyi Stroop testinin kelime rengi söyleme toplam süresi ve stroop enterferansı arasında ters yönlü zayıf korelasyon korelasyon görülmüştür. Allopregnanolon düzeyi azaldıkça stroop testinin performansı düşmektedir. Allopregnanolon düzeyinin GİSD-B testi skorları ile ilişkisi incelendiğinde; işitsel sözel

performans haricindeki tüm alt testlerinde serum allopregnanolon düzeyi ile aynı yönlü korelasyon saptanmıştır. Stroop testine benzer şekilde serum allopregnanolon düzeyi düştükçe testin sonuçları kötüleşmektedir. Son olarak allopregnanolon düzeyinin işaretleme testi (IT) ile olan ilişkisi incelendiğinde; düzensiz harf ve şekil bölümü ile toplam puan parametreleri ile zayıf yönlü korelasyonun olduğu görülmüştür. İlişki bulunan tüm parametrelerde allopregnanolon düzeyi azaldıkça, test performansı düşmektedir. Çalışmamızda bakılan her üç nörobilişsel testin çoğu alt testinde allopregnanolon düzeyinin azalması ile test performansının düştüğünü gözlemledik.

Literatüre bakıldığında insanlarda serum allopregnanolon düzeyi ile nörobilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bernardi ve ark. (265)'leri vasküler ve Alzheimer demanslı hastaların daha düşük serum allopregnanolon düzeyi olduğunu bulmuştur. Bir başka çalışmada hafif-orta demanslı bireylerde düşük allopregnanolon düzeylerinin olduğu, allopregnanolonun demansta bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (266). Özellikle Alzheimer hastalığı gibi nörobilişsel bozulmanın model olduğu hastalıklarda allopregnanolon uygulamasının etkinliği gösterilmiştir. Irwin ve ark.(267)'nin yaptığı Alzheimer hastalığı için allopregnanolonun etkinliğini gösteren prelinik bir araştırmada hayvan modellerinde allopregnanolon uygulamasının hipokampal nörojenezi artırdığı görülmüştür.

Alzheimer tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin prefrontal korteks (PFK) doku örneklerinin allopregnanolon düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada PFK'deki allopregnanolon seviyelerinin Alzheimer tanılı hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların örneklem büyüklüğü nispeten küçük olsa da çalışmamızda allopregnanolon düzeylerinin prefrontal korteks ve hipokampus işlev bozukluğunu gösteren nörobilişsel test performansı ile korele olması bu yönden literatür ile uyumludur. Çalışmamızda ayrıca bipolar hastaların kontrollere göre daha düşük allopregnanolon düzeylerinin olması ve hastalık süresi arttıkça allopregnanolon düzeylerinin azalması bipolar bozukluktaki bilişsel bozulmada allopregnanolon azalmasının etkili olabileceğine dair ön bir hipotez olabilir. Hipotezimizi destekleyecek literatürde yeterince veri henüz bulunmamakla birlikte bulgularımızın anlaşılması güç mekanizmaların rol aldığı bipolar bozukluğun bilişsel bozulmasını aydınlatmaya yönelik yeni bir bakış açısı sağlayacağını ümit etmekteyiz. Allopregnanolon analogları güncel olarak epilepsi ve PPD'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemirgen modellerinde allopregnanolonun nöroprotektif ve nörotrofik özelliklerinin gösterilmesi, yakın

gelecekte diğer psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda yeni terapötik seçenekler olarak allopregnanolon veya sentetik analoglarına olan yönelimini artıracaktır (268).

Anksiyete Düzeyi ve Uyku Kalitesinin Serum Allopregnanolon Düzeyi İle İlişkisi

Çalışmamızda tüm örneklem, hasta grubu ve kontrol grubu için allopregnanolon düzeyi ile anksiyete (BAÖ) ve uyku (PUKİ) ölçekleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmemiştir.

Hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalar, allopregnanolonun anksiyete ve panik bozukluğu gibi stresle ilişkili bozuklukları üzerindeki çeşitli etkilerini kanıtlamaktadır. Bipolar bozukluğun anksiyete belirtilerinin nörosteroidler ile olan ilişkisini inceleyen güncel bir çalışma olmamakla birlikte; yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi veya karışık anksiyeteli depresif bozukluk tanılı hastalarda yapılan ilk çalışmalarda allopregnanolon konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir (269–271). Yapılan çalışmaların az sayıda hasta ile yapılması, cinsiyet farklılıklarının bulunması gibi faktörler anlamlı bir sonuç elde edilememesinde bir etken olarak ele alınabilir. Strohle ve ark. tarafından panik bozukluk tanısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada serum allopregnanolon düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (272). Bu bulguyla uyumlu olarak olarak panik bozukluk tanılı kadınlar yapılan bir başka çalışmada, allopregnanolonun plazma konsantrasyonlarının, menstrüel siklusun hem foliküler hem de premenstrüel fazı sırasında yükseldiği görülmüştür (273). Bu nedenle allopregnanolonun spontan panik atakların oluşumuna karşı endojen düzenleyici olarak rol aldığı hipotezi öne atılmıştır (274). Çalışmamızın sadece erkek katılımcılardan oluşması, örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması belirgin bir fark bulunmamasında etken olabilir. Anksiyete belirtileri ile allopregnanolon arasındaki karmaşık ilişkinin anlaşılabilmesi için daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla güncel literatürde serum allopregnanolon düzeylerinin insanlarda uyku bozukluğu ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Allopregnanolonun uyku bozukluğu ile ilişkisini gösteren çalışmalar genel olarak hayvan çalışmalarından oluşmaktadır (204). Allopregnanolonun GABA-A reseptörlerinin güçlü endojen pozitif modülatörü olduğu göz önüne alındığında; hipnotik ve yatıştırıcı etkileri ortaya çıkarması beklenen bir bulgudur. Sıçanlarda allopregnanolon uygulamasının uyku üzerinde benzodiazepin benzeri etkiler oluşturduğunun görülmesiyle bu alanda yapılan çalışmalar günümüze kadar artarak devam etmiştir (204). Literatürdeki güncel kanıtlar

allopregnanolonun; uyku dalma eğilimi, REM dışı uykuda geçirilen süre ve EEG aktivitesi olmak üzere uykunun üç parametresinde ağırlıklı olarak rol aldığına işaret etmektedir (204,205). Olivier ve ark.'nın sıçanlarla yaptığı bir çalışmada beynin belli bölgelerinde (Hipotalamus, ventral striatum) allopregnanolon düzeylerinin azalmasının bozulmuş sirkadiyen ritime neden olduğu; buna bağlı olarak bellek bozukluğuyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (275). Allopregnanolonun uyku üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılmış hayvan çalışmalarında bulunmakla birlikte kesin bir kanıya varmak henüz mümkün görünmemektedir.

Çalışmamızda serum allopregnanolon düzeyi ile uyku kalitesi arasında belirgin bir ilişki görülmemesinde katılımcıların sirkadiyen ritm bozukluklarını ve diğer uykuyu kalitesini bozabilecek etmenlerin (uyku apnesi, hipnotik ilaç kullanımı) ayrıntılı olarak göz önüne alınmaması, uykunun bütüncül değerlendirilmesi için bir ölçeğin (PUKİ) yeterli olmayışı öne sürülebilecek etkenlerdir. Bipolar hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların uyku üzerindeki etkileri göz önüne alındığında çalışmamızda anlamlı bir sonuç görülmemesinde etkili muhtemel bir diğer faktördür. Çalışmamızdan allopregnanolonun insan beyninde uykuyu düzenleyici aktivitesinin yalın bir yaklaşımla ele alınamayacağı, henüz keşfedilmemiş başka nörokimyasal yollar ile etkilerinin olabileceği, bu yolların aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu çıkarımı yapılabilir.

Literatürde BPB'li hastaların allopregnanolon, progesteron düzeylerini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu nörosteroidlerin BPB'nin ötimik dönemindeki bilişsel bozulma, kalıntı anksiyete belirtileri ve uyku bozukluğu inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bipolar bozukluğun önemli bir terapötik hedefi olan kalıntı belirtilerin nörosteroid düzeyi ile olan ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması çalışmamızın en güçlü yönüdür. Literatürde serum allopregnanolonun düzeyinin BDNF ile ilişkisini işaret eden hayvan çalışmaları bulunsa da insanlarda bu iki önemli biyobelirtecin arasında ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması çalışmamızın diğer önemli bir güçlü yönüdür.

Bakılan nörosteroid (NS) düzeylerinin adet döngüsü ve menopozal dönemlerde değişkenlik göstermesi nedeniyle daha nesnel sonuçlar elde etmek için çalışmamıza kadın bireyler dahil edilmemiştir. Hastaların ötimik evrede standart koşullar altında serum örnekleri alınmıştır. Katılımcılar yaş, BKİ, sigara ve alkol kullanımı yönünden eşleştirilmiş olup, bakılan biyobelirteçler, nörobilişsel testlerin daha objektif değerlendirilmesi sağlanmıştır. Sağlıklı kontrollerin eğitim düzeyi daha yüksek olsa da tüm katılımcıların nörobilişsel testleri

kolaylıkla yapabilecek düzeyde en az 8 yıllık eğitimi bulunmaktadır. Çalışmamıza serum prolaktin düzeyini artırması nedeniyle NS düzeylerini etkileyen antipsikotikleri (Risperidon, Paliperidon, Amisülpirid, birinci kuşak antipsikotikler) kullanan hastalar ve NS düzeylerini etkileyebilecek steroid türevi ilaçları kullanan bireyler dahil edilmemiştir. Ayrıca BKI'si 18,5'in altında, 30 ve üstünde olan, bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek psikiyatrik, nörolojik ve diğer tıbbi hastalıkları olan, bilişsel fonksiyonları belirgin etkileyebilen ilaç (benzodiazepin, antikolinergik vb.) kullanan bireyler çalışmadan dışlanmıştır. Tüm bu karıştırıcı faktörlerin elimine edilmesi çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızın güç analizinin (BDNF parametresi verileriyle yapıldığında) %99 dolaylarında olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise; hasta ve sağlıklı kontrol grubunun örneklem sayısının kısmen az olması, çalışmamızda kadın hastaların olmayışı nedeniyle tüm popülasyona genellenemeyecek olması, bakılan biyobelirteçlerin düzeylerini etkileyebilecek enfeksiyon parametrelerinin ve diğer nörosteroidlerin ölçümlerinin yapılmaması, hastaların biyobelirteç düzeylerini etkileyebilecek olan sigara ve alkol kullanımı gibi karıştırıcı faktörlerin olması sayılabilir.

SONUÇLAR

- 1- Çalışmamıza, ötimik dönemde olan bipolar bozukluk tip 1-2 tanılı 41 erkek hasta ile yaş, BKİ ve sigara ve alkol kullanımı açısından eşleştirilmiş 40 erkek sağlıklı kontrol (birinci derece yakınlarında şizofreni veya bipolar bozukluk öyküsü olmayan) dahil edilmiştir. Hasta grubunun kontrollerden daha fazla uyku bozukluğu ve anksiyete bozukluğu eş tanısının olduğu, uyku kalitesi indeksi puanının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu, hastaların kötü bir uyku kalitesine sahip olduğu, anksiyete ölçek puanlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Her iki grubun nörobilişsel test skorları karşılaştırıldığında bipolar hastaların kontrollerden daha kötü bir bilişsel performansa sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızın veri sonuçları bipolar bozukluğun ötimik evresinde de bilişsel bozulmanın, anksiyete belirtilerinin ve uyku kalitesinde bozulmanın devam ettiğini göstermiş olup, bu yönü ile literatürü desteklemektedir.
- 2- Çalışmamız literatürde bipolar bozukluğun ötimik dönemindeki bilişsel bozulmayı, kaygı şiddetini, uyku kalitesinin serum allopregnanolon ve progesteron düzeyi ile olan ilişkisini inceleyen ilk araştırmadır. Çalışmamızda serum allopregnanolon ve progesteron düzeyleri bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre daha düşük seviyelerde gözlenmiştir. Ayrıca bipolar bozukluklu hastalarda hastalık süresi uzadıkça serum allopregnanolon düzeyleri azalmaktadır. Bu bulgu allopregnanolonun endojen bir duygudurum düzenleyici rolü olduğunu, azalmış

düzeylerinin duygudurum bozukluklarının kliniğinde önemli bir yer alabileceği hipotezini desteklemektedir. Henüz erken bir çıkarım olsa da ilerleyen çalışmalarla allopregnanolonun kendisinin veya analoglarının bipolar bozukluğun etyolojisinde ve tedavisinde araştırılmasının yeni seçenekler sunması muhtemeldir.

- 3- Çalışmamız serum progesteron ve allopregnanolon düzeyleri ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi de inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda bakılan NS düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.
- 4- Serum BDNF düzeylerinin hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar önceki yapılan meta-analizlerle uyumlu görülmüştür.
- 5- Çalışmamızda tüm katılımcıların serum allopregnanolon düzeylerinin nörobilişsel test performansı ile korele olduğu görülmüştür. Allopregnanolonun yüksek seviyelerinin daha iyi bilişsel test performansı sağladığı gözlenmiştir. Bu sonuçların üzerine az sayıda çalışma yapılmış olan duygudurum bozukluklarının bilişsel bozulmasının patofizyolojisini açıklamakta ilerdeki araştırmalar için yeni bir pencere olmasını ümit etmekteyiz.
- 6- Çalışmamızda allopregnanolon düzeyi ile anksiyete şiddeti ve uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmemiştir. Allopregnanolonun GABA-A reseptörü üzerinden benzodiazepin benzeri etkileri olduğu bilinmekle birlikte, çalışmamızda cinsiyet farklılıkları ve ölçeklerle tam bir değerlendirme yapmamış olmamız muhtemel etkenler olabilir. Anlamlı bir sonuç görülmemekle birlikte allopregnanolonun uyku ve anksiyete belirtileri üzerindeki etkilerinin araştırılmasının ileri araştırmalarda üzerine çalışılması gereken bir alan olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Bipolar bozukluk duygudurum atakları ile seyreden, ara dönemlerde de kalıcı semptomları olan kronik gidişli bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğun ötimik döneminde bilişsel bozulma, subsendromal anksiyete belirtileri, uyku bozukları gibi kalıntı belirtilerin olduğu bilinmektedir. Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde nörosteroidlerin rolünü anlamaya yönelik literatürde yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda bipolar bozukluğun kendisinin ve kalıntı belirtilerinin serum allopregnanolon, progesteron düzeyi ile olan ilişkisini ve serum allopregnanolon düzeyinin serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeyi ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza, bipolar bozukluk tanılı ötimik dönemdeki 41 erkek hasta ile yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ve sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş 40 erkek sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylere nöropsikiyatrik testler olan Stroop testi, Görsel işitsel sayı dizileri testi B formu, işaretleme testi ve Beck Anksiyete ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi uygulanmış olup, tüm katılımcılardan 5-7 ml periferik venöz kan alınmıştır. Tüm katılımcıların serum allopregnanolon, progesteron ve BDNF düzeylerinin ölçümü yapılmıştır.

Çalışmamızda serum progesteron, allopregnanolon düzeyleri bipolar hastalarda daha düşük görülmüş olup, uzamış hastalık süreleri ile allopregnanolon düzeyinin azaldığı görülmüştür. Tüm katılımcıların nörobilişsel test performanslarının allopregnanolon düzeylerindeki yükselme ile korele olarak daha iyi olduğu sonucu elde edilmiştir. Serum BDNF düzeylerinin gruplar arasında benzer olduğu, bipolar hastalarda hastalık süresiyle progesteron ve BDNF seviyelerinin arasında ilişki olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçları, allopregnanolonun bipolar bozukluğun etiyolojisinde endojen bir duygudurum düzenleyici olarak görev yaptığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca allopregnanolonun duygudurum bozukluklarının bilişsel bozulmasında önemli bir araştırma alanı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda allopregnanolon düzeyi ile uyku kalitesi, anksiyete belirtileri ve serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görmemiş olmamıza rağmen allopregnanolonun bu parametreler ile ilişkisinin ileri araştırmalar için değerli bir alan olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, Allopregnanolon, Progesteron, BDNF, Biliş, Uyku, Anksiyete

THE RELATIONSHIP OF SERUM PROGESTERONE AND ALLOPREGNANOLONE LEVELS WITH COGNITIVE FUNCTIONS, ANXIETY, SLEEP QUALITY AND SERUM BDNF LEVEL IN EUTHYMIC MALE BIPOLAR DISORDER PATIENTS

SUMMARY

Bipolar disorder is a chronic psychiatric disorder with mood episodes and persistent symptoms in the interepisodic periods. It is known that residual symptoms such as cognitive impairment, subsyndromal anxiety symptoms, and sleep disorders continue in the euthymic period of bipolar disorder. There are few studies in the literature to understand the role of neurosteroids in the pathophysiology of bipolar disorder. In our study, we aimed to examine the relationship of bipolar disorder itself and its residual symptoms with serum allopregnanolone and progesterone levels, and the relationship between serum allopregnanolone levels and serum Brain Induced Neurotrophic Factor (BDNF) levels.

Our study includes 41 euthymic male patients with bipolar disorder and age-, body mass index (BMI)- and smoking- matched 40 male healthy control subjects. Neuropsychiatric tests such as Stroop Test TBAG Form, Auditory Verbal Digit Span Test- Form B, Cancellation Test, Beck Anxiety Inventory, Pittsburgh Sleep Quality Index were applied to all individuals participating in the study and 5-7 ml of peripheral venous blood sample was taken from all participants. Serum allopregnanolone, progesterone and BDNF levels of all participants were measured.

In our study, serum progesterone, allopregnanolone levels were found to be lower in bipolar patients and it was observed that the serum allopregnanolon level was decreased with prolonged disease duration. It was concluded that the neurocognitive test performances of all participants were better in correlation with the increase in allopregnanolone levels. Serum BDNF level were similar between groups and the there was no relationship between the duration of illness and serum progesterone, BDNF levels in bipolar patients.

The results of our study support the hypothesis that allopregnanolone acts as an endogenous mood stabilizer in the etiology of bipolar disorder. In addition, allopregnanolone to be consider as an important research area in the cognitive impairment of mood disorders. Although we did not find a significant relationship between allopregnanolone level and sleep

quality, anxiety symptoms, serum BDNF levels in our study, we thought that the relationship between allopregnanolone and these parameters can be a valuable area for future researchs.

Keywords: Bipolar disorder, Allopregnanolone, Progesterone, BDNF, Cognitive, Sleep, Anxiety

KAYNAKÇA

1. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103(3):163–70.
2. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2003;6(2):127–37.
3. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2013;128(3):149–62.
4. Geoffroy PA, Boudebese C, Bellivier F, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in remitted bipolar disorder: A naturalistic case-control study using actigraphy. *Journal of Affective Disorders.* 2014;158:1–7.
5. Strejilevich SA, Martino DJ, Murru A, Teitelbaum J, Fassi G, Marengo E, et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2013;128(3):194–202.
6. Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2014;16(3):217–29.
7. Benjamin I Goldstein 1, David E Kemp, Joanna K Soczynska, Roger S McIntyre. Inflammation and the Phenomenology, Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. 2009;70(8):1078-90.
8. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant’Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2008;8(7):1101–13.
9. Pavlova B, Perlis RH, Mantere O, Sellgren CM, Isometsä E, Mitchell PB, et al. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychological Medicine.* 2017;47(6):1107–15.
10. Jones SH, Knowles D, Tyler E, Holland F, Peters S, Lobban F, et al. The feasibility and acceptability of a novel anxiety in bipolar disorder intervention compared to

- treatment as usual: A randomized controlled trial. *Depression and Anxiety*. 2018;35(10):953–65.
11. Keskin N, Tamam L, Ozpoyraz N. Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Compr Psychiatry*. 2018;80:116–25.
 12. Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection. *Hormones and Behavior*. 2013;63(2):284–90.
 13. Baulieu EE, Robel P. Neurosteroids: a new brain function? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990;37(3):395–403.
 14. Mensah-Nyagan AG, Do-Rego JL, Beaujean D, Luu-The V, Pelletier G, Vaudry H. Neurosteroids: Expression of Steroidogenic Enzymes and Regulation of Steroid Biosynthesis in the Central Nervous System. *Pharmacol Rev*. 1999;51(1):63–82.
 15. Schumacher M, Mattern C, Ghoumari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F, et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptors. *Progress in Neurobiology*. 2014;113:6–39.
 16. Baulieu EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: Beginning of the story. *International Review of Neurobiology*. 2001;46:1-32.
 17. Guennoun R, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015;146:48–61.
 18. Reddy DS. Neurosteroids: Endogenous Role in the Human Brain and Therapeutic Potentials. *Prog Brain Res*. 2010;186:113–37.
 19. Guennoun R. Progesterone in the Brain: Hormone, Neurosteroid and Neuroprotectant. *IJMS*. 2020;21(15):5271.
 20. Grover S, Avasthi A, Chakravarty R, Dan A, Chakraborty K, Neogi R, et al. Residual symptoms in bipolar disorders: Findings from the bipolar Disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study). *Psychiatry Research*. 2021;302:113995.
 21. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea J, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*. 2007;9(1–2):103–13.
 22. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, et al. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe

- disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;127(5):403–11.
23. Isik, E., U. Isik, and Y. Isik Taner. *Çocuk, Ergen, Eriskin ve Yaslılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. Ankara, Rotatip Kitapevi, 2013.
 24. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*. 2001;67(1):3–19.
 25. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Synopsis of Psychiatry Behavioral Science/Clinical Psychiatry. Türkçe 11. Baskı, Bozkurt A. (Çeviri Ed.) Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2016.
 26. López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A. History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):2143.
 27. Leonhard K. *Classification of Endogenous Psychoses and their Differentiated Etiology*. Springer Science & Business Media; 1999. 430 p.
 28. Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, Marcus E. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g5673.
 29. Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. *BMJ*. 2012;345:e8508.
 30. Jules Angst 1, Jean-Michel Azorin, Charles L Bowden, Giulio Perugi, Eduard Vieta, Alex Gamma, Allan H Young, BRIDGE Study Group. Prevalence and Characteristics of Undiagnosed Bipolar Disorders in Patients With a Major Depressive Episode: The BRIDGE Study. 2011;68(8):791-8.
 31. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Chapter 15 - Bipolar disorder. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012;106:251-63.
 32. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(3):241–51.
 33. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of Bipolar Disorders. *Epilepsia*. 2005;46(s4):8–13.
 34. Pregelj P. Gene environment interactions in bipolar disorder. *Psychiatr Danub*. 2011;23 Suppl 1:S91-3.
 35. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009;164(1):331–43.

36. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* 2019;51(5):793–803.
37. Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJM, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(2):195–205.
38. Ising M, Holsboer F. Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(4):433–44.
39. Gould TD, Manji HK. The Wnt signaling pathway in bipolar disorder. *Neuroscientist.* 2002;8(5):497–511.
40. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965;122(5):509–22.
41. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AVC, Dargél AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(6):667–75.
42. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;49:187–206.
43. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004;184:496–502.
44. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):386–92.
45. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;166:187–92.
46. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012;141(1):1–10.
47. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci.* 2013;53:52–62.

48. Schiavone S, Colaianna M, Curtis L. Impact of early life stress on the pathogenesis of mental disorders: relation to brain oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2015;21(11):1404–12.
49. Schiavone S, Jaquet V, Trabace L, Krause KH. Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(12):1475–90.
50. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Meta-analysis, Database, and Meta-regression of 98 Structural Imaging Studies in Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry.* 2008;65(9):1017–32.
51. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2010;117(1):1–12.
52. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2010;67(11):1097–105.
53. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):932–42.
54. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(2):192–200.
55. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, et al. Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [11C](+)McN5652. *Biological Psychiatry.* 2002;51(9):715–22.
56. Cannon DM, Ichise M, Rollis D, Klaver JM, Gandhi SK, Charney DS, et al. Elevated Serotonin Transporter Binding in Major Depressive Disorder Assessed Using Positron Emission Tomography and [11C]DASB; Comparison with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry.* 2007;62(8):870–7.
57. Suhara T, Nakayama K, Inoue O, Fukuda H, Shimizu M, Mori A, et al. D1 dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology.* 1992;106(1):14–8.
58. Yatham LN, Liddle PF, Erez J, Kauer-Sant’Anna M, Lam RW, Imperial M, et al. Brain serotonin-2 receptors in acute mania. *The British Journal of Psychiatry.* 2010;196(1):47–51.

59. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol.* 2007;195(2):187–98.
60. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010;12(5):459–72.
61. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(9):673–82.
62. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):50–7.
63. Gold AK, Sylvia LG. The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:207–14.
64. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian Rhythm Dysregulation in Bipolar Spectrum Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(4):21.
65. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 2012;29(9):1153–75.
66. Garo JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2005;186:121-5.
67. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *International Journal of Bipolar Disorders.* 2016;4(1):2.
68. Hosang GM, Korszun A, Jones L, Jones I, Gray JM, Gunasinghe CM, McGuffin P, Farmer AE. Adverse life event reporting and worst illness episodes in unipolar and bipolar affective disorders: measuring environmental risk for genetic research. *Psychol Med.* 2010;40(11):1829-37.
69. Bender RE, Alloy LB. Life stress and kindling in bipolar disorder: Review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clinical Psychology Review.* 2011;31(3):383–98.
70. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM. The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev.* 2005;25(8):1043–75.
71. Johnson SL, Cueller AK, Ruggero C, Winett-Perlman C, Goodnick P, White R, et al. Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol.* 2008;117(2):268–77.

72. Christensen EM, Gjerris A, Larsen JK, Bendtsen BB, Larsen BH, Rolff H, Ring G, Schaumburg E. Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 2003;5(5):356-61.
73. de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Goikolea JM, Saiz-Ruiz J, Prieto E, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorders in Spain (PREBIS study data). *J Affect Disord.* 2012;141(2–3):406–14.
74. Johnson L, Lundström O, Aberg-Wistedt A, Mathé AA. Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disord.* 2003;5(2):129-37.
75. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21 Suppl 4:683-693.
76. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *Journal of Affective Disorders.* 2014;168:210–23.
77. Hochman E, Valevski A, Onn R, Weizman A, Krivoy A. Seasonal pattern of manic episode admissions among bipolar I disorder patients is associated with male gender and presence of psychotic features. *J Affect Disord.* 2016;190:123-127.
78. Dominiak M, Swiecicki L, Rybakowski J. Psychiatric hospitalizations for affective disorders in Warsaw, Poland: Effect of season and intensity of sunlight. *Psychiatry Res.* 2015;229(1–2):287–94.
79. Niemegeers P, Dumont GJH, Patteet L, Neels H, Sabbe BGC. Bupropion for the treatment of seasonal affective disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(9):1229–40.
80. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008;10(1 Pt 2):144–52.
81. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry.* 2014;171(10):1023–6.
82. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):931–9.
83. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(6):417-25.

84. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):102–10.
85. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005;67(1):1–8.
86. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry.* 2006;189:20–5.
87. Baethge C, Baldessarini RJ, Khalsa HMK, Hennen J, Salvatore P, Tohen M. Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):1008–10.
88. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, Pollack MH, Ostacher MJ, Yan L, Siegel R, Sachs GS; STEP-BD Investigators. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1467-73.
89. McElroy SL, Crow S, Blom TJ, Biernacka JM, Winham SJ, Geske J, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 eating disorders in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2016;191:216–21.
90. Latalova K, Prasko J, Kamaradova D, Sedlackova J, Ociskova M. Comorbidity bipolar disorder and personality disorders. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(1):1–8.
91. Kemp DE, Sylvia LG, Calabrese JR, Nierenberg AA, Thase ME, Reilly-Harrington NA, et al. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(1):24–34.
92. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, Bernstein EE, Friedman ES, Brody BD, et al. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord.* 2015;17(2):212–23.
93. Kanba S, Kato T, Terao T, Yamada K; Committee for Treatment Guidelines of Mood Disorders, Japanese Society of Mood Disorders, 2012. Guideline for treatment of bipolar disorder by the Japanese Society of Mood Disorders, 2012. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 Jul;67(5):285-300.

94. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170.
95. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, Németh G, et al. An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Bipolar I Depression. *Am J Psychiatry.* 2016;173(3):271–81.
96. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2014;171(2):160–8.
97. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-Resistant Bipolar Depression: A Randomized Controlled Trial of Electroconvulsive Therapy Versus Algorithm-Based Pharmacological Treatment. *AJP.* 2015;172(1):41–51.
98. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014;1(5):351–9.
99. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD003196.
100. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):468–75.
101. Norris ER, Karen Burke null, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;144(1–2):141–7.
102. McIntyre RS, Lipsitz O, Rodrigues NB, Lee Y, Cha DS, Vinberg M, Lin K, Malhi GS, Subramaniapillai M, Kratiuk K, Fagiolini A, Gill H, Nasri F, Mansur RB, Suppes T, Ho R, Rosenblat JD. The effectiveness of ketamine on anxiety, irritability, and

- agitation: Implications for treating mixed features in adults with major depressive or bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2020;22(8):831-840.
103. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Bartkowska-Sniatkowska A. Ketamine augmentation rapidly improves depression scores in inpatients with treatment-resistant bipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* 2017;21(2):99–103.
 104. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(4):402–7.
 105. Miklowitz DJ, Chung B. Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research. *Fam Process.* 2016;55(3):483–99.
 106. Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176849.
 107. Samalin L, Boyer L, Murru A, Pacchiarotti I, Reinares M, Bonnin CM, et al. Residual depressive symptoms, sleep disturbance and perceived cognitive impairment as determinants of functioning in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders.* 2017;210:280–6.
 108. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders.* 2011;13(4):334–42.
 109. Mondin TC, Cardoso T de A, Souza LD de M, Jansen K, da Silva Magalhães PV, Kapczinski F, et al. Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study. *Journal of Psychiatric Research.* 2017 Jan 1;84:98–104.
 110. Matsubara T, Matsuo K, Harada K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, et al. Distinct and Shared Endophenotypes of Neural Substrates in Bipolar and Major Depressive Disorders. *PLOS ONE.* 2016;11(12):e0168493.
 111. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:3111–25.

112. Kanady JC, Soehner AM, Klein AB, Harvey AG. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;88:80–8.
113. Bora E, McIntyre RS, Ozerdem A. Neurocognitive and neuroimaging correlates of obesity and components of metabolic syndrome in bipolar disorder: a systematic review. *Psychological Medicine*. 2019;49(5):738–49.
114. Bond DJ, Torres IJ, Lee SS, Kozicky JM, Silveira LE, Dhanoa T, et al. Lower cognitive functioning as a predictor of weight gain in bipolar disorder: a 12-month study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(3):239–49.
115. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-Occurrence of Anxiety and Bipolar Disorders: Clinical and Therapeutic Overview. *Depression and Anxiety*. 2014;31(3):196–206.
116. Salvatore P, Baldessarini RJ, Khalsa HM, Vázquez G, Perez J, Faedda GL, Amore M, Maggini C, Tohen M. Antecedents of manic versus other first psychotic episodes in 263 bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(4):275-85.
117. Kinrys G, Bowden CL, Nierenberg AA, Hearing CM, Gold AK, Rabideau DJ, et al. Comorbid anxiety in bipolar CHOICE: Insights from the bipolar inventory of symptoms scale. *J Affect Disord*. 2019;246:126–31.
118. Albert U, Rosso G, Maina G, Bogetto F. Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *Journal of Affective Disorders*. 2008;105(1):297–303.
119. Bender RE, Alloy LB, Sylvia LG, Urosevic S, Abramson LY. Generation of life events in bipolar spectrum disorders: a re-examination and extension of the stress generation theory. *J Clin Psychol*. 2010;66(9):907-26.
120. Meier SM, Uher R, Mors O, Dalsgaard S, Munk-Olsen T, Laursen TM, et al. Specific anxiety disorders and subsequent risk for bipolar disorder: a nationwide study. *World Psychiatry*. 2016;15(2):187–8.
121. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):28-38.
122. Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord*. 2015;17(2):184–93.

123. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, Frank E, Nierenberg AA, Marangell LB, Sagduyu K, Weiss RD, Miyahara S, Thas ME, Sachs GS, Pollack MH; STEP-BD Investigators. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006;189:20-5.
124. Giglio LMF, Andreatza AC, Andersen M, Ceresér KM, Walz JC, Sterz L, et al. Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath*. 2008;13(2):169.
125. Cretu JB, Culver JL, Goffin KC, Shah S, Ketter TA. Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2016;190:162–6.
126. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al. Sleep Disturbance in Euthymic Bipolar Patients. *J Psychopharmacol*. 2012;26(8):1108–12.
127. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 2005;84(2):117–25.
128. Plante DT, Winkelman JW. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Therapeutic Implications. *AJP*. 2008;165(7):830–43.
129. Eidelman P, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG. Sleep, Illness Course, and Concurrent Symptoms in Inter-episode Bipolar Disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2010;41(2):145–9.
130. Kapur J, Joshi S. Progesterone modulates neuronal excitability bidirectionally. *Neuroscience Letters*. 2021;744:135619.
131. Henderson VW. Progesterone and human cognition. *Climacteric*. 2018;21(4):333–40.
132. Schrader WT, O'Malley BW. Progesterone-binding Components of Chick Oviduct: IV. CHARACTERIZATION OF PURIFIED SUBUNITS. *Journal of Biological Chemistry*. 1972;247(1):51–9.
133. Spelsberg TC, Steggles AW, O'Malley BW. Progesterone-binding Components of Chick Oviduct: III. CHROMATIN ACCEPTOR SITES. *Journal of Biological Chemistry*. 1971;246(13):4188–97.
134. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:615356.

135. Pinares-Garcia P, Stratikopoulos M, Zagato A, Loke H, Lee J. Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Brain Sci.* 2018;8(8):E154.
136. Eranti SV, MacCabe JH, Bundy H, Murray RM. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine.* 2013;43(1):155–67.
137. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:17–54.
138. Sun J, Walker AJ, Dean B, van den Buuse M, Gogos A. Progesterone: The neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;74:126–40.
139. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschläger J, Christensen T, Krarup G, et al. Gender Differences in Young Adults With First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders at Baseline in the Danish OPUS Study. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* 2007;195(5):396–405.
140. Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, Yang FD, Haile CN, Kosten TA, et al. Gender Differences in Never-Medicating First-Episode Schizophrenia and Medicating Chronic Schizophrenia Patients. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):7657.
141. Han M, Huang XF, Chen DC, Xiu MH, Hui L, Liu H, et al. Gender differences in cognitive function of patients with chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2012;39(2):358–63.
142. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience.* 2015;303:82–102.
143. Køster A, Lajer M, Lindhardt A, Rosenbaum B. Gender differences in first episode psychosis. *Soc Psychiat Epidemiol.* 2008;43(12):940–6.
144. Kumari V, Konstantinou J, Papadopoulos A, Aasen I, Poon L, Halari R, et al. Evidence for a role of progesterone in menstrual cycle-related variability in prepulse inhibition in healthy young women. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(4):929–37.
145. Bergemann N, Parzer P, Nagl I, Salbach B, Runnebaum B, Mundt C, et al. Acute psychiatric admission and menstrual cycle phase in women with schizophrenia. *Arch Womens Ment Health.* 2002;5(3):119–26.

146. Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychological Medicine*. 2007;37(10):1427–36.
147. Doğan Bulut S, Bulut S, Güriz O. The relationship between sex hormone profiles and symptoms of schizophrenia in men. *Comprehensive Psychiatry*. 2016;69:186–92.
148. Belvederi Murri M, Fanelli F, Pagotto U, Bonora E, Triolo F, Chiri L, et al. Neuroactive Steroids in First-Episode Psychosis: A Role for Progesterone? *Schizophrenia Research and Treatment*. 2016;2016:e1942828.
149. Bicikova M, Hill M, Ripova D, Mohr P, Hampl R. Determination of steroid metabolome as a possible tool for laboratory diagnosis of schizophrenia. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;133:77–83.
150. Ritsner M, Maayan R, Gibel A, Weizman A. Differences in blood pregnenolone and dehydroepiandrosterone levels between schizophrenia patients and healthy subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17(5):358–65.
151. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*. 2011;133(3):443–9.
152. Sanchez-Autet M, Arranz B, Safont G, Sierra P, Garcia-Blanco A, de la Fuente L, et al. Gender differences in C-reactive protein and homocysteine modulation of cognitive performance and real-world functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2018;229:95–104.
153. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, Van Os J, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(2):257–62.
154. Diflorio A, Jones I. Is sex important Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*. 2010;22(5):437–52.
155. Merikangas AK, Almasy L. Using the tools of genetic epidemiology to understand sex differences in neuropsychiatric disorders. *Genes, Brain and Behavior*. 2020;19(6).
156. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Isometsä E. Gender differences in bipolar disorder type I and II. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;120(6):464–73.

157. Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, Mavreas VG, Olatawura MO. Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: Report from the world health organization collaborative study on psychological problems in general health care. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):405–13.
158. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293–9.
159. McEvoy K, Payne JL, Osborne LM. Neuroactive Steroids and Perinatal Depression: a Review of Recent Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(9):78.
160. Reddy DS, Kulkarni SK. Differential anxiolytic effects of neurosteroids in the mirrored chamber behavior test in mice. *Brain Res*. 1997;752(1–2):61–71.
161. Söderpalm AHV, Lindsey S, Purdy RH, Hauger R, Wit de H. Administration of progesterone produces mild sedative-like effects in men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(3):339-54.
162. Teatero ML, Mazmanian D, Sharma V. Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(1):22-36.
163. Perich TA, Roberts G, Frankland A, Sinbandhit C, Meade T, Austin MP, et al. Clinical characteristics of women with reproductive cycle–associated bipolar disorder symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(2):161–7.
164. Shivakumar G, Bernstein IH, Suppes T; Stanley Foundation Bipolar Network, Keck PE, McElroy SL, Altshuler LL, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Grunze H, Leverich GS, Mintz J, Post RM. Are bipolar mood symptoms affected by the phase of the menstrual cycle? *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(3):473-8.
165. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *The Lancet*. 2014;384(9956):1789–99.
166. Heron J, Haque S, Oyebode F, Craddock N, Jones I. A longitudinal study of hypomania and depression symptoms in pregnancy and the postpartum period. *Bipolar Disorders*. 2009;11(4):410–7.
167. Marsh WK, Gershenson B, Rothschild AJ. Symptom severity of bipolar disorder during the menopausal transition. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2015;22;3(1):17.

168. Marsh WK, Ketter TA, Crawford SL, Johnson JV, Kroll-Desrosiers AR, Rothschild AJ. Progression of female reproductive stages associated with bipolar illness exacerbation. *Bipolar Disorders*. 2012;14(5):515–26.
169. Hardoy MC, Serra M, Carta MG, Contu P, Pisu MG, Biggio G. Increased Neuroactive Steroid Concentrations in Women With Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006;26(4):379–84.
170. Kulkarni J, Berk M, Wang W, Mu L, Scarr E, Van Rheenen TE, et al. A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:52–61.
171. Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: Biosynthesis and Function of These Novel Neuromodulators. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2000;21(1):1–56.
172. Schumacher M, Weill-Engerer S, Liere P, Robert F, Franklin RJM, Garcia-Segura LM, et al. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Progress in Neurobiology*. 2003;71(1):3–29.
173. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(1):35–43.
174. Appelgren LE. Sites of steroid hormone formation. Autoradiographic studies using labelled precursors. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1967;301:1–108.
175. Almeida FB, Barros HMT, Pinna G. Neurosteroids and Neurotrophic Factors: What Is Their Promise as Biomarkers for Major Depression and PTSD? *IJMS*. 2021;22(4):1758.
176. Puia G, Santi M, Vicini S, Pritchett DB, Purdy RH, Paul SM, et al. Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors. *Neuron*. 1990;4(5):759–65.
177. Breier A, Paul SM. The GABAA/benzodiazepine receptor: Implications for the molecular basis of anxiety. *Journal of Psychiatric Research*. 1990;24:91–104.
178. Locci A, Pinna G. Neurosteroid biosynthesis down-regulation and changes in GABAA receptor subunit composition: a biomarker axis in stress-induced cognitive and emotional impairment. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(19):3226–41.
179. Guidotti A, Dong E, Matsumoto K, Pinna G, Rasmusson AM, Costa E. The socially-isolated mouse: a model to study the putative role of allopregnanolone and 5 α -dihydroprogesterone in psychiatric disorders. *Brain Research Reviews*. 2001;37(1):110–5.

180. Pinna G, Uzunova V, Matsumoto K, Puia G, Mienville JM, Costa E, et al. Brain allopregnanolone regulates the potency of the GABAA receptor agonist muscimol. *Neuropharmacology*. 2000;39(3):440–8.
181. Nin MS, Martinez LA, Pibiri F, Nelson M, Pinna G. Neurosteroids reduce social isolation-induced behavioral deficits: a proposed link with neurosteroid-mediated upregulation of BDNF expression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:73.
182. Frontiers Editorial Office. Retraction: Allopregnanolone Modulates GABAAR-Dependent CaMKII δ 3 and BDNF to Protect SH-SY5Y Cells Against 6-OHDA-Induced Damage. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:882351.
183. Smith SS. *Neurosteroid Effects in the Central Nervous System: The Role of the GABA-A Receptor*. CRC Press; 2003. 406 p.
184. Yilmaz C, Karali K, Fodelianaki G, Gravanis A, Chavakis T, Charalampopoulos I, et al. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019;55:100788.
185. Guille C, Spencer S, Cavus I, Epperson CN. The role of sex steroids in catamenial epilepsy and premenstrual dysphoric disorder: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav*. 2008;13(1):12–24.
186. Khisti RT, Chopde CT, Jain SP. Antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in mice forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;67(1):137–43.
187. Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(22):12599–604.
188. George MS, Guidotti A, Rubinow D, Pan B, Mikalaukas K, Post RM. CSF neuroactive steroids in affective disorders: Pregnenolone, progesterone, and DBI. *Biological Psychiatry*. 1994;35(10):775–80.
189. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(6):3239–44.
190. Ströhle A, Pasini A, Romeo E, Hermann B, Spalletta G, di Michele F, et al. Fluoxetine decreases concentrations of 3 α , 5 α -tetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC) in major depression. *J Psychiatr Res*. 2000;34(3):183–6.

191. Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019;52:165–80.
192. Meltzer-Brody S, Kaner SJ. Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment. *Neurobiol Stress*. 2020;12:100212.
193. Luisi S, Petraglia F, Benedetto C, Nappi RE, Bernardi F, Fadalti M, Reis FM, Luisi M, Genazzani AR. Serum allopregnanolone levels in pregnant women: changes during pregnancy, at delivery, and in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2429-33.
194. Paoletti AM, Romagnino S, Contu R, Orrù MM, Marotto MF, Zedda P, et al. Observational study on the stability of the psychological status during normal pregnancy and increased blood levels of neuroactive steroids with GABA-A receptor agonist activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4):485–92.
195. Pennell KD, Woodin MA, Pennell PB. Quantification of neurosteroids during pregnancy using selective ion monitoring mass spectrometry. *Steroids*. 2015;95:24–31.
196. Frieder A, Fersh M, Hainline R, Deligiannidis KM. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs*. 2019;33(3):265–82.
197. Scott LJ. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(7):779–83.
198. Cooper MC, Kilvert HS, Hodgkins P, Roskell NS, Eldar-Lissai A. Using Matching-Adjusted Indirect Comparisons and Network Meta-analyses to Compare Efficacy of Brexanolone Injection with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Treating Postpartum Depression. *CNS Drugs*. 2019;33(10):1039-1052.
199. Eldar-Lissai A, Cohen JT, Meltzer-Brody S, Gerbasi ME, Chertavian E, Hodgkins P, Bond JC, Johnson SJ. Cost-Effectiveness of Brexanolone Versus Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Postpartum Depression in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(5):627-638.
200. Eser D, Baghai TC, Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. Neuroactive steroids as endogenous modulators of anxiety. *Curr Pharm Des*. 2008;14(33):3525–33.
201. Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci*. 2005;8(6):797–804.
202. Reddy DS, Kulkarni SK. Development of neurosteroid-based novel psychotropic drugs. *Prog Med Chem*. 2000;37:135–75.

203. Vanover KE, Rosenzweig-Lipson S, Hawkinson JE, Lan NC, Belluzzi JD, Stein L, et al. Characterization of the anxiolytic properties of a novel neuroactive steroid, Co 2-6749 (GMA-839; WAY-141839; 3 α , 21-dihydroxy-3 β -trifluoromethyl-19-nor-5 β -pregnan-20-one), a selective modulator of gamma-aminobutyric acid(A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(1):337–45.
204. Lancel M, Faulhaber J, Schiffelholz T, Romeo E, Michele FD, Holsboer F, et al. Allopregnanolone Affects Sleep in a Benzodiazepine-Like Fashion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282(3):1213–8.
205. Damianisch K, Rupprecht R, Lancel M. The influence of subchronic administration of the neurosteroid allopregnanolone on sleep in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(4):576-84
206. Teran-Perez G, Arana-Lechuga Y, Esqueda-Leon E, Santana-Miranda R, Rojas-Zamorano JA, Velazquez Moctezuma J. Steroid Hormones and Sleep Regulation. *MRMC.* 2012;12(11):1040–8.
207. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry.* 2009;14(8):764–73, 739.
208. Huang MC, Wang YB, Chan CH. Estrogen-progesterone combination for treatment-refractory post-partum mania. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(1):126.
209. Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord.* 2009;11 Suppl 2:20–33.
210. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(12):971–88.
211. Tokuda K, O'Dell KA, Izumi Y, Zorumski CF. Midazolam Inhibits Hippocampal Long-Term Potentiation and Learning through Dual Central and Peripheral Benzodiazepine Receptor Activation and Neurosteroidogenesis. *J Neurosci.* 2010;30(50):16788–95.
212. Serra M, Littera M, Pisu MG, Muggironi M, Purdy RH, Biggio G. Steroidogenesis in rat brain induced by short- and long-term administration of carbamazepine. *Neuropharmacology.* 2000;39(12):2448–56.
213. Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behavioral and Brain Functions.* 2012;8(1):61.

214. Marx CE, Yuan P, Kilts JD, Madison RD, Shampine LJ, Manji HK. Neuroactive steroids, mood stabilizers, and neuroplasticity: alterations following lithium and changes in Bcl-2 knockout mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(4):547–52.
215. Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Sik Kim Y, Min Ahn Y. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):461–7.
216. Marx CE, Shampine LJ, Duncan GE, VanDoren MJ, Grobin AC, Massing MW, et al. Clozapine markedly elevates pregnenolone in rat hippocampus, cerebral cortex, and serum: candidate mechanism for superior efficacy? *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;84(4):598–608.
217. Brown ES, Park J, Marx CE, Hynan LS, Gardner C, Davila D, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pregnenolone for Bipolar Depression. *Neuropsychopharmacol.* 2014;39(12):2867–73.
218. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;59(12):1116–27.
219. Aid T, Kazantseva A, Piirsoo M, Palm K, Timmusk T. Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res.* 2007;85(3):525–35.
220. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics.* 2007;90(3):397–406.
221. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2003;69(5):341–74.
222. Leßmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neuroscience Research.* 2009;65(1):11–22.
223. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2007;94(1):1–11.
224. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci.* 2007;10(9):1089–93.
225. Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends Neurosci.* 2001;24(1):47–53.
226. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37(12):1553–61.

227. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41(12):979–90.
228. Sanacora G. New understanding of mechanisms of action of bipolar medications. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 5:22–7.
229. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011;45(8):995–1004.
230. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett*. 2009;466(3):139–43.
231. Mora E, Portella MJ, Piñol-Ripoll G, López R, Cuadras D, Forcada I, et al. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. *European Psychiatry*. 2019;60:97–107.
232. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *Journal of Affective Disorders*. 2012;137(1):151–5.
233. Schulte-Herbrüggen O, Eckart S, Deicke U, Köhl A, Otten U, Danker-Hopfe H, et al. Age-dependent time course of cerebral brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 in APP23 transgenic mice. *Journal of Neuroscience Research*. 2008;86(12):2774–83.
234. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2000;5(6):578–93.
235. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006;361(1473):1545–64.
236. Sandi C. Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(12):917–30.
237. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;128(3):149–62.
238. The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism, Hippocampal Volume, and Cognitive Function in Geriatric Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010;18(4):323–31.

239. Inal-Emiroglu FN, Resmi H, Karabay N, Guleryuz H, Baykara B, Cevher N, et al. Decreased right hippocampal volumes and neuroprogression markers in adolescents with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 2015;71(3):140–8.
240. Peruzzolo TL, Anes M, De Moura Kohmann A, Souza ACML, Rodrigues RB, Brun JB, et al. Correlation between peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and hippocampal volume in children and adolescents with bipolar disorder. *Neural Plasticity*. 2015;2015.
241. Akdemir A, Örsel DS, İşcan N, Özbay H, Dağ İ, Türkçapar MH. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği- güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251–9.
242. Oral ET, YALÇIN F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001; 13(2):107-114
243. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties .Ulusoy, Mustafa;Sahin, Nesrin H;Erkmen, Hüsnü *Journal of Cognitive Psychotherapy*; 1998; 12, 2:163
244. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7(2):107–15.
245. Karakaş S. Bilnot - Yetişkin (2 Cilt Takım). Eğitim Yayınevi; 2013. 380 p.
246. Karakas SYA. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formunun 13-54 Yaş Grupları Üzerideki Standardizasyon Çalışması. *Turk Psikoloji Dergisi*. 1995;10(34):20–31.
247. MacQueen GM, Memedovich KA. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;71(1):18–27.
248. Reinholdt-Dunne ML, Seeberg I, Blicher A, Normann N, Vinberg M, Kessing LV, et al. Residual Anxiety in Patients with Bipolar Disorder in Full or Partial Remission: Metacognitive Beliefs and Neurocognitive Function. *Cogn Ther Res*. 2021;45(1):179–89.
249. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(2):6.
250. Kravariti E, Schulze K, Kane F, Kalidindi S, Bramon E, Walshe M, et al. Stroop-test interference in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;194(3):285–6.

251. Lin PY, Wang PW, Chen CS, Yen CF. Neurocognitive function in clinically stable individuals with long-term bipolar I disorder: Comparisons with schizophrenia patients and controls. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017;33(5):260–5.
252. Maqbool M, Sinha VK, Vikas null. Sustained Attention and Executive Functioning among Remitted Adolescents with Bipolar Disorder. *Indian J Psychol Med*. 2015;37(3):322–6.
253. Ramsawh HJ, Stein MB, Belik SL, Jacobi F, Sareen J. Relationship of anxiety disorders, sleep quality, and functional impairment in a community sample. *Journal of Psychiatric Research*. 2009;43(10):926–33.
254. Akwa Y, Purdy RH, Koob GF, Britton KT. The amygdala mediates the anxiolytic-like effect of the neurosteroid allopregnanolone in rat. *Behavioural Brain Research*. 1999;106(1):119–25.
255. Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, Costa E, Pinna G. Decreased corticolimbic allopregnanolone expression during social isolation enhances contextual fear: A model relevant for posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(14):5567-72.
256. Zampieri S, Mellon SH, Butters TD, Nevyjel M, Covey DF, Bembi B, et al. Oxidative stress in NPC1 deficient cells: protective effect of allopregnanolone. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9b):3786–96.
257. Lejri I, Grimm A, Miesch M, Geoffroy P, Eckert A, Mensah-Nyagan AG. Allopregnanolone and its analog BR 297 rescue neuronal cells from oxidative stress-induced death through bioenergetic improvement. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(3):631–42.
258. Decavel C, van den Pol AN. Converging GABA- and glutamate-immunoreactive axons make synaptic contact with identified hypothalamic neurosecretory neurons. *Journal of Comparative Neurology*. 1992;316(1):104–16.
259. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMGS, Machado-Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Medicine*. 2015;13(1):289.
260. Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2016;21(2):216–28.

261. De Nicola AF, Meyer M, Garay L, Kruse MS, Schumacher M, Guennoun R, et al. Progesterone and Allopregnanolone Neuroprotective Effects in the Wobbler Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(1):23–40.
262. Kaur P, Jodhka PK, Underwood WA, Bowles CA, de Fiebre NC, de Fiebre CM, et al. Progesterone increases brain-derived neurotrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase- and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical explants. *Journal of Neuroscience Research.* 2007;85(11):2441–9.
263. Singh M, Su C. Progesterone, brain-derived neurotrophic factor and neuroprotection. *Neuroscience.* 2013;239:84–91.
264. Chen ZC, Wang TT, Bian W, Ye X, Li MY, Du JJ, et al. Retracted: Allopregnanolone restores the tyrosine hydroxylase-positive neurons and motor performance in a 6-OHDA-injected mouse model. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(10):1069–82.
265. Bernardi F, Lanzone A, Cento RM, Spada RS, Pezzani I, Genazzani AD, et al. Allopregnanolone and dehydroepiandrosterone response to corticotropin-releasing factor in patients suffering from Alzheimer’s disease and vascular dementia. *European Journal of Endocrinology.* 2000;142(5):466–71.
266. Smith CD, Wekstein DR, Markesbery WR, Frye CA. 3alpha,5alpha-THP: a potential plasma neurosteroid biomarker in Alzheimer’s disease and perhaps non-Alzheimer’s dementia. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;186(3):481–5.
267. Irwin RW, Solinsky CM, Loya CM, Salituro FG, Rodgers KE, Bauer G, et al. Allopregnanolone Preclinical Acute Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies to Predict Tolerability and Efficacy for Alzheimer’s Disease. *PLOS ONE.* 2015;10(6):e0128313.
268. Irwin RW, Brinton RD. Allopregnanolone as regenerative therapeutic for Alzheimer’s disease: translational development and clinical promise. *Prog Neurobiol.* 2014;113:40–55.
269. Bičíková M, Tallová J, Hill M, Krausová Z, Hampl R. Serum Concentrations of Some Neuroactive Steroids in Women Suffering from Mixed Anxiety-Depressive Disorder. *Neurochem Res.* 2000;25(12):1623–7.
270. Heydari B, Le Mellédo JM. Low pregnenolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia. *Psychol Med.* 2002;32(5):929–33.

271. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Mellédo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(3):396–8.
272. Ströhle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Yassouridis A, Holsboer F, et al. GABAA receptor-modulating neuroactive steroid composition in patients with panic disorder before and during paroxetine treatment. *The American Journal of Psychiatry*. 2002;159:145–7.
273. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, Bellodi L, Perna G, Bogdanovich-Djukic V, et al. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Research*. 2003;118(2):107–16.
274. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(2):139–68.
275. George O, Vallée M, Vitiello S, Le Moal M, Piazza PV, Mayo W. Low Brain Allopregnanolone Levels Mediate Flattened Circadian Activity Associated with Memory Impairments in Aged Rats. *Biological Psychiatry*. 2010;68(10):956–63.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu:

BAŞVURU BİLGİLERİ	
Araştırmanın Açık Adı	Özgül Dönemdeki Erkek Bipolar Bozukluk Hastalarında Serum Progesteron ve Alopregranolon Düzeylerinin Bilgisel İşlevler, Kaygı Düzeyi, Uyku Kalitesi ve Serum BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Düzeyi ile İlişkisi
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Murat Beyazıt / TNKÜ Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Etik Kurul Toplantı Tarihi	28.12.2021
Araştırma Protokol Numarası	2021.287.12.10
Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif <input type="checkbox"/> Diğer:
Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/> TNKÜ BAP <input type="checkbox"/> Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
Araştırmanın Bütçesi	6620 h
Araştırmanın Merkezi	TeK Merkezli <input checked="" type="checkbox"/> Çok Merkezli <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlere gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının ay birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Mevlâ DÖNME	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aygün NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Serhat Prnar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berra ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birel TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ömer ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hematoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Məhəbbətə JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR

İmza:

Ek 2. Sosyodemografik bilgi formu:

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Ad Soyad:

Hasta No:

Tel no:

1. *Yaş:
2. *Kilo: *Boy: *BKİ:
3. Medeni Durum: *Evli () *Bekar () *Boşanmış ()
4. Eğitim düzeyi: *Ortaokul() *Lise() *Lisans() *Lisans üstü () *Diğer:.....
Toplam eğitim süresi(yıl olarak):
5. Meslek Durumu: *İşsiz () *Memur/İşçi () *Öğrenci () *Ticaret () *Emekli ()
6. Kimlerle yaşıyorsunuz? *Ebeveynleri ile () *Eş ve çocukları ile () *Yalnız ()
7. Sosyo-ekonomik durumunuz nasıl tanımlarsınız? *Alt () *Orta-alt () *Orta-üst () *Üst ()
8. Sigara Kullanımı: *Yok () *Bir paketten az () *Bir paket/gün () *Bir paket üzeri ()
Kullanılan süre (yıl olarak) :
9. Alkol Kullanımı: *Yok () *Nadiren() Haftada bir iki kez() *Her gün ()
Kullanılan süre (yıl olarak) :
10. Şu anda madde kullanımı ya da geçmişte madde kullanımı: *Var () *Yok ()
Kullanılan madde: Kullanılan süre:
11. Halihazırda devam eden kaygı bozukluğu(Panik atak, yaygın kaygı bozukluğu) tanınız var mı?
*Evet () Belirtiniz: *Hayır ()
12. Halihazırda devam eden uyku-uyanıklık bozukluğu tanınız var mı ? *Evet () *Hayır ()
(Yanıtınız evet ise aşağıdaki seçeneklerden birini ya da birkaçını işaretleyiniz.)
*Uykusuzluk(insomnia) bozukluğu () *Aşırı uykululuk(hipersomnia) bozukluğu ()
*Narkolepsi () *Uyku apnesi () *Sirkadyen ritim bozukluğu ()
*Uyurgezerlik () *Karabasan bozukluğu() *Huzursuz Bacaklar sendromu ()
13. Bilinen ek tıbbi bir hastalığınız var mı? *Evet () *Hayır ()
(Yanıtınız evet ise belirtiniz)
*Hipertansiyon () *Diabet () *Koroner arter hastalığı ()
*Tiroid bezi rahatsızlıkları () *Epilepsi ()
*Diğer (Belirtiniz:))
14. Birinci derece yakınlarınızda ruhsal hastalık öyküsü (Depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, kaygı bozukluğu vb.) var mı? (Yanıtınız evet ise belirtiniz.)
*Evet () *Hayır ()
Belirtiniz:(.....)

15. Hangi tip Bipolar bozukluk tanınız mevcuttur?

*Tip 1 ()

* Tip 2 ()

16. Bipolar Bozukluk tanınızı klinik olarak ilk kaç yaşında aldınız?

*18 yaşından önce () *18-25 yaş arasında () *25-40 yaş () *40 yaşından sonra ()

Hastalığın başlangıç yaşı:

Tedaviye başlangıç yaşı:

17. İlk hastalık tanısı almanızdan bu zamana ne kadar süre geçmiştir?

*0-5 yıl ()

*5-10 yıl ()

*10-15 yıl ()

*15-20 yıl ()

*20 yıl üzeri ()

18. Depresyon Dönemleri :

✓ Toplam depresif atak sayısı:

✓ Bir yılda toplam kaç Depresif atak geçirirsiniz?

*Birden az ()

*1-2 ()

*2-4 ()

*4-10 ()

*10'dan fazla ()

✓ Depresif atakların ortalama süresi(ay olarak):

✓ Geçmiş depresyon dönemlerinde psikotik belirti: *Evet() *Hayır ()

✓ Depresyon dönemine eşlik eden karma belirtilerin varlığı: *Evet () *Hayır ()

✓ Mevsimsel olarak atak geçirme: *Evet () *Hayır ()

19. Yükselme(Mani, hipoman) Dönemleri :

✓ Toplam manik / hipomanik / karma atak sayısı:

✓ Bir yılda toplam kaç Manik ve Hipomanik atak geçirirsiniz?

*Birden az ()

*1-2 ()

*2-4 ()

*4-10 ()

*10'dan fazla ()

✓ Yükselme dönemine eşlik eden psikotik belirti varlığı: Evet () Hayır ()

✓ Yükselme dönemine eşlik eden karma belirtilerin varlığı: Evet () Hayır ()

20. Bir yılda toplam kaç atak (Depresif, manik, hipomanik) geçirirsiniz?

*Birden az ()

*1-2 ()

*2-4 ()

*4-10 ()

*10'dan fazla ()

21. Geçmiş hastane yatışınız var mı? *Evet() *Hayır ()

- ✓ Yatış sayısı:
- ✓ Yatış sebebi: *Mani () *Depresyon ()
- ✓ EKT öyküsü: *Evet () *Hayır()
- ✓ Aldığımız EKT uygulaması sayısı:
- ✓ Uygulanmışsa sebebi:

22. Geçmişte özkıym(ıntihar) girişiminiz oldu mu?

*Evet () *Hayır ()

Cevabınız evet ise kaç kez girişiminiz olmuştur?

23. Mevsimsel olarak atak geçirdiğimiz oluyor mu?

*Evet () *Hayır ()

24. Kullandığımız duygudurum düzenleyici ilacı işaretleyiniz.(Birden fazla işaretleme yapabilirsiniz.)

*Lityum () *Valproat () *Karbamazepin () *Lamotrijin ()

*Diğer:

25. Kullandığımız antipsikotik ilacı işaretleyiniz.(Birden fazla işaretleme yapabilirsiniz.)

*Ketiapin() *Klozapin () *Olanzapin () *Aripiprazol ()

*Diğer(Belirtiniz):.....

26. Kullandığımız psikiyatrik ek tedaviyi işaretleyip, belirtiniz.

- ✓ Antidepresan () (Belirtiniz):
- ✓ Besin, gıda takviyesi () (Belirtiniz):
- ✓ Hipnotik () (Belirtiniz):
- ✓ Diğer () (Belirtiniz):