

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUKTA SERUM
PREGNENOLONE,
DEHİDROEPIANDROSTENEDİON VE SULFAT
ESTERLERİNİN PERİFERAL NMDA, GABA
RESEPTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Kerim DOYURAN

TEMEL SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2011970108

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUKTA SERUM
PREGNENOLONE,
DEHİDROEPIANDROSTENEDİON VE SULFAT
ESTERLERİNİN PERİFERAL NMDA, GABA
RESEPTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

TEMEL SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KERİM DOYURAN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Pınar Akan

Bu araştırma DEU BAP tarafından 2013.KB.SAG.027 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2011970108

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi Kerim Doyuran **‘BİPOLAR BOZUKLUKTA SERUM PREGNENOLONE, DEHİDROEPIANDROSTENEDİON VE SULFAT ESTERLERİNİN PERİFERAL NMDA, GABA RESEPTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ’** konulu Yüksek Lisans tezini 25.06.2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN

Prof. Dr. Pınar AKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sinirbilimler Anabilim Dalı

ÜYE

Doc. Dr. Özlem GÜRSOY
ÇALAN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı

ÜYE

Dr. Öğretim Üyesi Özge ERTENER
ÇOKBANKİR

İzmir Ekonomi Üniversitesi

Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri
Anabilim Dalı

YEDEK ÜYE

Doç. Dr. Murat ÖRMEN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı

YEDEK ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Deniz CEYLAN
TUFAN ÖZALP

İzmir Ekonomi Üniversitesi

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Yaşlı Bakımı Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Kısaltmalar	viii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	5
2.1.1. Tanı	5
2.1.2. Patogenez	11
2.1.3. Kalıtım	11
2.1.4. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar	12
2.2. Bipolar Bozukluk ve Nörotransmitterler	15
2.2.1. Norepinefrin	15
2.2.2. Dopamin	16
2.2.3. Serotonin	17
2.2.4. Glutamat	18
2.2.5. GABA	19
2.3. Nörosteroidler	19
2.3.1. Tanım	19
2.3.2. Nörosteroidlerin Biyosentezi	20
2.3.3. Nörosteroidlerin Metabolizması	23
2.3.4. Nörosteroidlerin Etki Mekanizmaları - Nöroaktif steroidler	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırmanın Tipi	26

3.2.	Araştırmanın Yeri ve Zamanı	26
3.3.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi / Çalışma Grubu	26
3.4.	Çalışma Materyali.....	26
3.4.1.	Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri	26
3.4.1.1.	Demografik Özellikler	27
3.4.1.2.	Yaş	27
3.4.1.3.	Cinsiyet	27
3.4.1.4.	Ağırlık ve Vücut Kitle Endeksi	28
3.4.1.5.	Menstrual Siklus Özellikleri	28
3.4.1.6.	Hastalara Ait Klinik Özellikler	28
3.4.1.7.	Hastalarda İlaç Kullanımı	28
3.4.1.8.	Sigara Kullanımı	30
3.5.	Çalışma Materyali.....	31
3.6.	Veri Toplama Araçları.....	31
3.6.1.	ELISA Testleri.....	32
3.6.1.1.	Serum NMDA Reseptör IgG antikor ve Serum GABA Analizi	32
3.6.1.2.	DHEA Sulfat Analizi	33
3.6.1.3.	DHEA Analizi	34
3.6.1.4.	Pregnenolone Sulfat analizleri.....	35
3.6.1.5.	İmmünohistokimyasal Analizler.....	35
3.7.	Araştırmanın Planı ve Takvimi.....	36
3.9.	Etik Kurul Onayı	36
4.	BULGULAR	37
4.1.	DHEA Sonuçları.....	37
4.2.	DHEAS Sonuçları.....	38
4.3.	PS Sonuçları	39
4.4.	NMDA Antikor Ölçümleri	40

4.5.	GABA Ölçümleri.....	41
4.6.	DHEA, DHEAS, PS NMDAR Antikoru ve GABA Sonuçlarında Elde Edilen Verilerin Korelasyon Analizi.....	42
4.7.	Trombosit GABA ve NMDA Reseptör Analizi	45
5.	TARTIŞMA	47
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7.	KAYNAKLAR	55
8.	EKLER	64
8.1.	Gönüllü Bilgilendirme Formu	64
8.2.	Etik Kurul Onayı	70
8.3.	Özgeçmiş	71

Tablolar Dizini

Tablo 1: DSM-IV-TR' ye Göre Majör Depresif Dönemin Tanı Ölçütleri	7
Tablo 2: DSM-IV-TR' ye Göre Manik Dönemin Tanı Ölçütleri.	8
Tablo 3: DSM-IV-TR' ye Göre Karma Dönemin Tanı Ölçüt	9
Tablo 4: DSM-IV-TR' ye Göre Hipomanik Dönemin Tanı Ölçütleri.....	10
Tablo 5: Nöroaktif steroidler tarafından modüle edilen nörotransmitter reseptörleri [99]	25
Tablo 6: Hastalarda İlaç kullanımı.	29
Tablo 7: Sigara Kullanımı Hasta ve sağlıklı gönüllülerde sigara kullanımı.....	30
Tablo 8: Serum DHEA düzeyleri.	38
Tablo 9: Serum DHEAS düzeyleri	39
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubundaki serum PS düzeyleri.....	40
Tablo 11: Serum NMDAR düzeyleri.....	41
Tablo 12: Serum GABA düzeyleri.....	42
Tablo 13: DHEA, DHEAS, PS NMDAR ve GABA sonuçları korelasyon tablosu	42
Tablo 1: Trombosit GABA ve NMDA Reseptör düzeyleri ve serum nörosteroid düzeyleri korelasyon tablosu.....	46

Şekiller Dizini

Şekil 1: Bipolar semptomların ekspresyon modeli olarak anteriyör limbik ağın şematik gösterimi [39]	15
Şekil 2: Mani patogenezinde dopamin transportörünün (DAT) rolü[56]	17
Şekil 3: Sinir sisteminde üretilen nörosteroidler.....	20
Şekil 4: Steroid sentezinin mikrozomal ve mitokondrial kompartmandaki bölümleri.....	21
Şekil 5: Steroidlerin biyosentez yolağı	22
Şekil 6: PS'nin prefrontal korteks ve hippokampusta glutamat salınımına etkisi [98]	24
Şekil 7: Hastalarda ilaç kullanımı yüzde grafiği.....	29
Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanımının yüzde olarak dağılımı.	31
Şekil 9: Serum NMDAR IgG antikoru standart eğrisi.....	33
Şekil 10: Serum GABA Standart eğrisi	33
Şekil 11: DHEA-S Standart Eğrisi.....	34
Şekil 12: DHEA Standart eğrisi.....	35
Şekil 13: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum DHEA sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$).....	37
Şekil 14: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum DHEAS sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$).....	38
Şekil 15: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum PS sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$).....	39
Şekil 16: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum NMDA antikor sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$).....	40
Şekil 17: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum GABA antikor sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$).....	41
Şekil 18: Trombosit NMDA reseptör ekspresyonu (Işık mikroskopisi ile immunohistokimyasal görüntüleme)	45
Şekil 19: Serum NMDAR antikoru düzeyi ve trombosit NMDA ve GABA reseptör yoğunluğu	45

Kısaltmalar

5-HIAA: 5-Hidroksiindol asetik asit

5-HT: Serotonin

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ASK: Anterior Singulat Korteks

BB: Bipolar Bozukluk

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

Ca: Kalsiyum

DAT: Dopamin Taşıyıcısı

DHEA: Dihidroepiandrosteron

DHEAS: Dihidroepiandrosteron Sülfat

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

EIA: Enzim İmmün Assay

GABA: Gamma Aminobütirik Asit

HPA: Hipotalamik–Pituitary–Adrenal Aksis

HVA: Homovalinik Asit

LCMS/MS: Likit Kromatografi Kütle Spektroskopisi

MHPG: 3-metoksi 5-hidroksifelin Glikol

NMDA: N-metil D-Aspartat

NS: Nörosteroid

P: Pregnenolon

PBR: Periferik Benzodiazepin Reseptörü

PROG: Progesteron

PS: Pregnenolon Sülfat

SSS: Santral Sinir Sistemi

SULT: .Sulfotransferaz

UGT: Glukuronosiltransferaz

VGlut1: Veziküler Glutamat Transporter



TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında her türlü destek ve önerileri ile yardımlarını esirgemeyen, deneyimlerinin ve bilimsel desteğinin yanı sıra manevi olarak da her zaman yanımda hissettiğim danışmanım Sayın Prof. Dr. Pınar AKAN'a,

Tecrübelerini benimle paylaşan, yol gösteren ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Zeliha TUNCA ve Sayın Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM ' e

Yüksek lisans eğitimimiz süresince biz öğrencilere yol gösteren değerli Sinirbilimler Anabilim Dalı öğretim üyelerimize,

Çalışmalarımız boyunca verilerin toplanmasında verdikleri emek ve desteklerden ötürü Sayın Uzm. Dr. Deniz CEYLAN 'a ve Sayın Uzm. Dr. Güneş CAN ' a

Yüksek lisans eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Sayın Doc. Dr. Özlem Gürsoy ÇALAN, Cumhur DOĞAN ve R. Uğur BORA ' ya

Her zaman yanımda olan eşim Nehir DOYURAN 'a

Hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan annem Melek DOYURAN ve babam Yılmaz DOYURAN ' a,

Yaptığımız araştırmanın mali desteğini sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Kerim DOYURAN

**BİPOLAR BOZUKLUKTA SERUM PREGNENOLONE,
DEHİDROEPIANDROSTENEDİON VE SULFAT ESTERLERİNİN
PERİFERAL NMDA, GABA RESEPTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Kerim Doyuran, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim
Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir

kerimdoyuran@gmail.com

ÖZET

Nörosteroidler santral sinir sisteminde sentezlenebilen steroid hormonlardır. Beyin gelişimi ile birlikte santral sinir sisteminin uyarılmasını ekstatatör ya da inhibitör etkileri ile kontrol edebilirler. Nörosteroidlerin duygu durum değişimlerdeki rolü ise henüz net olarak tanımlanmamıştır. Trombositler içerdikleri reseptörleri ve sentezledikleri proteinleri nedeni ile nöronların periferik bir modeli olarak kabul edilebilir. Bizim çalışmamız ile duygu durum bozukluklarında N-methyl-D-aspartate (NMDA) ve gama-aminobutirik asit (GABA) reseptörleri için aktif steroidlerden pregnenolone sülfat (PS), Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA sülfatın (DHEAS) periferik değişiminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca trombosit reseptör oranları ile bu reseptörlerin olası substratlarının serum düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızda duygu durum bozukluğu tanısı almış hastalar (n=34) ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından hastalarla eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin (n= 17) serum GABA, NMDA, DHEA ve DHEAS düzeyleri ELIA, PS düzeyi ise LCMS MS yöntemi ile çalışıldı. Hastaların klinik bulguları Barrat Impulsivite Ölçeği, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, Trial Making Testi, Çok Boyutlu Mükemmeliyetçilik Ölçeği (ÇBMÖ) ile değerlendirildi. Sağlıklı gönüllüler yapılandırılmış görüşmeler ile (SCID-sağlıklı) değerlendirildi.

Duygu durum bozukluğu saptanan hastalarda PS NMDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken DHEAS düzeyi anlamlı düşük bulundu. Trombosit GABA reseptör düzeyinin, serumda bulunan substrat düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi.

Bu tez çalışması ile duygu durum bozukluklarında nöroaktif steroidlerden PS ve DHEAS ile trombosit NMDA ve GABA reseptör oranları literatür taramamıza göre ilk kez olarak eş zamanlı olarak değerlendirildi. Çalışmamızın verilerine göre DHEAS ve PS

düzeylerinin anlamlı değişimi duygu durum bozuklarında bu parametrelerin özellikle kadın cinsiyetin takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha geniş gruplarda karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Duygu Durum Bozuklukları, Nörosteroid, Pregnenolon, DHEA, NMDA, GABA



THE RELATIONSHIP WITH SERUM PREGNENOLONE, DEHYDROEPIANDROSTERONE AND SULPHAT ESTERS , PERIPHERAL NMDA , GABA RECEPTORS IN BIPOLAR DISORDER

ABSTRACT

Neurosteroids are steroid hormones which are occurred in central nervous system. Together with brain development, they can control stimulation of nervous system by their inhibitory or excitatory effects. The role of neurosteroids in mood changes has not been fully defined, yet. Platelets may be accepted as neuronal model because of their protein and receptor expressions. This study aimed to determine the peripheral levels of pregnenolone sulfate (PS), Dehydroepiandrosterone (DHEA) ve DHEA sulfate (DHEAS) which are active steroids for gamma-aminobutyric acid (GABA) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in mood disorders. Also, It has been evaluated the relationship between the ratios of receptors in platelets and the levels of their possible substrates in serum.

The patients with mood disorders (n = 34) and healthy controls which are matched to patients for age, gender and education level (n = 17) were included in the study. Serum GABA, NMDA, DHEA and DHEAS levels were analyzed by EIA, PS levels were determined by LCMSMS method. Clinical symptoms of patients were evaluated by Barratt Impulsivity Scale, Wisconsin Card Sorting Test , Stroop Test, Trial Making Test, Multidimensional Perfectionism Scale. Healthy volunteers were evaluated with structured interviews (SCID-healthy).

DHEAS levels of patients with mood disorders were significantly lower but NMDA and PS levels significantly higher than the control group. The positive correlation was determined between GABA receptor levels of platelets and the levels of substrate in serum.

In our project the rates of receptors in platelets and the levels of PS and DHEAS in serum of patient with mood disorders were simultaneously evaluated for the first time according to our literature review. According to our data, it may be suggested that the levels of DHEAS and PS can be used as a biomarker in mood disorders.

Keywords: Bipolar Disorder, Neurosteroid, Pregnenolone, DHEA, NMDA, GABA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroaktif steroidler santral ve periferel sinir sisteminde sinirsel uyariyı başlatıp, sonlandırabilirler. DHEA, P ve sülfat esterlerinin santral sinir sisteminde genomik ve nongenomik etkileri olduğu özellikle santral sinir sisteminde nöronal gelişimi, miyelinizasyonu, sinaptogenezi, sinaptik işleyişi etkilediği bilinmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar ile söz konusu nörosteroidlerin nörotransmitter reseptörlerinin modülasyonu ile birlikte anti-stres etkileri, nöroprotektif/nörotoksik özellikleri, kognitif-arttırıcı etkileri gösterilmiştir.[1]–[3]

Günümüzde P ve DHEA’nın şizofreni ve BB ile ilişkisi henüz tam olarak ortaya konmamıştır. şizofreni hastalarında periferel DHEA düzeyleri ile klinik bulguların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu ileri sürülmekle beraber tüm steroidlerin öncülü olan P’nin DHEA’a dönüşme nedeni henüz açıklanamamıştır. Bununla beraber duygu durum bozukluklarında serum P ve DHEA/P molar oranının, stresle bozulan hormonal yanıtın bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür. BB’ de yapılan çalışmalar ise kısıtlı sayıdadır. Duygu durum bozukluğu olan hastalarda hipotalamo-hipofizer aksın bozulması ile birlikte bir steroid hormon olan periferel kortizol yüksekliği gözlenmektedir. Bu durum hastalığın yarattığı stresin bir sonucu ya da farklı bir bakış açısı ile hastalığın gidişatını etkileyen temel nedenlerden biri olabilir.[4] Çalışmamızın dayandığı temel hipotez “Nörosteroid hormonların yükselmesi duygudurum bozukluklarında klinik ölçümleri etkiler” dir.

Çalışmamız ile duygu durum bozukluklarında tüm steroid hormonların öncülü ve aynı zamanda bir nörosteroid olan P ile N-metil-D-aspartat (NMDA) ve gama-aminobirik asit (GABA) reseptör uyararı olan nöroaktif steroidlerden PS, DHEA ve DHEAS’in periferel düzeylerinin klinik gidişat ile ilişkisini araştırması, steroid hormonlara bağlı nörobilişsel defisit oluşum hipotezinin geçerliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk (BB) kronik seyreden, ömür boyu süren ve tedavinin sürekli devam ettiği bir hastalıktır. BB tekrarlayan karma epizot, mani, hipomani ve depresyonla karakterizedir. Süreğen seyreden, alçalma ve yükselme dönemleri arasında kişinin hastalık öncesi duygudurumuna genellikle dönebildiği bir duygudurum bozukluğu olarak tanımlanabilir. Yüksek morbidite, intihar riski nedeniyle yüksek ölüm oranına sahip ve tahmin edilenden daha sık görülmesinden ötürü bir halk sağlığı sorunudur. Hasta ve çevresindekilerin yaşam kalitesini düşürür ve belirgin bir yeti kaybına neden olur [5]. BB alt tiplerinin popülasyondaki yaygınlığı farklılıklar gösterir. BB-I için ömür boyu yaygınlık %0-2,4 düzeyindedir. Cinsiyete göre görülme sıklığında ve yaygınlığında farklılık göstermez. BB-II'nin ömür boyu yaygınlığı, %0,3-4,8 düzeylerindedir. Kadınlarda daha sık görülmektedir [6]. Siklotimik bozukluğun ömür boyu yaygınlığı %0,3 ile %0,6 düzeylerindedir. Ayaktan takip edilen hasta grubunda ise ömür boyu yaygınlığının %3 ile %6 arasında değişiklik gösterdiği [7] ve kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir [8]. DSM-IV'e göre, başka türlü adlandırılmayan BB de dahil edildiğinde BB' nin ömür boyu yaygınlığı %4,5 olarak bildirilmektedir [9].

2.1.1. Tanı

BB bir hastada depresif, manik, hipomanik ya da karma dönem atakları olarak kendini gösterebilir.

Manik dönem hasta duygudurumu; yükselmiş duygudurum, bilişsel olarak; grandiyozite ve psişik hızlanma, motor alanda; motor eksitasyon ve riskli davranışlar, somatik olarak; azalan uyku gereksinimini ve yükselen libido gibi belirtiler ile karakterizedir. Manik dönem hastalarında duygudurum ile uyumlu seyreden psikotik belirtiler gözlenebilmektedir. Ayrıca artan dürtüsellikle birlikte risk alma davranışları sebebiyle tabloya alkol ve kötüye madde kullanılmasını da eklenebilir [10]. Ayrıca manik grup popülasyona oranla %300 intihar riski ile ilişkilendirilebilir [11].

Hipomanik dönem manik döneme göre daha kısa süren, genellikle işlevsellikte bozulmaya neden olmayan, psikotik belirtilerin ortaya çıkmadığı ılımlı eşik altı manik durumdur. Hipomanik dönemin kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir [8].

Depresif dönem çökmüş duygudurum, anhedoni ve ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve ajitasyon, uyku-iştah düzensizlikleri gibi vejetatif belirtileri de gösteren bir dönemdir. Bu döneme genellikle duygudurumla uyumlu psikotik belirtiler, pseudodemans, stupor durumları eşlik eder. BB tanısı almış hastaların yaklaşık yarısında, hastalığın depresif dönemle başladığı bildirilmiş ve bu dönemin intihar riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur [12].

Karma dönem yükselme ve alçalmanın eşzamanlı seyrettiği, mani ve depresyon semptomlarının birlikte görüldüğü dönemdir. Hasta manik ve depresif belirtileri dalgalanmalarla gösterir. DSM-IV karma dönem için manik ve depresif belirtilerin aynı anda görülmesi şartını tanımlamıştır. Ancak manik dönem içinde iki, hatta bir depresif semptomun belirlenmiş olmasının bile karma dönem tanısı konmasının gerekliliğini savunan yazarlar da vardır [14][13]. Mani dönemlerinin %16-37'sini oluşturan karma mani genellikle mani döneminin alt biplerinden biri olarak değerlendirilir [15][13]. Kadınlarda daha sık görülen karma dönem BB-I' in seyrinde %40 oranında görülebilir [14]. BB' da tedavinin en zor olduğu tablolardan biridir ve çoğunlukla intihar riskinde artışla karakterizedir. Karma dönem diğer dönemlere kıyasla daha uzun sürer. Psikotik belirtiler ile birlikte alkol ve madde kötüye kullanımı sıklıkla görülen tablolardır. Karma dönem yaşanan olgularda distimik zemin ya da depresif kişilik özelliklerinin olduğu gösterilmiştir.

Bipolar Bozukluk DSM-IV-TR Sınıflandırması'nda:

1. Bipolar I Bozukluğu: Bir ya da daha fazla manik veya karma dönem geçirilmesi.
2. Bipolar II Bozukluğu: : En az bir major depresif dönem ile en az bir hipomanik dönemin varlığı
3. Siklotimik Bozukluk: Manik dönem ölçütlerine ulaşamayan (hipomanik) ve major depresif dönem ölçütlerine ulaşamayan depresif belirtilerin, süregen bir şekilde sürmesi
4. Başka Türlü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk: Herhangi özgül bir Bipolar bozuklukğun tanı ölçütlerini karşılamayan, bipolar özellikler gösteren bozukluklar. olarak yer almaktadır.

Tablo 2: DSM-IV-TR' ye Göre Majör Depresif Dönemin Tanı Ölçütleri

A. iki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

(1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da baskalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

(2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

(3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5' inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.

(4) Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomninin (aşırı uyku) olması.

(5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

(6) Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü, kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

(8) Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi bunu söyler ya da başkaları gözlemiştir)

(9)Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir Karma Hastalık dönemi tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. Hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Bu belirtiler yasla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

Tablo 3: DSM-IV-TR' ye Göre Manik Dönemin Tanı Ölçütleri.

A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

(1)Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2)Uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder)

(3)Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

(4) Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin pesi sıra gelmesi yaşantısı

(5) Distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)

(6) Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, iste ya da okulda, cinsel

açıdan) ya da psikomotor ajitasyon

(7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere asırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alış verişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)

C. Bu belirtiler Karma Hastalık döneminin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tablo 4: DSM-IV-TR' ye Göre Karma Dönemin Tanı Ölçüt

A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik hastalık dönemi hem de bir Majör Depresif Hastalık dönemi için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılması gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tablo 5: DSM-IV-TR' ye Göre Hipomanik Dönemin Tanı Ölçütleri.

A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum iritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

(1) Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) Uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hissedir)

(3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

(4) Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin pesi sıra gelmesi yaşantısı

(5) Distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkatsiz, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)

(6) Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, iste ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon

(7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn elindeki tüm parayı alışverişe yatırır, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunur ya da aptalca iş yatırımları yapar)

C. Bu hastalık dönemi sırasında, kişinin hastalık belirtilerinin olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.

E. Bu hastalık dönemi, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durum doğrudan (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.1.2. Patogenez

BB' nin patogenezi tam olarak bilinmese de bu konu üzerine yapılan genetik çalışmalar hastalığın genetik faktörler ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca beyindeki yapısal ve işlevsel değişikliklerin hastalığın başlangıcında mı yoksa hastalığın sonucunda mı olduğu net olarak bilinmese de hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasının da fayda sağlayacaktır. İn-vivo biyokimyasal çalışmalar, nöropatolojik çalışmalar hastalığın sebep ve gelişiminde bize fikir vermektedir.

2.1.3. Kalıtım

Yapılan ikiz, aile ve evlat edinme çalışmaları BB' nin patogenezinin irsi faktörlerle ilişkisini göstermiştir [16][17]. BB' nin yaşam boyu riski genel polipulasyonda % 3 ten düşüktür. Bu oran içinde en az bir BB hastası bulunan ailelerde akrabalar için 5-10 kat artmaktadır. Monozigot ikiz çalışmalarında ise bu oran %40-70 arasındadır [17]. Ayrıca İsveç'te birinci derece akrabalarında BB bulunan 2 milyon aile ile ulusal kayıtlardan yapılan bir araştırmaya göre, kardeş veya ebeveynlerinde BB' nin görülme riskinin arttığı gösterilmiştir [18].

BB' nin aday genleri ile geniş ölçekli çalışmalar yapılmıştır fakat BB' nin tek bir genden kaynaklanmadığı, aday genlerle beraber çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir [17]. Genom çalışmaları farklı genetik varyantların BB ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Kalsiyum kanallarının alt ünitesi ve kanal kapıları ile ilişkili olan CACNA1C lokusu tutarlı bir duyarlılık odağı olmuştur [19]. BB tedavisinde kullanılan lityum ile yapılan çalışmalarda kalsiyum kanallarının BB'de rolü olduğu önerilmiştir. Fare beyinde yapılan lityum çalışmaları, kalsiyum kanallarının alt ünitelerinde down regülasyon olduğunu göstermiştir [20].

BB' nin patogenezi ile pleyiotropik olabileceği ve başka tip psikopatolojiler için de risk oluşturabileceği tartışılmıştır [18]. Örnek olarak, BB, unipolar majör depresyon, şizofreni, otizim spektrum bozukluğu, defisit-hiperaktivite bozukluğu hastalarından oluşan 33,332 hasta grubu ve 27.888 kontrol ile yapılan genom-wide asosiyasyon meta analiz çalışmasında 3. ve 10 . kromozomda single-nukleotide polimorfizimin bu beş hastalıkta ilişkili olduğu gösterilmiştir [21]. Bu polimorfizimlerden biri beyinde lokalize kalsiyum kanal altünitelerini kodlayan gendedir ve kalsiyum sinyalizasyonu nöronal gelişim ve büyümeyi regüle eder [22].

2.1.4. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar

Duygudurum regülasyonunda iki majör nöroanatomik sirkülün rol oynadığına inanılmaktadır: limbik-talamik-kortikal sirkül ve limbik-striatal-pallidal-kortikal sirküldür [23], [24]. Limbik-talamik-kortikal sirkül işleyen bellek ile ilgilidir ve talamusun medul dorsal nukleuslarını, ventrolateral prefrontal korteks ve amigdalayı içerir [25], [26]. Limbik-striatal-pallidal-kortikal sirkül emosyonel ekspresyonla ilgilidir [27]. Bu iki sirkülde de oluşan fonksiyon bozuklukları bir duygudurum bozukluğu ile sonuçlanabilir [26]. BB hastalarındaki nöroanatomik değişimler prefrontal korteks, bazal ganglia, ön beyinin temporal ve frontal loblarının yanı sıra amigdala, talamus ve striatumu içeren limbik sistem parçalarıyla da ilişkili olabilir [28]. BB hastalarında subgenua anterior kortekste de anormallikler bulunmuştur [29]. Bu bölgede sağlıklı kontrollere göre BB hastalarda glial hücre volümünde, glial hücre sayısında ve bölgesel serebral kan akışında düşüş olduğu gözlenmiştir [30][31]. Bozulan yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili prefrontal kortekste nörofizyolojik anormalliklerle beraber artan limbik aktivitede anormal emosyonel proseslerle ilişki bulunmuştur [32]. Prefrontal korteks, bazal ganglia ve limbik sistem emosyonel ve etkilenen regülasyonun kognitif yönü ile BB' de açık bir rol oynamaktadırlar [33]–[35]. Bipolar hastalarda nöroanatomik disfonksiyonun doğası ve lokasyonu semptomlar ile koreledir. Frontosubkortikal sirküldeki anormallikler, özellikle hipokampus ve prefrontal kortekste anormallikler manik hastalarda dikkat çekicidir. Bipolar hastalarda hipokampus ve dorsolateral prefrontal korteksde glial ve nöronal yoğunlukta azalma belirlenmiştir [36]. Bu durum bipolar hastaları ile yapılan beyin görüntüleme ve postmortem çalışmalarda gözlemlenen hücre kayıplarını da açıklamaktadır. Hipokampusun özellikle CA3 bölgesi deklaratif hafızanın formasyonunda önemli rol oynar.

Bipolar hastalarda emosyonel stimulasyonda değişimler gözlenmiştir. Bu değişimlerle beraber ventrolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, subgenual singulat korteks, insula, amigdala ve sitratumu içeren ventral-limbik bölgelerde fonksiyon bozuklukları gözlenmiştir [37]. Fronto-straital-limbik ağdaki fonksiyon bozukluğu normal olmayan emosyonel proseslerle ilişkilidir. Bipolar hastalarda straital aktivitede artış gözlenmiştir. Bu durum ödöl meknizmasının sitimulasyonuna neden olmuştur. [38].

Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında BB'nin işlevsel nöroanatomisi konusunda pek çok ipucu sağlanmıştır. Yapısal görüntülemeler hastalığın gidişatında ve poteansiyel olarak erken başlangıç döneminde prefrontal kortikal bölgelerde (subgenual prefrontal korteks), stratum, amigdala anormalliklerin olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Nörogörüntüleme ve nöroradyolojik yöntemlerle yapılan çalışmalar ile bipolar hastalarında duygudurum ve bilişsel işlevlerde rol alan bölgelerin yapısal ve işlevsel olarak etkilendiği gösterilmiştir. Bu anormalliklerin ne kadarının hastalığın birinci derece etkilerine bağlı olduğu tam olarak saptanamamıştır.

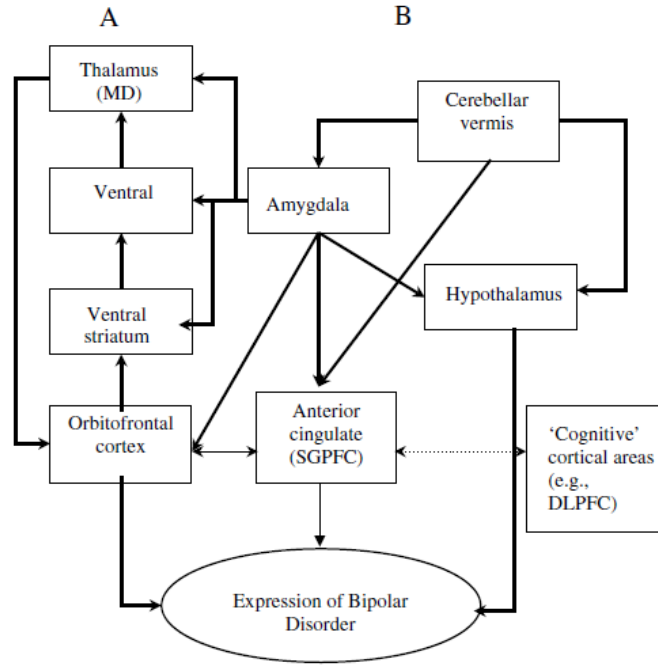
BB'de normalin çok üzerinde duygusal aktivasyon tekrarının varlığının ve duyguların regölasyonundaki bozulmanın nedeni olarak, ventral-limbik yolakta işlevsel fazla uyarılmanın gerçekleşmesi ile kortikal-bilişsel yolaktaki uyarılmanın düşmesi şeklinde beyindeki yollar arasındaki dengelerin bozulması gösterilmiştir.[3-5] Duygu kontrolünü dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ASK), prekuneus ve limbik yapıları da içeren bir ağ ile regölö edildiği bilinmektedir. Sonuç olarak BB' de subkortikal yapıların duyguların kontrolünde yetersiz kaldığı düşünölmektedir. Beyinin tüm bölgelerinin yapısal yönden ve fonksiyonel olarak incelenmesi çalışmalarında, bipolar hastalarda normalin üzerinde aktif olan subkortikal ağ ve normalin altında aktif olan kortikal-kognitif ağ aktivitelerinin gösterilmesi, BB' deki ventral-limbik ve kortikal-bilişsel beyin bölgeleri arasındaki orantının değişmesi nörobiyolojik model için bir destek noktası oluşturmaktadır. Voksel tabanlı morfometrik analizler ile yapılan yapısal çalışmalarda BB tanısı almış hastalarda beyaz cevherde defisit ve azalma ile birlikte beyaz cevher anomalileri sıkça bildirilmiştir. [10-15] Beyaz cevher anomalilerinin BB' nin endofenotipi ve potansiyel bir biyobelirteci olarak görölebileceği önerilmiş ama BB' deki beyaz cevher anormalliklerinin patofizyolojik nedenleri henüz belirlenememiştir. [16]

Beyaz cevher anormalliklerini ölçen çalışmalar sonucunda, majör olarak parahipokampal girusa yakın sağ beyaz cevher ve sağ anterior singulat korteks ve subgenual

singular kortekste yer alan önemli yolaklar olan; superior longitudinal fasikül, inferior fronto-oksipital fasikül , inferior longitudinal fasikül ve posterior talamik fasikülde işlevsel iletimde değişiklikler bildirilmiştir. Bu yolaklar major iletişim yolaklarıdır. Bu yolaklar, yüzdeki duyguları tanımlama becerilerinde önemlidir. Rostral ASK ve SSK duygusal uyaranların tanımlanmasında, bilinçli duygusal yaşantılarda ve otomatik duygusal işlemede etkin rol oynamaktadır.[4,5,19] Bu duygusal işlemlerin işleyişi bipolar hastalarda bozuktur. Duyguları tanıma ve işleme sürecini düzenleyen bu bölgelerdeki işlevsel iletimdeki değişikliklerin, bipolar hastalarda gözlenen belirtilere neden olduğu düşünülmektedir. [18]

Bipolar hastalarda anterior singulatın sağ subgenual bölümünde miyelinizasyon ve akson anormallikleri olduğu bildirilmiştir.[10] ASK'nın yürütücü ve duygusal fonksiyonlar da etkili olduğu tanımlanmış, bu bölgelerdeki bozulma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[27] Bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerdeki bozulma ile superior temporal girus, unkus ve parahipokampal girustaki anormallikler arasında bağlantı olduğu bulunmuştur. Bu nedenlerle bipolar hastalarda frontotemporal bölgedeki myelin ve aksonal anormallikler ile bilişsel işlevlerdeki azalma arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür.[26]

Bipolar hastalarında yapılan beyin kan akımını çalışmalarında depresif atak geçiren hastaların frontal lobundaki kan akımı kontrol grubuna göre artmış, manik atak geçiren hastaların ise sol frontal bölge, sol anterior singulat, parietal korteks ve sağ anterior temporal bölgelerinde kan akışında azalma belirlenmiştir [28]. Buna ek olarak kan akımı azalması ile psikotik belirtilerdeki artışlar arasında ilişki tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular ışığında frontal subkortikal yapılarındaki kan akımı azalması bipolar hastalar için özgün olabileceği bildirilmiştir.[28]



Şekil 1: Bipolar semptomların ekspresyon modeli olarak anterior limbik ağın şematik gösterimi [39]

2.2. Bipolar Bozukluk ve Nörotransmitterler

Duygudurum bozukluklarında görülen davranışsal ve duygudurum disfonksiyonları sıklıkla nörotransmitter anormalliklerini de kapsamaktadır. Monoaminler dopamin, norepinefrin, epinefrin ve serotonini içeren nörotransmitter sınıfıdır. Monoamin nörotransmitter anormallikleri BB hastalarında gözlenmiştir [40][41][42][43].

2.2.1. Norepinefrin

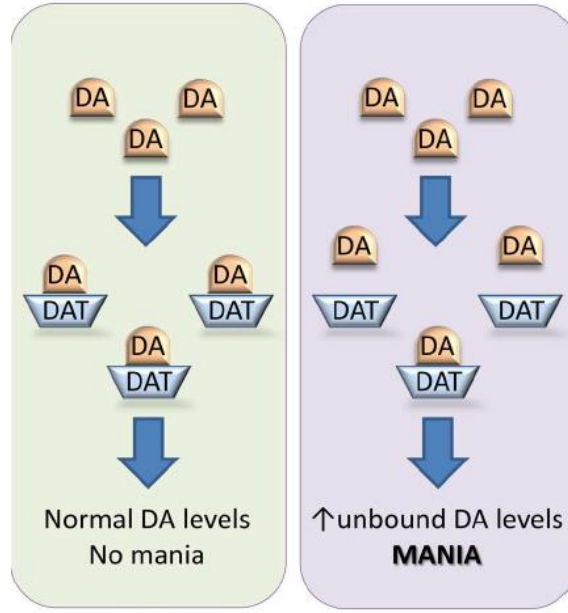
BB hastalarında manik episotta norepinefrinin plazma ve BOS'ta konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir [40][41]. BB hastaları ile yapılan postmortem çalışmalar ile norepinefrinin turnoverinin arttığına gösterilmiştir [44][45]. Diğer taraftan bipolar depresif hastalarda norepinefrinin normal dinlenme çıktısının düştüğü gözlenmiştir [46]. İn vivo çalışmalar norepinefrin ve norepinefrinin majör metaboliti 3-metoksi-5-hidroksifenilglükolün (MHPG) plazma seviyelerinin unipolar depresif hastalarının aksine bipolar depresif hastalarda daha düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır[41]. MHPG'nin idrardaki düzeyi depresif episoda göre manik episodda daha yüksek düzeydedir[43]. Norepinefrinin turnoverı depresyonun derecesi ile ters orantılıdır ve maninin derecesi ile de doğru orantılıdır. Bu durumun açıklaması duygudurum bozukluğu olan hastalardaki α_2 ve β_2 adrenerjik reseptörlerin duyarlılığı ile ilgili olabilir [42]. Bu gözlemler bipolar bireylerde

norepinefrin seviyelerinin dalgalanmalarına aşırı duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde asetilkolin aşırı duyarlılığı da bipolar hastalarında not edilmiştir. α_2 otoreseptör duyarlılığının değişimleri α_2 otoreseptör aktivitesinde yükselmeye neden oluyor olabilir. Bu durumda norepinefrinin salınımında azalmaya neden olarak duygu durumu etkiliyordur[46].

2.2.2. Dopamin

Dopamin bir katekolamindir ve BB' de önemli rol oynamaktadır [47]. Artan dopamin aktivitesi mani ve hezeyanal semptomları arttırmaktadır [41][48][49]. Dopaminin BB' nin etiyolojisinde de önemli bir rol oynamaktadır. Dopaminerjik aktiviteyi (L-DOPA, bromokriptin, anfetamin) arttırmak için madde verilen sağlıklı gönüllülerde manik durumlar gözlenmiştir [50][51]. Ayrıca Parkinson's hastalığı olan bireylere yüksek dozda dopamin prekürsörü verilmesi ile manik semptomlar gözlenmiş ve dopamin prekürsörünün geri çekilmesinden sonra depresif durum gözlenmiştir [52]. Dopamin eksikliği depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığından şüphelenilmektedir. Dopamin ile ilişkili katekolamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) seviyelerinin düşmesi depresif ve intihara doğru giden hastaların BOS'larında düzenli olarak gözlenmiştir [53][41][54]. Bu bulgular dopamin nörotransmisyonundaki düşüş ile depresyon ve intihara yatkınlık arasında korelasyon olduğunu gösteriyor olabilir. Aynı zamanda bu durum BB' de depresif durumda katekolamin düşüşü teorisini de destekliyor. Dopaminin artması manik durum ile korele iken dopamin seviyesinin düşmesinin veya çok azalmasının depresyona neden olabileceğini ortaya çıkarıyor. BB' nin klinik doğasının, dopamin reseptörünün potansiyel olarak downregule olmasını takiben dopamin seviyesinde aşırı artışa neden olabileceği söylenmiştir [52].

Dopamin nörotransmisyonu birincil olarak dopamin reseptörünün (DAT) dopamini sinapstan geri alması ile regüle edilir. Dopamin sinir sistemin dopamin fonksiyonuna aracılık eden G protein bağlı reseptörlere (D1,D2,D3,D4,D5) bağlanır. DAT'ı içeren bu mekanizma presinaptik dopamin fonksiyonunun markör olarak kullanılır ve bipolar bozukluğu olan bireyler de işlevsiz olduğu bulunmuştur. Stratumda kullanılabilir DAT seviyeleri sağlıklı kontrollere göre bipolar hastalarda anlamlı olarak düşük çıktığı gösterilmiştir [55]. Hayvan çalışmalarında Şekil 2' de gösterildiği gibi DAT fonksiyonu düşürülmüş farelerde manik özellikler (artan risk alma davranışı) meydana çıkmıştır. Farelerde, DAT kullanılabilirliğinin düşürülmesi sinaptik dopamin seviyesini yükselttiğinden maniyi kolaylaştırıyor olabileceği söylenmiştir [45].



Şekil 2:Mani patogeneğinde dopamin transportörünün (DAT) rolü[56]

2.2.3. Serotonin

BB' de, bir indolamin olan serotoninin (5-HT) de anormallikleri gözlemlenmiştir. Dorsolateral prefrontal kortekste hipokampal 5-HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5-HT_{1B} mRNA ve 5-HT_{1A},5-HT_{2A} reseptör mRNA seviyeleri BB' de çalışmaları ve serotonin mRNA seviyelerinde yükselme 5HT_{2A} mRNA seviyelerinde düşüş olduğunu ortaya çıkarmıştır [57]. Çalışmalar majör depresif epizot ve serotonerjik değişimle arasında korelasyon olduğunu göstermiştir [58][59]. Depresyonda olan kişilerde orta beyin ve plateletlerde serotonin transportörlerine radyoligan bağlanmasında düşüş olmuştur [58]. Bipolar depresif ve aynı şekilde ötimik bipolar hastalarında santral serotonerjik aktivitede düşüş olduğu bulunmuştur [60][61]. Depresif epizottaki bipolar hastalarında, yakın akrabalarında ve depresyon hastalarında hipokampus, amigdala ve rafe de 5-HT_{1A} reseptör bağlanmasında düşüş rapor edilmiştir [62]. Depresif episottaki kadın hastalarda ise 5-HT_{1A} seviyelerinin yükseldiği not edilmiştir [63]. Bu bulgular otoreseptör bağlanmasında yükselme olduğunu göstermektedir. Bu yükselme serotonin seviyesinin düşmesi ile beraber postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörünün upregülasyonu ile sonuçlanıyor olabilir [63]. Depresif episotta 5-HT_{1A} reseptörüne bağlanmanın düşmesinin açıklaması olarak kortizol salınımındaki artış önerilmiştir. Çünkü beyinin bazı bölümlerinde postsinaptik 5-HT_{1A} reseptör mRNA ekspresyonunun inhibisyonu kortikosteroid reseptörlerinin sitümülasyonuna bağlıdır [43]. Bu veriler bipolar semptomlarının başlangıcı ve manik ve depresif epizotların tekrarlanmasının stres zamanlarında ortaya çıktığı gözlemini desteklemektedir.

Triptofan tüketilmesini içeren model de BB' de seratonin araştırılmasında rol almıştır. Triptofanın tüketilmesi seratonin salınımını düşürür. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda antidepresan ilaçların tersi etki yaparak depresyonun ikinci kez tekrarlamasıyla ilişkilidir [64]. Bipolar hastalarının hastalıktan etkilenmemiş akrabaları üzerinde seratonin seviyesinin azalmasının kognitif etkilerinin duyarlılığı araştırılmıştır. Bu araştırma ile seratonindeki seviye düşüşünün BB' nin kalıtsal markörü yada endofenotip olarak hizmet edip edemeyeceği konusunda araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar ile BB' de seratonin metabolizmasında gözlenen bozulmaların irsi olabileceği önerilmiştir [65].

Seratonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin (5-HIAA) düşmesi BB' de ve duygudurum bozukluklarında gözlenir [54]. Bu düşüş agresyon, impusivite ve intihar girişiminde bulunan bireylerde not edilmiştir [43]. Ancak manik bireylere karşı depresif bireylerde bu düşüş oldukça tartışmalıdır. Çelişkili sonuçlara rağmen 5-HIAA' nın BOS'taki seviyelerinin düşüşü mani ve impulsiv, agresif davranışlar ile koreledir. Bu durum seratonin BB' nin patofizyolojisindeki önemini rolünü ortaya koymaktadır [56].

2.2.4. Glutamat

BB hastalarında glutamat ve glutamat reseptörü fonksiyon bozuklukları not edilmiştir. Glutamat kognisyon, öğrenme ve hafızayı etkileyen majör eksitator nörotransmitterdir [66]. Glutamat selüler survi, sinaps yıkımı ve formasyonu, beyin gelişimini etkileyen enformasyonları yönetir. Ancak sinir sisteminde doğru yerde, zamanda ve konsantrasyonda olmaz ise nörotoksik olabilir [67]. BB hastalarında stresle indüklenmesiyle hipokampal laktat ve glutamat seviyelerinde değişimler not edilmiştir [68]. Akut manide özellikle dorsolateral prefrontal kortekste glutamat seviyeleri yükselmiştir [69]. Bipolar hastalarında kortekste glutamat seviyelerinin yükselmesi nedeni ile glutamat nörotransmisyonunun yükseldiği rapor edilmiştir [70]. Daha spesifik olarak bipolar hastalarında anteriör singulat kortekste glutaminerjik nöronlarda ekspresye edilen veziküler glutamat taşıyıcı (VGluT1) ekspresyonu yükseldiği bulunmuştur [70]. VGluT1, netrin-G2, netrin-G1 ve netrin-G1 in izoformları olan Gqc, G1d akson yönlendiren ve selüler adhezyon molekülleridir [70]. Bipolar hastalarında netrin-G ekspresyonunun sağ anteriör singulat kortekste yükseldiği de bulunmuştur. Netrin-G moleküllerinin eksitator yolların formasyonunu ve pastisitesini etkilediği bilinmektedir. Bipolar hataların beyinde yükselen netrin-G ekspresyonunun glutamat nörotransmisyonunda yükselme ve olasılıkla nörotoksositeye neden olduğu önerilmektedir [70].

2.2.5. GABA

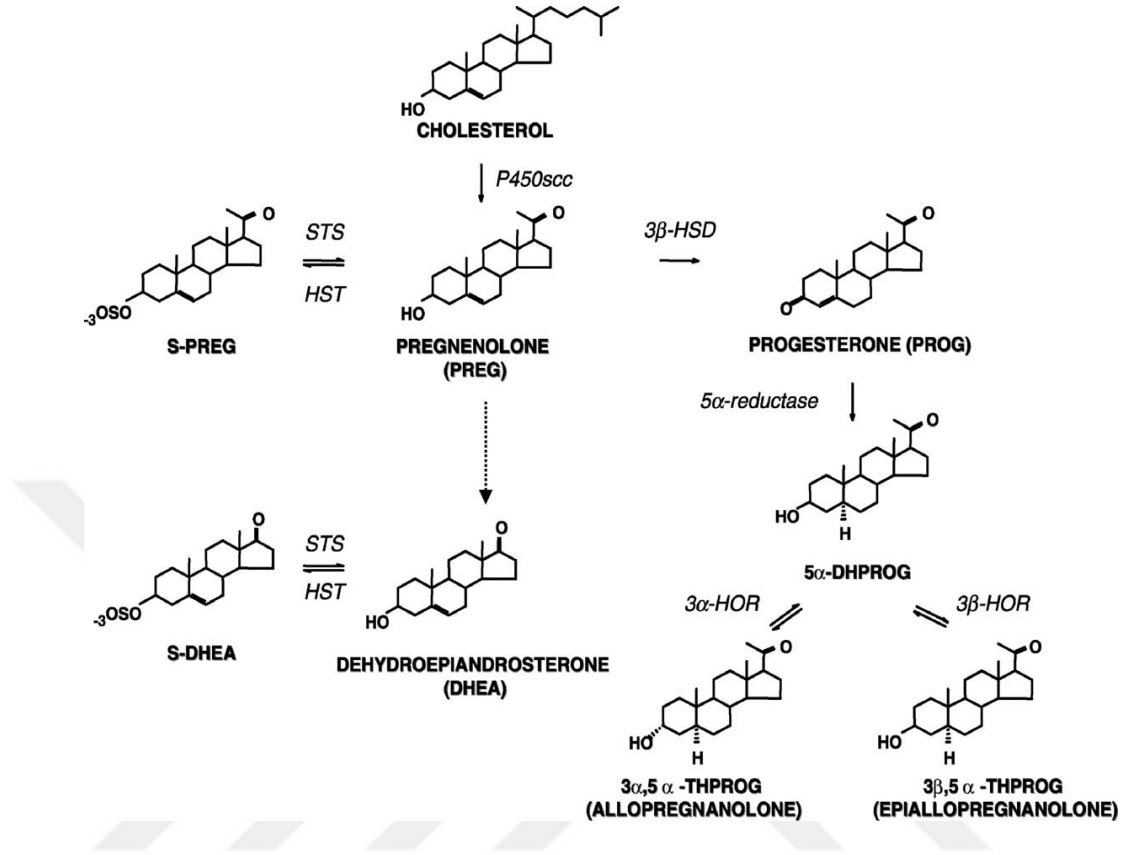
Bipolar hastalarında anormal gama amino bütirik asit (GABA) seviyeleri belirlenmiştir. GABA santral sinir sisteminde diğer nörotransmitterlerin aktivitesini modüle eden inhibitör bir nörotransmitterdir [71]. GABA hipokampal ve kortikal sirküllerin modülasyonunda rol alır ve diskriminatif enformasyon işlenmesinde, osilator ritmin oluşturulmasında rol alır [72]. GABA özellikle manik ve karma dönemlerde agresif ve dürtüsel davranışların inhibisyonuna katılır [72]. Bipolar bozukluğu olan bireylerde GABA defisitleri ile birlikte kortekste inhibitör aktivitenin düştüğü rapor edilmiştir [73], [74]. Serebral kortekste GABA internöronlarının glutamat ile normal olmayan modülasyonu N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün NR2A alt ünitesi yoluyla gerçekleştiği not edilmiştir [75]. Bipolar hastalarında özellikle anterior singulat korteksin ikinci tabakasında azalan NR2A mRNA' ları gösterilmiştir [75]. Bipolar mani ve depresyonda azalan plazma GABA seviyeleri de gösterilmiştir [76]. Hayvan çalışmaları, depresif durumda düşen GABA seviyelerinde GABA agonistlerinin uygulanmasını takiben bu düşüşte düzelmeler olduğunu ortaya çıkarmıştır [76]. BB, şizofreni, otizim post mortem çalışmalarında sağlıklı gönüllülere göre serebellumda GABA_b reseptör altünitelerinde (BABBR1 ve BABBR2) anlamlı bir düşüş not edilmiştir. Bazı antidepresan sınıflarının GABA_b reseptörünün regülasyonunu arttırdığı belirlenmiştir [73]. Valproat, karbamazepin, gabapentin, lityum karbonat gibi duygudurum düzenleyici ilaçlar muhtemelen GABA etkinliğini ve kullanılabilirliğini arttırarak agresif ve dürtüsel davranışlarda azalmayı sağlamıştır. Bu hastalarda GABA seviyelerinin değiştiği not edilmiştir [72].

2.3. Nörosteroidler

2.3.1. Tanım

Steroid hormonlar üreme bezleri, böbreküstü bezleri korteksi gibi hormon salgılayan endokrin organlardan salgılanan ve lipofilik yapıları sayesinde kan beyin bariyerini geçerek SSS' ne ulaşabilen hormonlardır. Fakat, kolesterolden denovo olarak beyin veya sinir sistemi içinde sentezlenen bir grup steroid hormon periferik kaynaklara ihtiyaç duymadan nöronal aktivitenin değiştirilmesini sağlarlar. Bu tip nöroaktif steroidlerin orijinleri alışılmışın dışında olup, farklı işlevlerinden ötürü "nörosteroidler" olarak adlandırılırlar [77][78].

Şekil 3'te nöronal doku kaynaklı nörosteroidlerden (NS) bir kısmı görülmektedir [79]. Pregnenolone (P) ve pregnenolon sülfat (PS) bu NS'lerin en belli başlılarından [80].



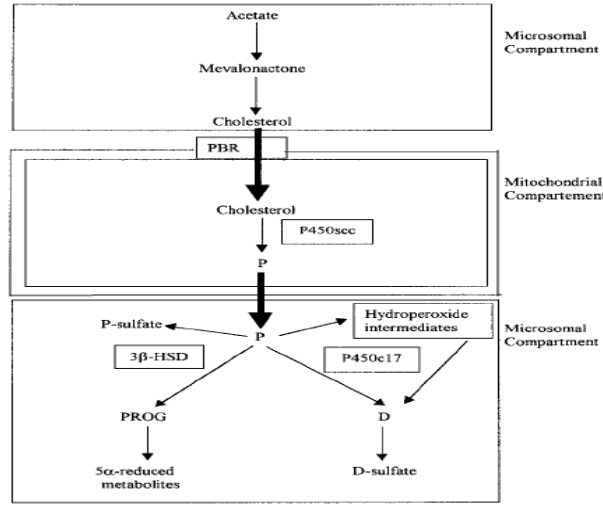
Şekil 3: Sinir sisteminde üretilen nörosteroidler

2.3.2. Nörosteroidlerin Biyosentezi

Sıçanlarda böbreküstü ve üreme bezleri alınarak [77][81]ve maymunlarda ise adrenal baskılanmanın sağlanması sonrasında [82] sinir sistemi içerisinde steroid hormon varlığının gösterilmesi sinir sisteminde steroid sentezininin devam ettiğinin kanıtlarından birkaçıdır. Steroid sentezi mitokondride başlar. Kolesterolün pregnenolona sitokrom P450 kolesterol side-chain cleavage (P450scc) enzimiyle katalizlenen dönüşüm basamağı mitokondride başlar ve tüm steroid hormonlarla birlikte NS'lerin sentezi için de hız sınırlayıcı basamaktır.

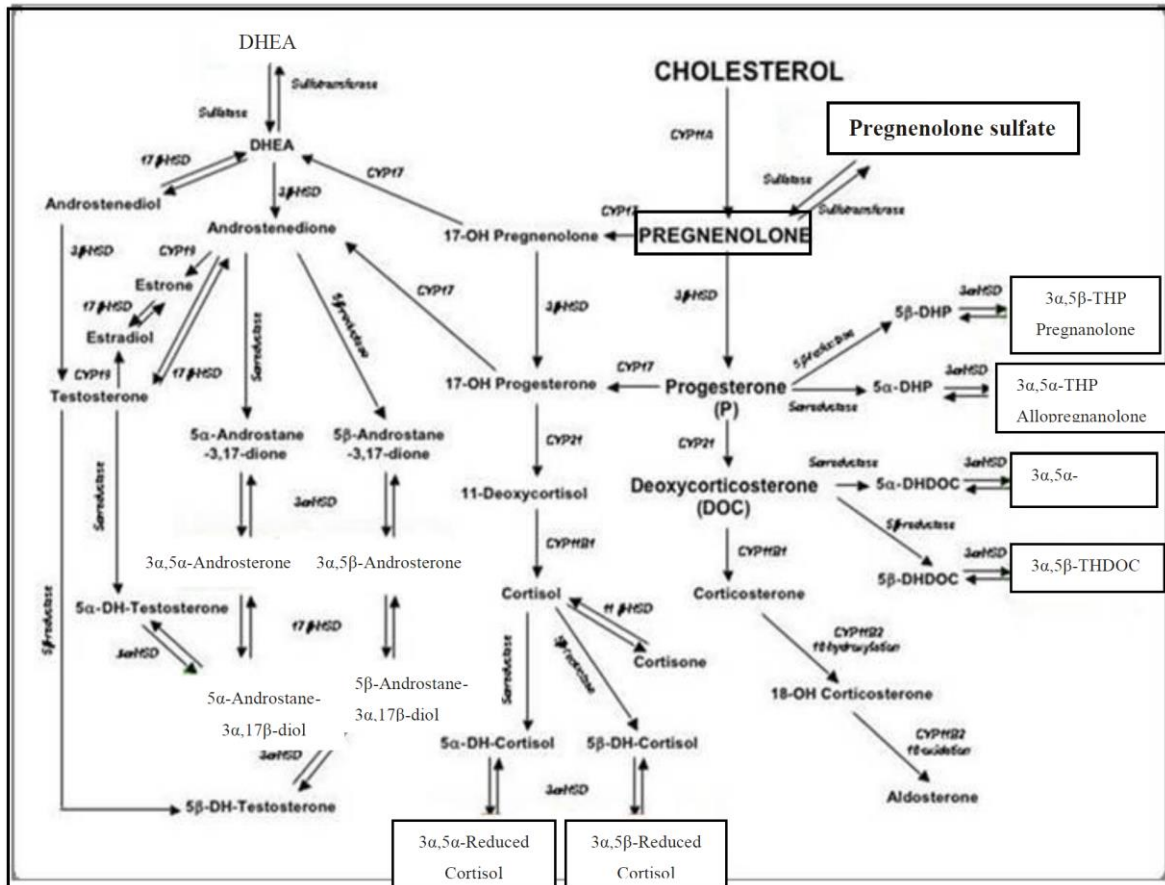
P450scc enzimi özellikle oligodendrositlerde bulunup [85][86] beyinin beyaz cevherinde [83][84] yer alır. Mitokondri dışı zarındaki periferik benzodiazepin reseptörü (PBR) mikrozomal kompartmanda bulunan kolesterolün iç zara bağlı P450scc enzim kompleksi ile etkileşime girmesine yardım eder. Kolesterol mitokondriyal kompartmanda P sentezi yolağındaki ilk hız sınırlayıcı basamakta CYP11A (P450scc) enzimi ile P'ye

dönüştürülür (Şekil 4). Sentezlenen P mikrozomal kompartmana geçtikten sonra endoplazmik retikulumun 3 β -hidroksisteroid dehidrogenazı (3 β -HSD) ile progesterona okside olur, CYP17 (P450c17) enzimi ile de P'den DHEA oluşur [87]. P ve DHEA'nın PS ve DHEAS'a dönüşümü sitozolik enzimler ailesinden hidroksisteroid sülfotransferaz (HST;EC 2.8.2.2) enzimi tarafından katalizlenir. Bu enzim 3'-fosfoadenozin 5' fosfosülfat (PAPS)'ın sülfonat kısmını steroidlerin 3-hidroksi bölümüne transfer eder [88][89]. Pregnenolonun sentezinden sonraki bu basamakların oligodendroglial hücrelerin dışında astrosit ve nöronlarda gerçekleştiği ileri sürülmektedir[90].



Şekil 4: Steroid sentezinin mikrozomal ve mitokondrial kompartmandaki bölümleri

Steroid hormonların sentez yolağı ve bu yoldaki enzimler şekil 4'te gösterilmiştir.



CYP11A=P450_{scc}=sitokrom P450 kolesterol yan zincir kırıcı enzim (Kolesterolün pregnenolona dönüştürüldüğü ilk hız kısıtlayıcı basamak); Sülfotransferaz (HST=EC 2.8.2.2 =SULT2B1a=Pregnenolon sülfotransferaz)(P'den PS'e oluşumunu katalizleyen enzim); 3β-HSD=3β-hidroksisteroid dehidrogenaz; 3α-HSD=3α-hidroksisteroid dehidrogenaz; 17β-HSD=17β-hidroksisteroid dehidrogenaz; CYP17 =P450c17; DHEA: Dihidroepiandrosteron; DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat; DHP: Dihidroprogesteron; THP: Tetrahidroprogesteron; 3α,5β-THP: Pregnanolon; 3α,5α-THP: Allopregnanolon; DHDOC: Dihidrideoksikortikosteron; THDOC:tetrahidrideoksikortikosteron; 3α,5α-THDOC: 3α,5α tetrahidrideoksikortikosteron

2.3.3. Nörosteroidlerin Metabolizması

NS metabolizması birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Çalışmaların çoğunda iyi bilinen faz 1 yolağına odaklanılmıştır [92][93]. Pregnenolondan dihidroepiandrosteron, progesteron, pregnanolon, allopregnanolon, testosteron ve östrojenin de içinde bulunduğu çeşitli steroidlerin sentezi basamaklarını bu yolak içermektedir. Diğer taraftan daha az çalışılmış olan faz 2 NS metabolizma yolağı ise yeterince aydınlatılamamıştır. Faz 2 metabolizması steroidlerin temel konjugasyon reaksiyonlarının basamaklarından sırasıyla sülfatlanma ve glukuronidasyon basamaklarını içermektedir. Yine sırasıyla sülfotransferaz (SULT) ve glukuronoziltransferaz (UGT) enzimlerinin katalizlediği bu enzimlerin izoenzimleri insan, maymun ve sıçan beyinde gösterilmiştir[94].

Sitozolde bulunan sülfotransferazlar küçük endojen bileşikler olan hormon ve nörotransmitterler ile ilaçlar ve ksenobiotiklere sülfat transferinde görevli enzimlerin bir üst ailesini oluşturmaktadır. Sülfotransferazların SULT2 ailesi tarafından katalizlenen yüksüz steroidlerin sülfatlanması steroid sentezlenmesi, steroidlerin taşınması ve steroid metabolizmasında görev almaktadır. SULT2 ailesi iki alt ailede toplanmıştır. Bunlar, prototipik steroid sülfotransferaz olan SULT2A1 ve SULT2B1'dir. SULT2B1 geni SULT2B1a ve SULT2B1b olmak üzere iki izoform kodlamaktadır. SULT2B1a büyük oranda P'i sülfatlarken, SULT2B1b kolesterolü tercih etmektedir.

NS'ler kısmen sülfat esterleri, glukuronid esterleri ve yağ asidi esterleri formundadır. NS'lerin ester formları genelde serbest steroidler ile eşit konsantrasyonda yada ester formlarının konsantrasyonu serbest steroidlerden yüksektir. Serbest 3 β hidroksi steroidler (P, DHEA) ve bunların sülfat esterleri belirgin biyolojik aktivite gösterirken sinir dokusunda diğer ester formlarının aktivitesiyle ilgili çok az şey bilinmektedir[87]. Glukuronidlerin varlığı kemirgen beyinde gösterilmiştir. Bu durum glukuronidasyonun NS metabolizması için önemli rol oynadığını düşündürmekle birlikte sinir sisteminde faz 2 metabolizmasının dayandığı konjugasyon şekillerinin incelenmesinin gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır[94].

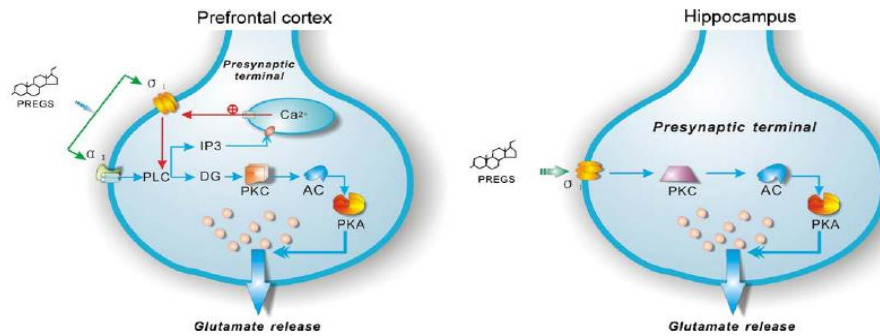
2.3.4. Nörosteroidlerin Etki Mekanizmaları - Nöroaktif steroidler

Nörosteroidler sinir sisteminde aktif olarak nörotransmitter rolü oynarlar. Bu nedenle nöroaktif steroidler olarak adlandırılırlar. NS'ler nöral aktiviteyi değiştirebilen

hormonlardır. Sentez edildikleri yerden bağımsız olarak etki göstererek nöronal aktivitede değişiklikler yapabilen hormonlardır [95]. SSS’ de klasik olarak genomik etki ya da sinyal iletimi ile genomik olmayan yollar sayesinde hızlı etki gösterirler[96].

Nörosteroidler genomik düzeyde klasik steroid hormonlara benzer şekilde hücre içi steroid reseptörlerine bağlanıp spesifik gen ifadesinin artırılması ile etki gösterirler. Bu tip etkiler protein sentezi süreci içinde transkripsiyon ve translasyonu da içeren etkiler olduğu için bu etkilerin ortaya çıkması saatler hatta günler alabilir. Genomik olmayan sinyal iletiminin gerçekleşmesi ise NS’lerin GABA_A, NMDA, sigma 1 gibi çeşitli postsinaptik reseptörleri ve bir çok ligand-kapılı ve voltaj bağımlı iyon kanallarının modülasyonu ile saniye yada milisaniye içerisinde gerçekleşir. [93][97].

NS’lerin reseptörlere olan allosterik etkilerinin yanı sıra çoğu NAS’ın glutamik asit, GABA, asetilkolin, norepinefrin, dopamin ve serotonin (5-HT) gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımında regülatör olarak da etki gösterdiği bilinmektedir. Bu etkilerin büyük bölümü beynin öğrenme, bellek, duygu durum ve bilişsel yeti alanlarında ortaya çıkar. Şekil 6’da gösterildiği gibi PS prefrontal korteks ve hippocampusta glutamik asitin salıverilmesini sağlayarak bu yolla farklı etkiler gösterir[98].



Şekil 6: PS'nin prefrontal korteks ve hippocampusta glutamat salınımına etkisi [98]

Tablo 5 etki mekanizması çalışmalarından elde edilen sonuçlarla birlikte bazı reseptör ve nöroaktif steroidin yaptığı etkiyi ve etki ettiği konsantrasyon düzeylerini göstermektedir.

Tablo 6: Nöroaktif steroidler tarafından modüle edilen nörotransmitter reseptörleri [99]

<u>Reseptör</u>	<u>Steroid</u>	<u>Etki</u>	<u>Etki konsantrasyon aralığı</u>
GABA_A	3 α ,5 α THP	Pozitif	10 ⁻⁸ -10 ⁻⁵ M
	3 α ,5 β THP	Pozitif	10 ⁻⁸ -10 ⁻⁵ M
	3 α ,5 α THDOC	Pozitif	10 ⁻⁸ -10 ⁻⁵ M
	PS	Negatif	10 ⁻⁵ -10 ⁻³ M
	DHEAS	Negatif	10 ⁻⁵ -10 ⁻³ M
	PROG	Negatif	10 ⁻⁶ -10 ⁻⁴ M
Nikotinik Asetilkolin			10 ⁻⁵ -10 ⁻⁴ M
	3 α ,5 α THP	Negatif	10 ⁻⁵ -10 ⁻⁴ M
Glisin	PROG	Negatif	10 ⁻⁵ -10 ⁻³ M
	PS	Negatif	10 ⁻⁴ M
5-HT₃	Östradiol (E2)(α , β)	Negatif	10 ⁻⁶ -10 ⁻⁴ M
	PROG	Negatif	10 ⁻⁶ -10 ⁻⁴ M
	Testosteron	Negatif	10 ⁻⁴ M
	3 α ,5 α THP	Negatif	10 ⁻⁵ M
	PS	Yok	10 ⁻⁵ M
NMDA	E2	Negatif	5x10 ⁻⁵ M
	PREG-S	Negatif	10 ⁻⁶ -10 ⁻³ M
	PREG-Hemisüksinat	Negatif	10 ⁻⁴ M
	PS	Pozitif	10 ⁻⁵ -10 ⁻³ M
AMPA	PS	Negatif	10 ⁻⁴ M
Kainat	PS	Negatif	10 ⁻⁴ M
	E2	Pozitif	10 ⁻⁸ -10 ⁻⁵ M
	PROG	Pozitif	10 ⁻⁵ -10 ⁻³ M
Oksitosin	PROG	Negatif	10 ⁻⁹ -10 ⁻⁶ M
Sigma Tip 1	DHEAS	Pozitif	10 ⁻⁷ -10 ⁻⁵ M
	PS	Negatif	10 ⁻⁷ -10 ⁻⁵ M
	PROG	Antagonist	10 ⁻⁸ -10 ⁻⁶ M

THP:Tetrahidroprogesteron; 3 α ,5 α -THP:Allopregnanolon; 3 α ,5 β -THP:Pregnanolon; 3 α ,5 α -THDOC:3 α ,5 α tetrahidrodeoksikortikosteron; PS:Pregnenolon sülfat; DHEA-S:Dihidroepiandrosteron sülfat; PROG:Progesteron; PREG-S:Pregnenolon süksinat; PREG-Hemisüksinat:Pregnenolon hemisüksinat;

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Çalışma kesitsel olgu kontrol çalışmadır

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Ocak 2013 – Mart 2019 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimleri Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Araştırma kapsamında yapılan deneyler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi / Çalışma Grubu

Çalışmamız ile bipolar tip 1 tanısı almış ötimik hastalarda DHEA, DHEAS ve PS steroid hormonlarının serum düzeyleri değerlendirilmiş ve eş değer yaş/cinsiyetteki kontrol grubuna göre düzeyleri karşılaştırılmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

3.4.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

30–60 yaş arası hastalarda;

1. Bilgilendirilmiş olur vermiş olmak,
2. Hasta grup için; SCID I ile yapılandırılmış görüşme ile DSM-IV'e göre BB I ya da II tanısı almış olmak.
3. Hasta grup için; SCID I ve DSM-IV' göre mani/hipomani, depresyon ve ötimi döneminde olmak.
4. Ötimik hastalar için en az 6 aydır ötimide olmak; HAM-D ve YMÖ puanlarının 7 ve altında olması.
5. Depresyondaki hastalar için HAM-D puanının 17 üzerinde, manideki hastalar için YMÖ puanlarının 17 üzerinde olması;
6. 30-60 yaş arasında olmak,
7. Sağlıklı kontroller için; SCID I görüşmesine göre, şu an ya da geçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalığının olmadığı saptanmış olması.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. Son altı hafta içerisinde aktif madde ya da alkol kullanımı ya da nikotin ve kafein dışında madde bağımlılığı (geçen ay boyunca) olması,
2. Komorbid eksen I bozukluk varlığı,
3. Dejeneratif bir nörolojik hastalık, epilepsi varlığı ya da beyin ameliyatı geçmişi,
4. Fizik bakıda düzeltilemeyen nitelikte görme ve işitme kusurunun saptanması,
5. Karma episod varlığı
6. Adrenogenital sendrom, Böbrek üstü bezi hastalığı, polikistik over, cushing hastalığı vb endokrin hastalık öyküsü
7. Uterin kanama bozukluğu, gebelik ve menapoz varlığı,
8. Dışarıdan dexametasone, prednisone ve diğer steroid alımı, oral kontraseptif kullanımı
9. Aktif enfeksiyon varlığı nedeni ile ampisilin kullanımı

3.4.1.1. Demografik Özellikler

Gönüllü hasta ve gönüllü kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet boy, kilo, vücut kütle endeksi (BMI) açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastaların %50 si sigara kullanırken kontrol grubunda bu oran %17.6 idi.

3.4.1.2. Yaş

Kadın hastalar ortalama 41.43 ± 7.83 erkek hastalar 41 ± 10.44 yaşında iken kadın kontrol grubu ortalama 35.40 ± 7.89 erkek kontroller ortalama 37.11 ± 8.52 yaşındaydı.

3.4.1.3. Cinsiyet

Toplam 34 hastanın 21 (%62) kadın, 13 erkek (%38) iken, 17 kontrolün 7 (%34.6) si kadın 10 (%65.4) erkek cinsiyete sahipti.

3.4.1.4. Ağırlık ve Vücut Kitle Endeksi

Kadın hasta grubunun ortalama vücut kitle endeksi 28.47 (± 5.18) iken kadın kontrol grubunu vücut kitle endeksi 28.24 (± 3.91) bulunmuştur. Erkek hasta grubunda ise ortalama vücut kitle endeksi 26.48 (± 3.07) iken erkek kontrol grubunda 26.46 (± 2.48) bulunmuştur

3.4.1.5. Menstrual Siklus Özellikleri

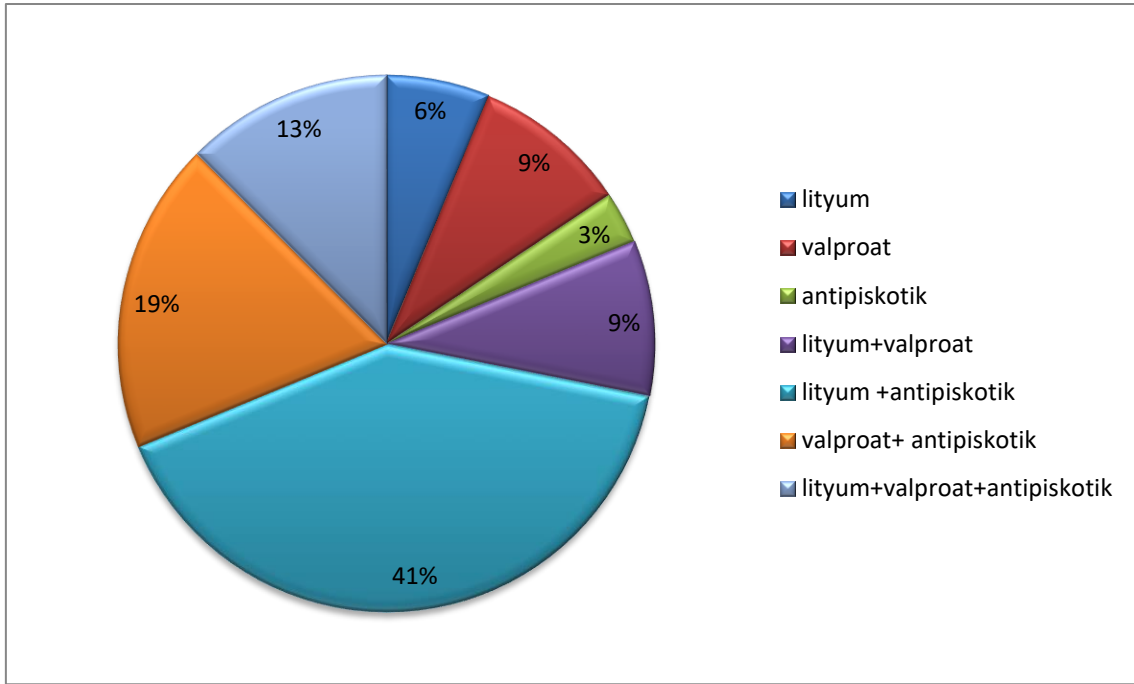
Kadın hastalarda %95 oranında ilk adet yaşı 12 ve üzerindeydi. Kadın kontrol grubu tamamı ise 12 yaş ve üzerinde ilk adetini görmüştü. Hasta ve kontrol grubu arasında menstrual siklus süresi ve sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak hasta grubunda 4 kadın menapoz dönemindeydi.

3.4.1.6. Hastalara Ait Klinik Özellikler

BB tip1 tanısı almış 34 ötimik hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Bu hastaların 25'inde başka bir ko-morbidite saptanmazken, 7 hastada anemi, astım, glokom, kronik obstruktif akciğe hastalığı, reflü, disk hernisi ve 2 hastada diabetes mellitus bulunmaktaydı.

3.4.1.7. Hastalarda İlaç Kullanımı

Şekil 7 de hasta grubunda kullanılan ilaçlar ve bunların hasta grubundaki kullanımının yüzde olarak dağılımı verilmiştir. Tablo 6 da ise şekil 7 de yüzde olarak verilen ilaç kullanımlarının hastalar arasındaki dağılımı verilmiştir.



Şekil 7: Hastalarda ilaç kullanımı yüzde grafiği

Tablo 7: Hastalarda İlaç kullanımı.

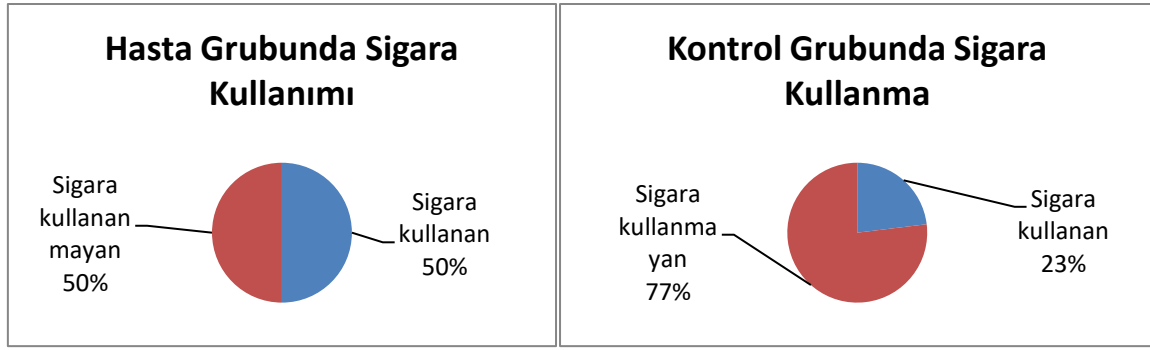
				Valproat		Toplam	
				var	yok		
ANTİPSKOTİK	var	LITYUM	var	4	13	17	
			yok	6	1	7	
		Toplam			10	14	24
	yok	LITYUM	var	3	2	5	
			yok	3	2	5	
		Toplam			6	4	10
			Toplam LITYUM	var	7	15	22
				yok	9	3	12
Toplam			16	18	34		

3.4.1.8. Sigara Kullanımı

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanımı verileri Tablo 2 de verilmiştir. Hasta grubunda sigara içenlerin oranı %50 sigara içmeyenlerin oranı %50 iken kontrol grubunda sigara içenlerin oranı %17.6 sigara içmeyenlerin oranı %58.8 dir. Kontrol grubunda bulunan 4 katılımcının ise sigara kullanımı hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Tablo 8: Sigara Kullanımı Hasta ve sağlıklı gönüllülerde sigara kullanımı

GRUP		Sıklık	%	Geçerli %	Kümülatif %
HASTA	kullanmıyor	17	50,0	50,0	50,0
	kullanıyor	17	50,0	50,0	100,0
	Total	34	100,0	100,0	
SAĞLIKLI KONTROL	kullanmıyor	10	58,8	76,9	76,9
	kullanıyor	3	17,6	23,1	100,0
	Toplam	13	76,5	100,0	
	Belirsiz	4	23,5		
	Total	17	100,0		



Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanımının yüzde olarak dağılımı.

3.5. Çalışma Materyali

Ocak 2013 – Haziran 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran BB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubundan rutin kan alımına ek olarak 9 mL kan alındı. Araştırmada hasta ve kontrol grubundan alınan kanlardan elde edilen plazma ve serum örnekleri çalışma materyali olarak kullanıldı.

Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenle: DHEA, DHEAS, P, PS, NMDA ve GABA Antikor ölçümleri düzeyleri

Bağımsız değişkenler: Klinik ölçümler ve tanı

Kontrol değişkenleri: Yaş ve cinsiyet.

3.6. Veri Toplama Araçları

Planlanan araştırmada tanıları Amerikan Psikiyatri Birliğinin sınıflandırması olan DSM-4'ün standardize edilmiş görüşmeleri ile konulmuş olan, hastalık şiddetleri, BB depresif epizod ve major depresyonda Hamilton depresyon (HAMD) ölçeği-17 itemlik, BB-mani hastaları Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMRS) ile değerlendirilen ötimik hasta grubu (n=34) ve sağlıklı gönüllülerde (n=17) serum pregnenolon(Preg), dehidroepiandrostenedion(DHEA) ve sülfat esterlerinin (PregS,DHEAS), trombosit NMDA ve GABA reseptörleri hastalardan alınan kan örnekleri ile, klinik bulgular Barrat Impulsivite Ölçeği, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi, Trial Making Testi, Çok Boyutlu

Mükemmeliyetçilik Ölçeği(ÇBMÖ) ile değerlendirildi. Sağlıklı gönüllüler ve hastaların birinci derece akrabaları yapılandırılmış görüşmeler ile (SCID-sağlıklı) değerlendirildi.

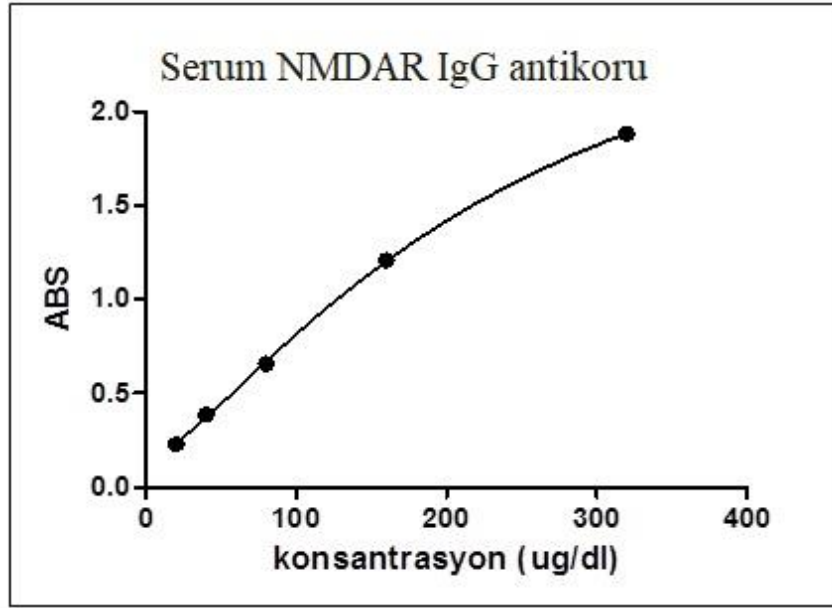
Çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun kişilerin gün içi belirli saatler arasında (sa 10:00/12:00) kan örnekleri alındı. Pregnenolon, dehidroepiandrosteron ve sülfat esterlerinin analizi için hasta ve kontrollerden antikoagülan içermeyen tüplere alınan kanlar 1000 g devirle 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum porsiyonlara ayrılarak -80° C de saklandı. Serum DHEA/ DHEAS ve Preg/PregS analizleri için EIA ve/veya HPLC/ LCMS yöntemleri kullanıldı.

Trombosit NMDA ve GABA reseptör analizi içinse, sitratlı tüpe alınan kan örnekleri 200g de 10 dakika santrifüj edilerek trombositçe zengin plazma elde edildi. Trombositçe zengin plazmaya %10 oranında DMSO eklenerek porsiyonlar halinde -80° C de analiz için saklandı. Trombositçe zengin plazmada NMDA ve GABA reseptör analizleri immünohistokimyasal olarak gerçekleştirildi.

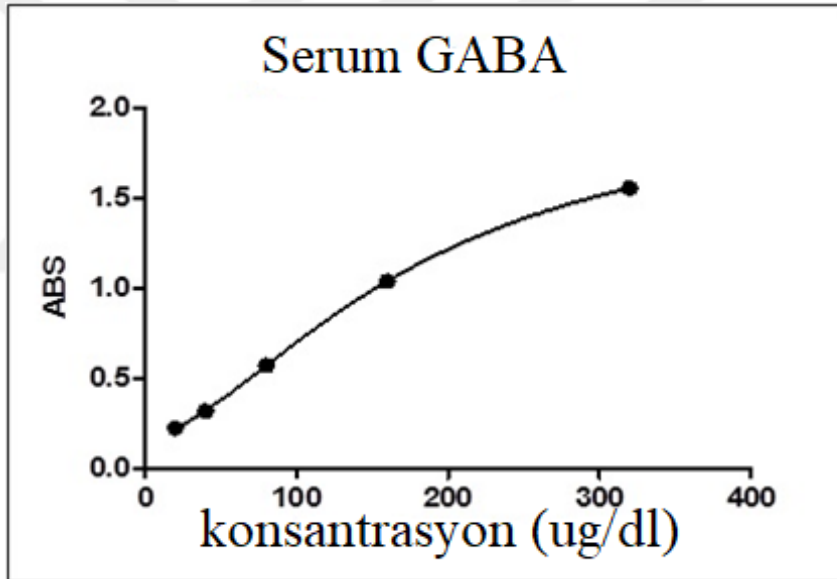
3.6.1. ELISA Testleri

3.6.1.1. Serum NMDA Reseptör IgG antikor ve Serum GABA Analizi

Serum örneklerinde NMDAR (Sunredbio,Shanghai, catalogue no: 201-12-2139) ve GABA (Sunredbio,Shanghai, catalogue no: 201-12-1527) antikor düzeylerinin analizi için double sandwich ELISA yöntemini kullanan hazır kitler ile firmanın çalışma prosedürüne göre çalışıldı.Standart reaktifi (640n pg/mL) standart dilüenti ile 20 pg/mL, 40 pg/mL, 80 pg/mL, 160 pg/mL, 320 pg/mL dilüe edilerek standart grafiği çiziminde kullanıldı. Standartlar standart kuyucuklarına 50' şer µl eklendi. 50'şer µl de Streptavidin-HRP eklenerek 60 dakika 37 °C etüvde inkübe edildi.Tüm standartlar dublike çalışıldı. Örnek kuyucuklarına 40' ar µl örnek serumu, 10 ar µl NMDA Antikor IgG -antigen ve 50 µl Streptavidin- HRP eklenerek 60 dakika 37 °C etüvde inkübe edildi. Dublike çalışılan kör kuyucuklarına hiç bir ekleme yapılmadan 60 dakika 37 °C etüvde inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında standart, örnek ve kör kuyucukları kitin içinden çıkan yıkama solüsyonu ile plate yıkama cihazında 5 kez 350 µl yıkandı. Yıkama sonrasında bütün kuyucuklara kromojen A ve B solüsyonlarından 50 şer µl eklendi. 10 dakika 37 °C etüvde inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 50 şer µl stop solüsyonunun eklenerek 10 dakika içinde plak okuyucu ile 450 nm de okutma yapıldı. Lineer regresyon analizi Graph Pad programı kullanılarak yapıldı ve örneklerin konsantrasyo hesapları bu analiz ile yapıldı.



Şekil 9: Serum NMDAR IgG antikor standard eğrisi

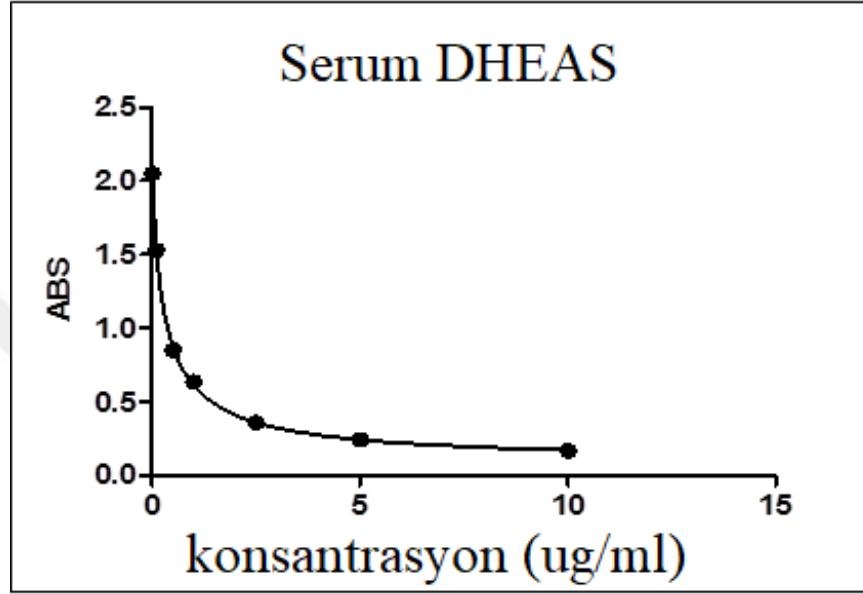


Şekil 10: Serum GABA Standart eğrisi

3.6.1.2. DHEA Sulfat Analizi

Serum örneklerinde DHEAS (Biovendor Research and Diagnostic Products, catalogue no: RDD008R) düzeyinin analizi için kompetitif ELISA yöntemini kullanan hazır kit ile firmanın çalışma prosedürüne göre sadece kontrol ve kalibratörler dublike çalışıldı. Çalışma öncesinde DHEA-S HRP konjugat 1:50 oranında Assay Buffer ile, Wash Buffer 1:10 oranında distile su ile dilüe edilerek kullanıma hazır hale getirildi. Her bir kuyucuğa kalibratör, kontrol ve serum örneklerinden 25' er µl eklendi. Daha sonra bütün kuyucuklara 200 µl conjugate working solution eklendi ve plak, plak çalkalayıcı ile 200 rpm de oda

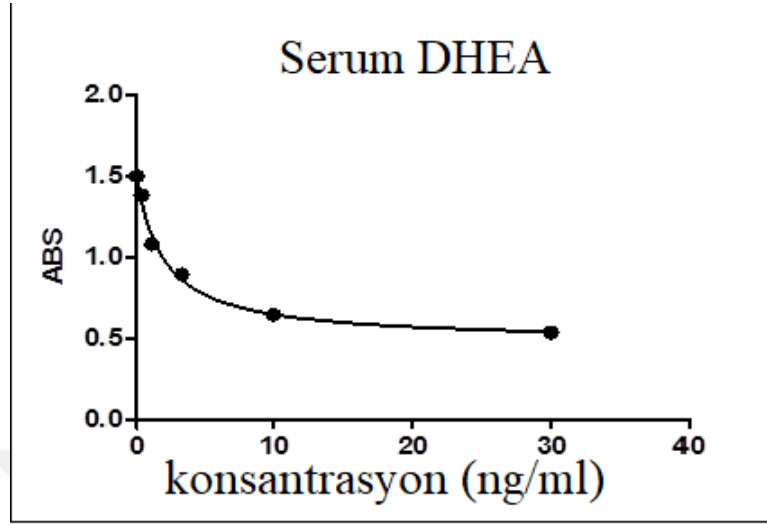
sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi. Plak yıkama cihazında kullanıma hazır hale getirilen wash buffer ile 3 kez 300 µl yıkandı. Yıkama sonrasında bütün kuyucuklara 150 şer µl TMB substrat solüsyonu eklendi ve plak, plak çalkalayıcı ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Son olarak bütün kuyucuklara 50 şer µl stop solution eklenerek 450 nm de plak okuyucu ile okutma yapıldı. Lineer regresyon analizi Graph Pad programı kullanılarak yapıldı ve örneklerin konsantrasyo hesapları bu analiz ile yapıldı.



Şekil 11: DHEA-S Standart Eğrisi

3.6.1.3. DHEA Analizi

Serum örneklerinde DHEA (DRG International, Inc. USA catalogue no: EIA-3415) düzeyinin analizi için kompetitif ELISA yöntemini kullanan hazır kit ile firmanın çalışma prosedürüne göre sadece standartlar dublike çalışıldı. Çalışma öncesinde Wash Buffer 1:40 oranında distile su ile dilüe edilerek kullanıma hazır hale getirildi. Her bir kuyucuğa kalibratör, kontrol ve serum örneklerinden 20 şer µl eklendi. Daha sonra bütün kuyucuklara 100 er µl Enzyme Conjugate solution eklendi ve plak, odasıcaklığında 60 dakika inkübe edildi. Plak yıkama cihazında kullanıma hazır hale getirilen wash buffer ile 3 kez 400 µl yıkandı. Yıkama sonrasında bütün kuyucuklara 100 er µl Substrat Solution eklendi ve plak, plak çalkalayıcı ile oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Son olarak bütün kuyucuklara 100 er µl Stop Solution eklenerek 450 nm de plak okuyucu ile okutma yapıldı. Lineer regresyon analizi Graph Pad programı kullanılarak yapıldı ve örneklerin konsantrasyo hesapları bu analiz ile yapıldı.



Şekil 12: DHEA Standart eğrisi

3.6.1.4. Pregnenolone Sulfat analizleri

Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometri Sistemi (LC-MS/MS), aynı örnek içerisinde birden fazla analitin düşük oranda bulunduğu örneklerin tespit edilmesi için geliştirilmiş bir yöntem bütünüdür. Pregnenolone Sulfat ölçümünde kullanılan sistem sıvı kromatografisi ve üçlü kuadropolden oluşmaktadır. İki adet iyonlaştırma kaynağı ile kütle spektrometride oluşan ana iyonlar kütle/yük oranına göre belirlenip; oluşan iyon kollizyon hücresinde azot gazı ile parçalanmış ve parçalanma sonucu oluşan iyonlar ikinci kütle spektrometrisinde kütle/yük oranlarına göre ayrılmıştır. Ölçümler, Rotakim analiz laboratuvarından hizmet satın alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.6.1.5. İmmünohistokimyasal Analizler

PRP örnekleri optimizasyon çalışmaları sonrasında GABA ve NMDA reseptörlerinin immünohistokimyasal analizi gerçekleştirildi. İmmünohistokimyasal boyama işleminde primer antikor olarak Anti-NMDAR2A (clone ab78483, 1:100, Abcam) and Anti-GABA antikorları (clone ab86186, 1:100, Abcam) kullanıldı. Antijen açığa çıkarılması ve diğer tüm boyama süreçleri otomatik immünohistokimyasal boya cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. Boyama sırasında cihaz için valide

HRP konjuge sekonder antikor kokteyli bazlı, H₂O₂ substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni ile sinyal görüntülemesini sağlayan ultraView™ Universal DAB Detection Kiti (Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Sitospin işlemi uygulanan PRP örneklerinin boyama işlemi öncesinde %95 etanol ile lama fiksasyonu sağlanmıştır. İmmünohistokimyasal dansite 0: negatif, 1: düşük dansite, 2: orta dansite, 3: yüksek dansite olarak skorlandı.

3.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi

Projelendirme Mayıs 2012 – Eylül 2012

Hasta ve Kontrol grubu örneklerinin toplanması Ocak 2013 – Nisan 2015

Elisa Deneyleri Nisan 2015 – Temmuz 2015

İmmünohistokimya Deneyleri Nisan 2015 – Temmuz 2015

Tez Yazımı Temmuz 2015 – Mart 2019

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler SPSS Windows 21.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanıldı. Gereken durumlarla Fisher'in kesin ki-kare testinde başvuruldu. Sürekli değişkenler bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki klinik tanısallık değerlendirme ve DHEA, DHEAS, PS düzey korelasyonlarının belirlenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Yapılan analizler $p < 0.05$ güven aralığında istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.9. Etik Kurul Onayı

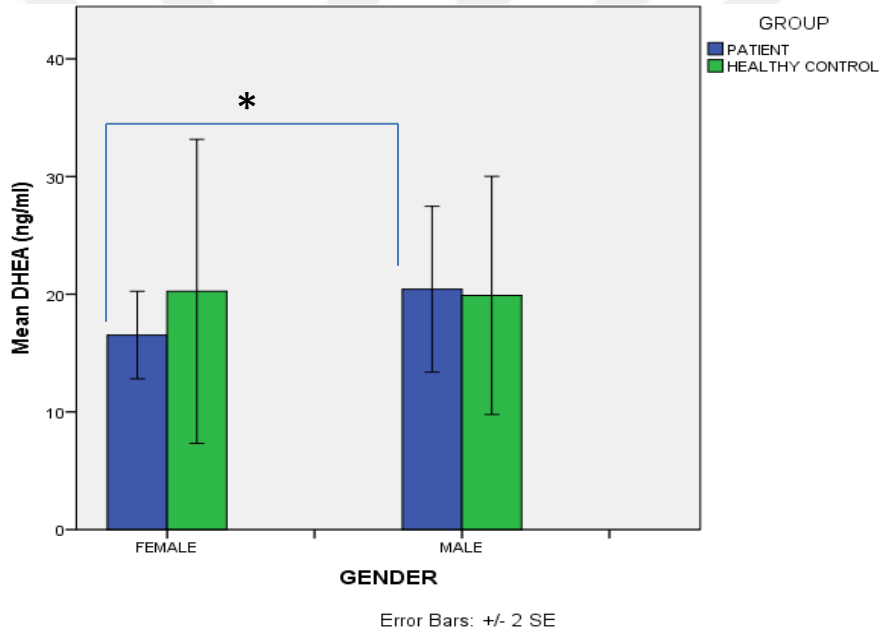
Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 03.01.2013 tarih 103-SBKAEEK protokol numaralı 2013/01-06 karar no.lu kararında çalışmamızın etik açıdan uygun olduğu sonucu çıkmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun hasta ve kontrol gruplarında gerçekleştirilen serum DHEA, DHEAS, PS GABA ve NMDAR antikör sonuçlarının yaş, cinsiyet ve gruplar arası dağılımları aşağıda sırası ile verilmiştir.

4.1. DHEA Sonuçları

Serum DHEA sonuçlarının gönüllü hasta ve gönüllü kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılım grafiği şekil 12 de görülmektedir. Hasta grubunda kadın ve erkek DHEA sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). DHEA sonuçları kadın hastalarda ortalama $16.53 \pm 1,86$ ng/mL iken erkek hastalarda 20.42 ± 3.52 ng/mL bulunmuştur. Sağlıklı kontrolde ise kadın ve erkek değerleri birbirlerine çok yakın bulunmuştur. Bu değerler sırası ile 20.24 ± 6.46 ng/mL ve 19.9 ± 5.06 ng/mL' dir (Şekil 12).



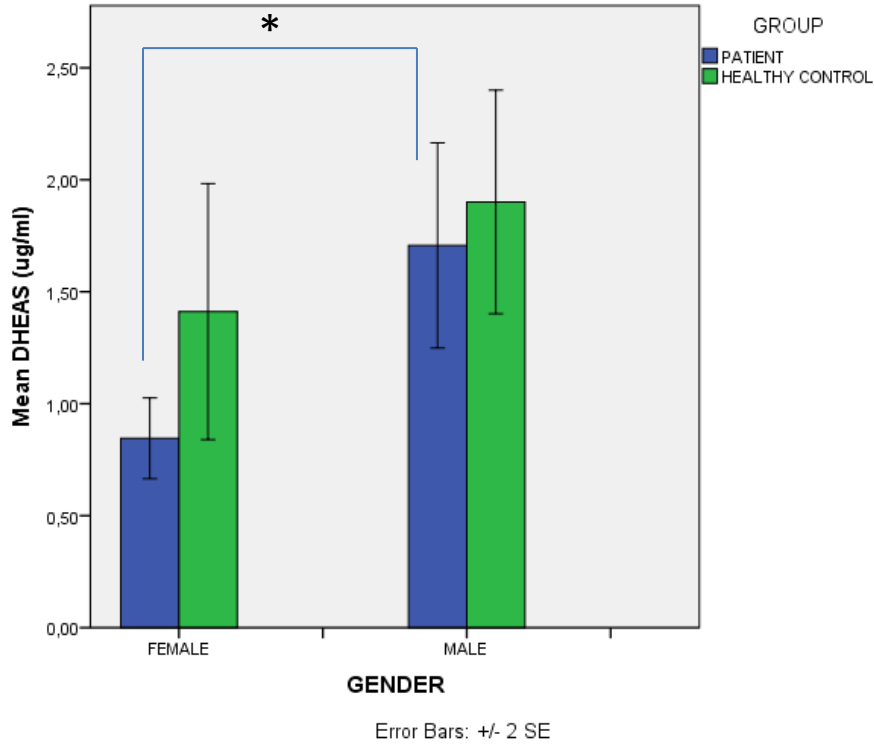
Şekil 13: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum DHEA sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$)

Tablo 9: Serum DHEA düzeyleri.

		DHEA (ng/mL)			
		ORT.	Minimum	Maksimum	Standart Hata
HASTA	KADIN	16,53	4,77	31,48	1,86
	ERKEK	20,42	4,49	40,00	3,52
SAĞLIKLI KONTROL	KADIN	20,24	4,30	40,00	6,46
	ERKEK	19,90	4,08	40,00	5,06

4.2. DHEAS Sonuçları

Serum DHEAS sonuçlarının gönüllü hasta ve gönüllü kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı şekil 13 de görülmektedir. Hasta grubunda kadın ve erkek DHEAS sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). DHEAS sonuçları kadın hastalarda ortalama 0.86 ± 0.09 ug/mL iken erkek hastalarda 1.71 ± 0.23 ug/mg bulunmuştur. Sağlıklı kontrolde ise kadınlarda 1.41 ± 0.29 ug/mg erkeklerde 1.90 ± 0.25 ug/mL olarak bulunmuştur.(Tablo 8).



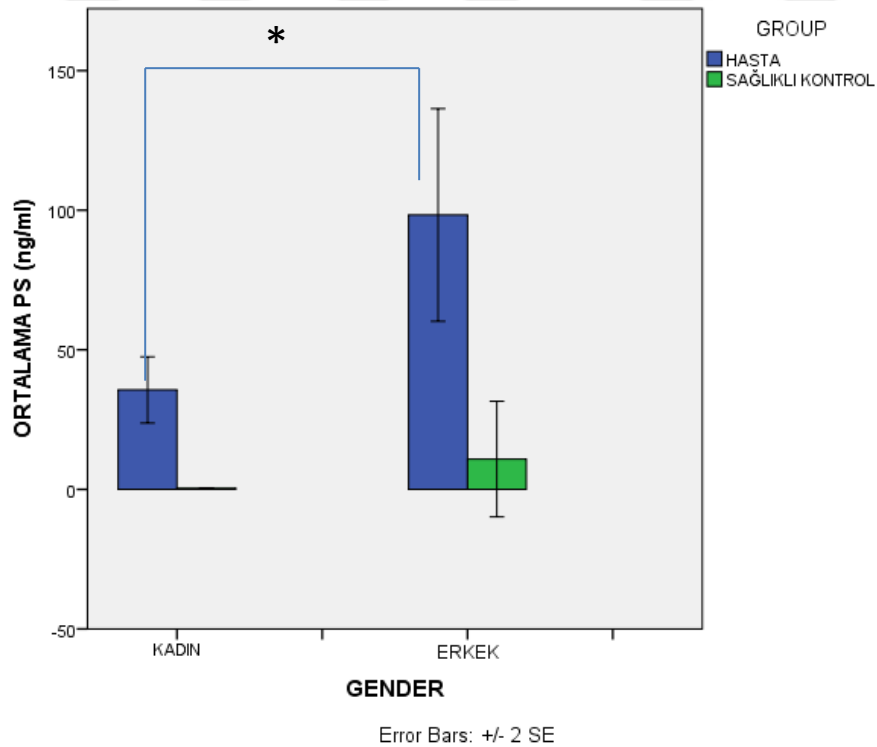
Şekil 14: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum DHEAS sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$)

Tablo 10: Serum DHEAS düzeyleri

		DHEAS (ug/mL)			
		Ort.	Minimum	Maksimum	Standart Hata
HASTA	KADIN	,85	,17	1,33	,09
	ERKEK	1,71	,47	2,70	,23
SAĞLIKLI KONTROL	KADIN	1,41	,49	2,15	,29
	ERKEK	1,90	,69	2,87	,25

4.3. PS Sonuçları

Serum PS sonuçlarının gönüllü hasta ve gönüllü kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı şekil 14 de görülmektedir. Hasta grubunda kadın ve erkek PS sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.05$). PS sonuçları kadın hastalarda ortalama 35.61 ± 5.94 ng/mL iken erkek hastalarda 98.30 ± 19.05 ng/mL bulunmuştur. Sağlıklı kontrolde ise kadınlarda 0.42 ± 0.04 ng/mL erkeklerde 10.84 ± 10.35 ng/mL olarak bulunmuştur. (Tablo 3).



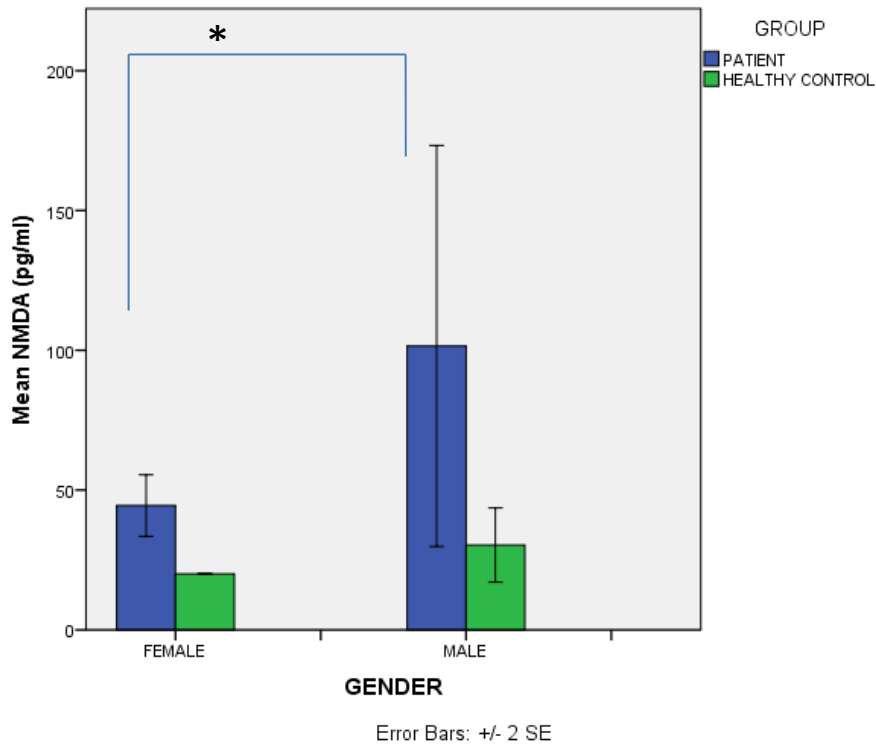
Şekil 15: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum PS sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.
 * İstatistiksel anlamlı fark, $p < 0.05$)

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubundaki serum PS düzeyleri

		PS (ng/mL)			
		Ort.	Minimum	Maksimum	Standart Hata
HASTA	KADIN	35,61	,90	96,19	5,94
	ERKEK	98,30	23,36	182,82	19,05
SAĞLIKLI KONTROL	KADIN	,42	,27	,55	,04
	ERKEK	10,84	,18	62,60	10,35

4.4. NMDA Antikor Ölçümleri

Serum NMDAR antikor sonuçlarının gönüllü hasta ve gönüllü kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı şekil 15 de görülmektedir. Hasta grubunda kadın ve erkek DHEAS sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). NMDAR antikor sonuçları kadın hastalarda ortalama 44.45 ± 5.49 pg/mL iken erkek hastalarda 101.52 ± 35.86 pg/mL bulunmuştur. Sağlıklı kontrolde ise kadınlarda 20.0 ± 0 pg/mL (ölçüm limitlerinin altında) erkeklerde 30.32 ± 6.65 pg/mL olarak bulunmuştur.(Tablo 1).



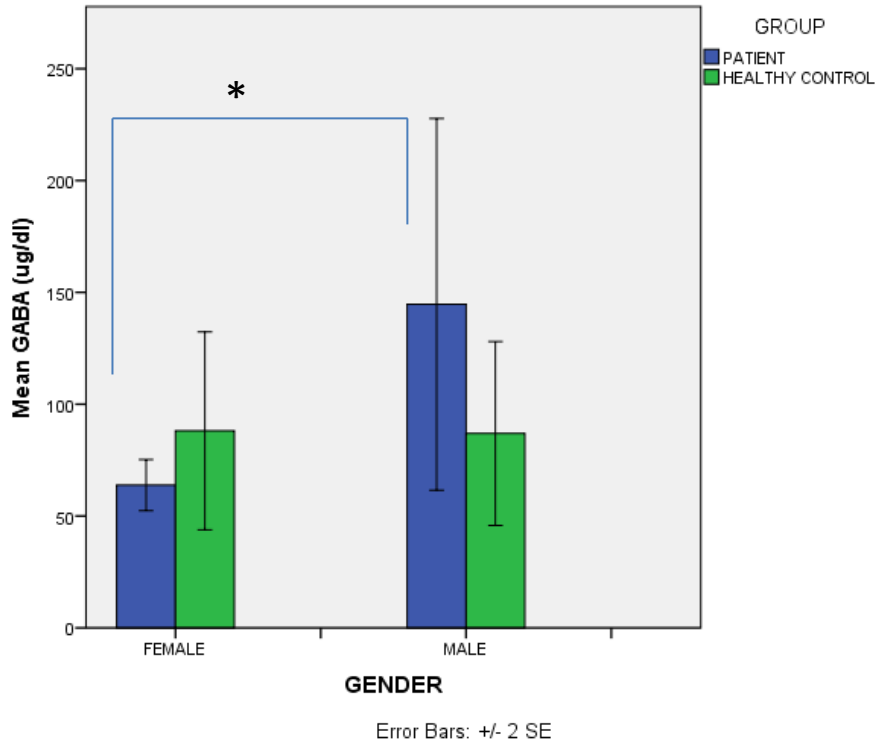
Şekil 16: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum NMDA antikor sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$)

Tablo 12: Serum NMDAR antikor düzeyleri.

		NMDAR antikor (pg/mL)			
		Ort	Minimum	Maksimum	Standart Hata
HASTA	KADIN	44,45	20,00	83,69	5,49
	ERKEK	101,52	20,00	397,01	35,86
SAĞLIKLI KONTROL	KADIN	20,00	20,00	20,00	,00
	ERKEK	30,32	20,00	80,05	6,65

4.5. GABA Ölçümleri

Serum GABA sonuçlarının gönüllü hasta ve gönüllü kontrol grubunda cinsiyetlere göre dağılımı şekil 16 da görülmektedir. Hasta grubunda kadın ve erkek GABA sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). GABA sonuçları kadın hastalarda ortalama 63.84 ± 5.71 ug/dL iken erkek hastalarda 144.64 ± 41.56 ug/dL bulunmuştur. Sağlıklı kontrolde ise kadınlarda 88.08 ± 22.14 ug/dL erkeklerde 86.89 ± 20.54 ug/dL olarak bulunmuştur.(Tablo 3).



Şekil 17: Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol grubu serum GABA antikor sonuçları (sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. * İstatistiksel anlamlı fark, $p<0.05$)

Tablo 13: Serum GABA düzeyleri

		GABA (ug/dL)			
		Ort.	Minimum	Maksimum	Standart Hata
HASTA	KADIN	63,84	31,18	109,06	5,71
	ERKEK	144,64	31,61	468,30	41,56
SAĞLIKLI KONTROL	KADIN	88,08	59,35	153,91	22,14
	ERKEK	86,89	43,77	244,92	20,54

4.6. DHEA, DHEAS, PS NMDAR Antikoru ve GABA Sonuçlarında Elde Edilen Verilerin Korelasyon Analizi

Çalışmamız kapsamında gerçekleştirdiğimiz DHEA, DHEAS, PS NMDAR antikoru ve GABA sonuçlarında elde edilen verilerin korelasyon analizi tablo 13 te verilmiştir. Yaptığımız korelasyon analizine göre kadın hasta grubunda DHEA, DHEAS, PS değerleri aralarında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Serum NMDAR antikoru ve GABA değerleri de kendi aralarında pozitif korelasyon göstermiştir. Erkek hasta grubunda ise serum DHEAS ve GABA değerleri arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür.

Tablo 14: DHEA, DHEAS, PS NMDAR ve GABA sonuçları korelasyon tablosu

GRUP	CİNSİYET				DHEA	DHEAS	PS	NMDA	GABA
HASTA	KADIN	Spearman's rho	DHEA	Korelasyon katsayısı	1,000	,471*	,662**	-,200	-,341
				Sig. (2-tailed)	.	,042	,003	,413	,153
				N	19	19	18	19	19
			DHEAS	Korelasyon katsayısı	,471*	1,000	,534*	,117	,208
				Sig. (2-tailed)	,042	.	,022	,634	,393
				N	19	19	18	19	19
			PS	Korelasyon katsayısı	,662**	,534*	1,000	,198	-,173
				Sig. (2-tailed)	,003	,022	.	,430	,491
				N	18	18	18	18	18
			NMDA	Korelasyon katsayısı	-,200	,117	,198	1,000	,489*
				Sig. (2-tailed)	,413	,634	,430	.	,034
				N	19	19	18	19	19

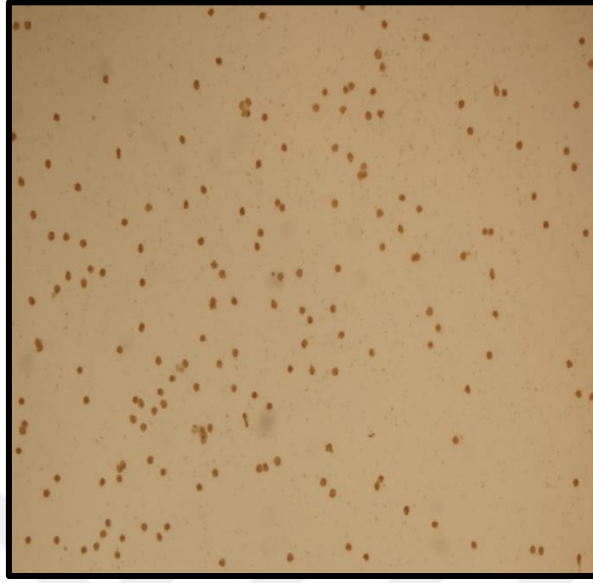
	ERKEK	Spearman's rho	GABA	Korelasyon katsayısı	-,341	,208	-,173	,489*	1,000
				Sig. (2-tailed)	,153	,393	,491	,034	.
				N	19	19	18	19	19
			DHEA	Korelasyon katsayısı	1,000	,223	,143	-,167	-,114
				Sig. (2-tailed)	.	,464	,760	,586	,739
				N	13	13	7	13	11
			DHEAS	Korelasyon katsayısı	,223	1,000	,500	,237	-,782**
				Sig. (2-tailed)	,464	.	,253	,435	,004
				N	13	13	7	13	11
	PS	Korelasyon katsayısı	,143	,500	1,000	-,536	-,393		
		Sig. (2-tailed)	,760	,253	.	,215	,383		
		N	7	7	7	7	7		
	NMDA	Korelasyon katsayısı	-,167	,237	-,536	1,000	,144		
		Sig. (2-tailed)	,586	,435	,215	.	,672		
		N	13	13	7	13	11		
	GABA	Korelasyon katsayısı	-,114	-,782**	-,393	,144	1,000		
		Sig. (2-tailed)	,739	,004	,383	,672	.		
		N	11	11	7	11	11		
GRUP	CİNSİYET				DHEA	DHEAS	PS	NMDA	GABA
SAĞLIKLI KONTROL	KADIN	Spearman's rho	DHEA	Korelasyon katsayısı	1,000	,827**	-,450	.	-,337
				Sig. (2-tailed)	.	,000	,310	.	,340
				N	13	13	7	13	10
			DHEAS	Korelasyon katsayısı	,827**	1,000	-,500	.	-,176
				Sig. (2-tailed)	,000	.	,253	.	,627
				N	13	13	7	13	10
			PS	Korelasyon katsayısı	-,450	-,500	1,000	.	-,429
				Sig. (2-tailed)	,310	,253	.	.	,397
				N	7	7	7	7	6
			NMDA	Korelasyon katsayısı	.	.	.	.	.
				Sig. (2-tailed)	.	.	.	.	.
				N	13	13	7	13	10

			GABA	Korelasyon katsayısı	-,337	-,176	-,429	.	1,000
				Sig. (2-tailed)	,340	,627	,397	.	.
				N	10	10	6	10	10
	ERKEK	Spearman's rho	DHEA	Korelasyon katsayısı	1,000	,335	-,400	-,210	-,098
				Sig. (2-tailed)	.	,241	,431	,472	,751
				N	14	14	6	14	13
			DHEAS	Korelasyon katsayısı	,335	1,000	-,588	,034	-,044
				Sig. (2-tailed)	,241	.	,219	,909	,886
				N	14	14	6	14	13
			PS	Korelasyon katsayısı	-,400	-,588	1,000	,664	-,667
				Sig. (2-tailed)	,431	,219	.	,150	,219
				N	6	6	6	6	5
			NMDA	Korelasyon katsayısı	-,210	,034	,664	1,000	,234
				Sig. (2-tailed)	,472	,909	,150	.	,441
				N	14	14	6	14	13
			GABA	Korelasyon katsayısı	-,098	-,044	-,667	,234	1,000
				Sig. (2-tailed)	,751	,886	,219	,441	.
				N	13	13	5	13	13

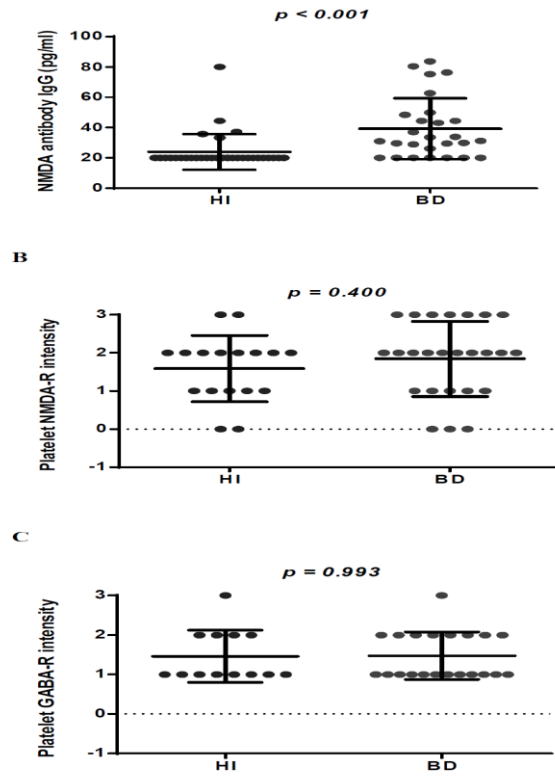
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**_. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

4.7. Trombosit GABA ve NMDA Reseptör Analizi



Şekil 18: Trombosit NMDA reseptör ekspresyonu (Işık mikroskopisi ile immunohistokimyasal görüntüleme)



Şekil 19: Serum NMDAR antikoru düzeyi ve trombosit NMDA ve GABA reseptör yoğunluğu

Trombosit NMDA reseptör yoğunluğu BB’de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.40$). Trombosit GABA reseptö yoğunluğu ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir (Şekil 19).

Trombosit GABA ve NMDA Reseptör düzeyleri ile serum nörosteroid düzeyleri arasındaki istatistiksel değerlendirme aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 15: Trombosit GABA ve NMDA Reseptör düzeyleri ve serum nörosteroid düzeyleri korelasyon tablosu

GRUP	D	gabatrombosit	nmdatrombosit
HASTA	DHEA	-.158 .381 33	-.192 .285 33
	DHEAS	.181 .313 33	-.051 .779 33
	PS	-.035 .854 30	-.085 .657 30
	NMDA	.335 .056 33	.164 .361 33
	GABA	.393* .026 32	.164 .369 32
	gabatrombosit	1 33	.570** .001 33
	nmdatrombosit	.570** .001 33	1 .001 33
	DHEA	-.172 .481 19	-.073 .767 19
	DHEAS	.175 .473 19	-.032 .895 19
	PS	1.000** 2	a 2
KONTROL	NMDA	-.118 .631 19	-.041 .868 19
	GABA	.078 .781 15	.053 .852 15
	gabatrombosit	1 19	.393 .096 19
	nmdatrombosit	.393 .096 19	1 .096 19

**. Correlation is significant at the 0.01 level
 *. Correlation is significant at the 0.05 level (bilateral)
 a. Cannot be computed because at least one of the groups had zero variance.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız ile BB tip 1 ötimik tanısı almış hastalarda DHEA, DHEAS ve PS steroid hormonlarının serum düzeyleri değerlendirilmiş ve eş değer yaş/cinsiyetteki kontrol grubuna göre düzeyleri karşılaştırılmıştır. Steroid hormonlar genel olarak böbrek üstü bezler, üreme bezleri ve plasenta gibi organlarda sentezlenip kan-beyin bariyerini aşabilirler[1]. P, PS, DHEA ve DHEAS nöronal dokuda da sentezlenebildiklerinden ötürü nörosteroid adını alan bir grup özel steroid ailesine dahildir [2]. Nörosteroidler beyinin büyümesi, gelişimi ve olgunlaşmasında önemli rol oynarlar. Steroid hormonların, genel olarak hücre içi reseptörlere bağlanıp gen ifadesinin regülasyonunda transkripsiyon faktörlerine benzer şekilde davranarak etki gösterdikleri bilinir. Nöronal dokularda sentezlenebilen nörosteroidlerin ise daha çok hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitterlere ait reseptörlerin alt üniteleriyle (ligant kapılı iyon kanalları, GABA, NMDA gibi) etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri bulunmuştur [3]. Nöronal aktiviteyi değiştirebilen steroidlere aynı zamanda nöroaktif steroidler adı da verilmiştir. P, PS, DHEA ve sülfat esteri DHEAS dışında 3 alfa(α), 5 α tetrahidrodeoksikortikosteron (3 α , 5 α TH DOC), 3 α , 5 β tetrahidroprogesteron (pregnanolon) ve bunun epimeri olan 3 α , 5 α tetrahidroprogesteron (allopregnanolon) gibi steroidlerin; klasik genomik yol dışında hücre yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla etki gösterebildikleri de bilinmektedir[4].

Çalışmamızda bu üç nöroaktif steroidten DHEA ve DHEAS yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak BB tip1 ötimik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük, PS'in anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu üç nöroaktif steroid cinsiyet bağımlı olarak ele alındığında DHEA kadın hasta grubunda kadın kontrol grubuna göre anlamlı düşük çıkarken, erkek hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkmamıştır. DHEAS, kadın hasta grubu ve erkek hasta grubunda kontrol gruplarına kıyasla anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. PS ise kadın hasta grubu ve erkek hasta grubunda kontrol gruplarına kıyasla anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.

Steroidlerin genomik etkilerinin ortaya çıkabilmesi için protein biyosentezinin gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu nedenle bu etkinin meydana gelişmesi için dakikadan saatlere kadar çıkabilen bir zamanın geçmesi gerekmektedir. NS' lerin düzenleyici etkileri ise saniye hatta milisaniyede gerçekleşerek çok daha hızlı meydana gelir. SSS içinde steroidlerin genomik olan ve genomik olmayan etkileri, nöronal işlev ve plastisite üzerinde nasıl etkili olduğu günümüzde tartışılan bir konudur [5].

Çalışmamızda ele aldığımız DHEA, DHEAS ve PS özellikle santral sinir sisteminde nöronal gelişimi, miyelinizasyonu, sinaptogenezi, sinaptik işleyişi etkilediği bilinmektedir [6][7][8]. PS ve DHEA NMDA reseptörünün pozitif modülatörleri iken GABAA reseptörü üzerinde ise negatif modülasyon yaparlar. Pregnenolone ise DHEA ve PS'den farklı olarak GABA agonistik etkiye sahiptir. NMDA gibi glutamat analoglarının hücre içi Ca düzeylerini arttırarak hücreyi hasara uğratabildiği bilinmektedir [9]. Ancak DHEA'nın glutamat analogları ve yüksek doz kortikoidlerin nörotoksik etkilerine karşı hipokampusu koruduğu gösterilmiştir [10]. Ayrıca DHEA'nın sulfat esterinin yarışmasız bir NMDA reseptör antagonisti yada muskarinik asetilkolin reseptör antagonistleri ile oluşmuş hafıza bozukluklarını düzelttiği gösterilmiştir [11][12].

PS'nin ve diğer steroid hormonların prekürsörü olan P'nin ise öğrenme ve hafızayı, nöritik dallanmayı ve miyelinizasyonu arttıran bir nörosteroid olduğu ve hipotalamik-hipofiz-ekseni modüle ederek GABA reseptör yanıtında dikkate değer artma sağladığı bilinmektedir. Bu etkileri ile ilişkili olarak şizofrenik hastalarda gerçekleştirilen birleşik randomize kontrollü çalışmalarda pregnenolon tedavisi ile kognitif fonksiyonlarda düzelme olduğu gösterilmiştir [13]. Şizofreni ve bipolar hastalarının post-mortem beyin dokusunda nörosteroid düzeylerinin belirgin olarak değiştiği gösterilmiştir. Bu düzey değişimlerinin nörosteroidlerin psikiatrik hastalıkların patofizyolojisinde fonksiyonel bir rolü olduğunu düşündürmekle beraber steroid düzeyleri ile kognitif fonksiyonlar ya da duygu durumu ile arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir[2]. Bizim çalışmamızda DHEA ve DHEAS in yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak BB tip1 ötimik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük, PS'nin ise anlamlı yüksek olduğu bulundu.

Çalışmamızda steroid analizi yanı sıra bu steroidlerin etkili olabileceği NMDA reseptör antikoru ve GABA'nın serum düzeyleri ve trombosit NMDA ve GABA reseptör düzeyleri de değerlendirilmiştir. NMDA antikor düzeyleri kadın hasta grubu ve erkek hasta grubunda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$)

NMDA reseptörleri şizofreni, duygu durum bozuklukları, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, maddeye bağlı psikoz gibi bir çok psikolojik hastalıkta rol oynarken hücrel homeostasis için ana sinyal yollarından biridir [14]. NMDA reseptörleri beyinin birçok bölümünde sinyal dönüşümünün düzenlenmesinin ayrılmaz parçası olarak rol alan reseptörlerdir. Bu yüzden NMDA reseptör aktivitesindeki herhangi bir homeostatik düzensizlik bir çok patolojik durum ile sonuçlanabilir. Daha önce yapılmış çalışmalarda birçok psikiyatrik

bozukluğun patogeneğinde limbik yapılarıdaki post-sinaptik NMDA reseptörlerinin yüksek konsantrasyonda bulunması önem taşımaktadır [15][16].

Rosenblatt ve arkadaşları 1979 yılında yaptıkları çalışmada elektroşok tedavisi görmemiş manik, depresif ve ötimik hasta grubunda 20 amino asitin eritrosit ve plazmadaki konsantrasyonlarının ölçümünü yapmışlardır. Plazmadaki amino asit seviyelerinde kontrol grubuna göre bir farklılık bulamamışlar ancak, eritrositlerdeki glisin seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu görmüş NMDAR değışiklikleri ve BB arasında bir ilişki olabileceğini raporlanmıştır [17]. Daha sonraki çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Altamura ve arkadaşları ve Hoekstra ve arkadaşları plazmada glutamat seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır [18][19]. Frye ve arkadaşları ve Palomino ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada plazma ve serebro spinal sıvıda NMDA reseptörlerin ana substratı olan glutamat seviyelerinde düşüş olduğunu görmüşlerdir [20][21]. Magnetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalar BB hastalarında frontal korteks, bazal ganglia, talamik gri madde ve anterior singulat-orta prefrontal kortekste glutamat seviyelerinin yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır[22][23][24]. Postmortem çalışmalar ve BB hastalarında NMDAR-aracılı glutamaterjik aktivite çalışmalarında NR2A alt ünitesinden dolayı yavaş NMDAR kinetiği nöropatoloji çalışmaları da bu olguyu desteklemiştir.

İmmün sistemin ve otoimmünitenin psikiyatrideki rolünün anlaşılması hala gelişmekte olan bir konudur. İnflamatör mediatörler ve immün regülasyondaki bozulmaların şizofreni, depresyon ve Alzheimer hastalığı gibi psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar vardır[25][26][27][28]. Bununla birlikte elde edilen veriler BB' nin nöroprogresyonunda ve gelişiminde immün bozukluklarının rolü olabileceğini düşündürmektedir[29]. Özellikle BB ve otoimmünite arasındaki ilişkiyi destekleyen bilgiler mevcuttur. Otoimmün anti-NMDAR hastalığı da denen anti-NMDAR ensefaliti olan hastaların bir kısmında affektif ve psikiyatrik bozuklukların oluşması NMDA reseptörü ile duygu durum bozukluklarının yakın ilgisi olduğu düşündürmektedir. Yükselen anti-NMDAR oto antikor seviyesinin BB' nin alt gruplarının fizyopatolojisi ile ilişkili olabileceği ileri süren çalışmalar vardır[30][31]. Bu bağlamda çalışmamızda BB hastalarında bulunan serum NMDA reseptör antikor yüksekliği daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. Ötimik durumdaki kadın BB hastalarında NMDA antikor yüksekliğe istatistiksel anlamlı seviyeye ulaşırken, erkek BB hastalarda yükselme eğilimi olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda BB hastalarında NMDA reseptör antikoru yanı sıra serum GABA seviyesinin de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). GABA sistemindeki bozuklukların duygu durum bozukluklarının patofizyolojisindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. GABA santral sinir sisteminin başlıca inhibitör nörotransmitteridir. Etkisini GABAA ve GABAB reseptörlerine bağlanarak gösterir. GABAB metabotropik tip reseptörken GABAA iyonotropik bir reseptördür. Araştırmamızda üzerinde durduğumuz GABAA reseptörleri benzodiazepinlerin yanı sıra barbitüratlar, klometiazol, nöroaktif steroidler, alkol gibi farklı sınıftan birçok ilaç çeşitli alt ünitelerden ve ligand kapılı iyon kanallarının birleşmesinden meydana gelen GABA-A reseptörleri yolu ile etkili olurlar. GABA ve benzodiazepinler için GABAA reseptörlerinde özgün ve doyurulabilir bir bağlantı yeri açıkça tanımlanabilir iken, nöroaktif steroidlerin GABAA reseptörlerinin $\beta 1$ ($\beta 1$) ve $\alpha 2$ alt ünitelerinde etki gösterdikleri ileri sürülmüştür[32]. Bizim çalışmamızda GABA-A ve GABA-B antikoru ayrı ayrı bakılmamış, reseptörün GABA-A bölgesine karşı oluşturulmuş antikor ile total GABA reseptör düzeyleri değerlendirilmiştir.

Santral sinir sistemi fonksiyonlarına periferik model olarak trombositlerin kullanıldığı çalışmalar vardır. 2009 yılında Kanez ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada trombositlerin nöronal GABAerjik fonksiyon çalışmalarının periferik bir modeli olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir[100]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda trombosit GABA reseptör oranları ile bu reseptörlerin doğal substratı olan GABA'nın serum düzeylerinin anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.

Allopregnanolon, pregnanolon ve 3α , 5α TH DOC iyon kanallarının açılış sıklığını arttırarak ve açılış süresini uzatarak GABA'nın uyardığı klor akımını artırırlar. Bu olay sonuçta inhibitör postsinaptik potansiyelde bir artışa yol açar. Bununla birlikte bu nörosteroidlerin mikromolar düzeydeki yüksek konsantrasyonlarda, barbitüratlara benzer şekilde fakat benzodiazepinlerden farklı olarak, intrensek agonist aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Sonuç olarak yukarı da adı geçen nöroaktif steroidler genellikle GABA-A reseptör kompleksinin pozitif allosterik modülatörleri olarak gösterilirler. Allopregnanolon ve 3α , 5α TH DOC; GABA-A reseptörlerinin bilinen en etkili endojen pozitif allosterik modülatörleridir[33][34]. Nöroaktif steroidlerin A halkasındaki 3α hidroksi grubunun varlığı, GABA-A reseptörlerindeki pozitif allosterik aktivite için mutlak bir gerekliliktir [33]. 3β , 5α tetrahidroprogesteron GABAA reseptörleri üzerine işlevsel bir antagonist olarak etkiliyken, 5α dihidroprogesteron gibi 5α pregnan steroidler inaktiftir [35]. Ayrıca pregnenolon sülfat, DHEA ve DHEA-S, GABA reseptörleri üzerine antagonist özellikler gösterirler [33]. Çelişkili olarak,

negatif GABAA reseptör modölatörü olmasına rağmen DHEA ve DHEA-S, düşük dozlarda verildiği zaman anksiyolitik özelliktedir [36]. Bu özellikler negatif GABAA reseptör modölatörü olan pregnenolon sülfatın beyindeki konsantrasyonunda düşüşe bağlı olabileceği ileri sürölmektedir. Çünkü fareler ile yapılan bir çalışmada DHEA'nın enjekte edilmesi ile beyinde pregnenolon sülfatın konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir [37]. Bu anksiyolitik özellikler DHEA'nın metabolitlerinden pozitif GABAA reseptör modölatörleri androsteron ve 3 α , 5 α diol de bağı olabileceği de düşünölmelidir [38].

Karma atak ve disforik durumlar, depresif atak, hızlı döngölölük BB kadın hastalarda erkek hastalara göre daha sık görölmektedir [39]. Duygudurum bozukluğu biyolojik hipotezine göre hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın bozulması duygu durum bozukluklarında önemli rol oynamaktadır [40][41]. Bu durum hastalığın yarattığı stresin bir sonucu ya da farklı bir bakış açısı ile hastalığın gidişatını etkileyen temel nedenlerden biri olabilir. Bizde çalışmamızda erkek ve kadın BB hastalarında birer nörosteroid olan DHEA, DHEAS ve DHEA' in ve NMDA ve GABA serum seviyelerinin demografik ve klinik gidişat açısından ilişkisini inceledik.

Hasta grubu kontrol grubuna göre daha düşük serum DHEAS seviyeleri ölçölürken NMDAR antikoru ve GABA seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyet bazında ise kadın hasta grubunda erkek hasta grubuna göre daha düşük DHEAS ölçölürken, serum GABA ve NMDAR antikor seviyesi kadın hastalarda daha yüksek ölçölümüştür. Kontrol grubunda da cinsiyet ve yaşa bağımlı olarak DHEA seviyeleri farklılık gösterse de hasta grubunda erkeklerde kadınlara göre anlamlı daha yüksek olduğı görölmektedir. Erkeklerde kontrol grubu ile hasta grubunun DHEA seviyesi hemen hemen aynı ölçölümüştür.

Çalışmamızda PS erkek hasta grubunda kadın hasta grubuna göre daha yüksektir. Daha önce herhangi bir psikiyatrik hastalığı tanımlanmayan 659 bireyde gerçekleştirilen bir çalışmada PS' nin yetişkinler için referans aralığı 5.3 +/- 2.6 (ug/dL) olarak tanımlanmıştır. Normal değeri aynı çalışmada kadınlarda plazma değeriinin ortalama yaklaşık 130 uM (5,148 ug/dL) iken ekeklerde 140 uM (5,544 ug/dL) olduğı belirtilmiştir [42]. Bu değerler referans alındığında, bizim çalışmamızın sonuçlarına göre pregnenolone sülfat kadınlarda referans değeriin altında, erkeklerde ise referans değeriin üstünde olduğı görölmümüştür. Ancak kordon kanında yetişkin düzeylerine göre yaklaşık 20 kez yüksek olması nedeni ile PS'nin adrenal uyarıya katkıda bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada DHEA düzeyleri için tersi bir durum geçerlidir. PS düzeyleri, metirapon testi ile adreno kortikotrop (ACTH) uyarısı ile birlikte artabilmektedir. ACTH düzeyinin iyi bir göstergesi olabileceğı düşünölmümüştür. Bizim

çalışmamızın kontrol grubuna göre, hem erkek hem de kadın cinsiyetteki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Bu durumda tip 1 ötimik bipolar duygudurum bozukluğu olan bireylerde adrenal sistem uyarısı için ACTH hormon salgısının tetiklendiği ön görülebilir. Daha ileri de ACTH ve hipotalamo-hipofizer aksın çalışmasını gösterecek hormon düzeyleri ile yapılacak klinik çalışmalar daha kesin sonuçlar verebilir.

Diğer taraftan bizim çalıştığımız örnek tipinin serum olması gerekse stabil bir molekül olmayan PS için, ölçüm yöntemlerindeki olası farklılıkların sonuçları etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır.

L. A. Levchuk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bipolar depresif hastaların serum DHEA ve DHEAS ölçümelerini yapmıştır. Bizim çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar L. A. Levchuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elde ettikleri sonuçlar ile paralellik göstermektedir. L. A. Levchuk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BB tanısı almış depresif hastalarda DHEA' yı 25.1(10.2-48.4) ng/mL, sağlıklı kontrollerde 29.5 (19.75-43.3) ng/mL olarak ölçmüşlerdir. DHEAS ise BB tanısı almış depresif hastalarda 1.59* (1.01-2.5) ug/mL, sağlıklı kontrollerde 2.3 (1.97-2.76) ug/mL olarak ölçmüşlerdir [43].

L. A. Levchuk ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada DHEA ölçümelerinde kontrol grubuna göre minör farklılıklar bulmuşken, DEHAS ölçümelerinin hasta grubuna göre kontrol grubunda anlamlı yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca bu durumun katabolik/anabolik proseslerin stres hormonları ile indüklenerek katabolik proseslere doğru kaydığını ve HPA sisteminin adaptasyon kapasitesini azalttığını öne sürmüşlerdir [43]. Ayrıca Martino Belvederi Murria ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışmasında HPA sistemindeki aktivite artışına kortizol ve ACTH seviyelerindeki artışında eşlik ettiği sonucuna varmışlardır [44].

Ulaştığımız sonuçlar çalışmamızda kadın hastalarda PS, DHEAS, GABA ve NMDA reseptör antikör düzeyleri erkeklere oranla daha düşük düzeydedir. Bu durum kadın hastalarda HPA aksı ile ilişkili olarak adrenal uyarının yetersizliğini ve katabolik aktivitenin erkeklere oranla daha düşük olduğunu düşündürebilir. NMDAR ve GABA ölçümleride ulaştığımız sonucu desteklemekte ve BB bozukluk tanısı konmuş ötimik hastalardan kadınlarda erkeklere oranla daha düşük olması, bu reseptörlerin düzeylerindeki azalmanın fonsiyonundaki bozulmanın daha yüksek olduğunu göstermektedir anlamına gelebilir. Ancak çalışmamızda reseptörlere karşı antikör düzeyleri bakılması nedeni ile, reseptör aktivasyonunun direkt olarak bakılamadığı da göz önüne alınmalıdır.

Ayrıca etde ettiğimiz sonuçlar anabolik/katabolik süreçlerin dengesinin bozulduğuna işaret etmektedir. Katabolik proseslere doğru kayma olduğu ve bu durumun HPA sisteminin uyumsal kapasitesinin azalmasına neden olabileceği öngörülebilmekte ve BB' nin biyolojik hipotezini desteklediği sonucuna varılmaktadır.

Sonuç olarak bulgularımız bipolar bozuklukta nörosteroid sistem ve glutamaterjik sistemlerde bozulmaların etkileşim halinde olduğu, nörosteroid ve glutamaterjik sistemlerde bozulmaların kadın cinsiyette daha belirgin olduğunu göstermektedir. BB' de nörosteroid ve glutamaterjik sistemlerin karşılıklı etkileşimlerinin daha iyi anlaşılabilmesi, bu etkileşimin BB' nin patofizyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi, bu parametrelerin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması için nörosteroid ve glutamaterjik sistemlerin karşılıklı etkileşimlerinin inceleyen yeni araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları ; çalışmamızda ötimik tipl toplam 34 BB hastası ile 17 kontrol verileri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu sayısı kısıtlı kalmıştır. Hasta ve kontrol sayısının artırılması çalışmanın güvenilirliğini arttıracaktır. Çalışmamızda ilaç ve sigara kullanımına göre altgrup analizi yapmaya yeterli veri elde edilememiştir. Hastaların serum nörosteroid parametreleri ve reseptör düzeylerinin hastalığın gidişatı şiddeti ya da bilişsel fonksiyonların durumu ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Trombosit reseptör analizleri için kullanılan immünohitokimyasal yöntemin ve değerlendirmenin sensitivitesi kısıtlı kalmıştır.

Bununla birlikte çalışmamızda duygu durum bozukluğu olan hastalarda nöroaktif steroidlerden pregnenolon sülfat kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, DHEA sülfat düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Pregnenolon sülfat ve DHEA sülfat GABA reseptörü üzerinde negatif modülasyon yaptığı, NMDA ve sigma 1 reseptörleri üzerine ise zıt etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda NMDA reseptör agonisti NMDA ve pregnenolone sülfat düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek antagonistik etkili DHEA sülfat düzeyinin düşük bulunması, duygu durum bozukluklarında NMDA reseptör aktivitesinin özellikle kadın cinsiyette baskın bir rolü olabileceğini düşündürdü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu tez çalışması ile duygu durum bozukluklarında nöroaktif steroidlerden Pregnenolone sulfat ve DHEA sulfat ile trombosit NMDA ve GABA reseptör oranları literatür taramamıza göre ilk kez olarak eş zamanlı olarak değerlendirildi.

- Bulgularımız BB’ de nörosteroid sistem ve glutamaterjik sistemlerde bozulmaların etkileşim halinde olduğunu ve nörosteroid ve glutamaterjik sistemlerde bozulmaların kadın cinsiyette daha belirgin olduğunu göstermektedir.
- Çalışmamızın verilerine göre DHEA sulfat ve pregnenolone sulfatın düzeylerinin anlamlı değişimi duygu durum bozuklarında bu parametrelerin potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürdü.

BB’ de nörosteroid ve glutamaterjik sistemlerin karşılıklı etkileşimlerinin daha iyi anlaşılabilmesi, bu etkileşimin BB’ nin patofizyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi, bu parametrelerin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması için ;

- nörosteroid ve glutamaterjik sistemlerin karşılıklı etkileşimlerinin inceleyen
- daha geniş hasta gruplarında
- ve nörobilişsel fonksiyonlara göre karşılaştırmaların yapılacağı

yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] E. Baulieu and P. Robel, “Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone neuroactive neurosteroids Ils,” 1981.
- [2] X. Mao and S. W. Barger, “Neuroprotection by dehydroepiandrosterone-sulfate: role of an NFkappaB-like factor,” *Neuroreport*, vol. 9, p. 759–63., 1998.
- [3] E. Friess, T. Schiffelholz, T. Steckler, and a Steiger, “Dehydroepiandrosterone--a neurosteroid.,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 30 Suppl 3, pp. 46–50, 2000.
- [4] C. E. Marx *et al.*, “Neuroactive Steroids are Altered in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Relevance to Pathophysiology and Therapeutics,” *Neuropsychopharmacology*, pp. 1249–1263, 2005.
- [5] J. Angst and R. Sellaro, “Historical perspectives and natural history of bipolar disorder.,” *Biol. Psychiatry*, vol. 48, pp. 445–457, 2000.
- [6] S. VA, “Kaplan and Sadock’s synopsis of psychiatry,” *Behav. Sci. psychiatry. 10th ed.* ..., p. 529, 2007.
- [7] P. Lewinsohn, D. Klein, and J. Seeley, “Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course,” ... *Acad. Child Adolesc.* ..., vol. 34, no. April 1995, pp. 1–15, 1995.
- [8] L. L. Judd and H. S. Akiskal, “The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases.,” *J. Affect. Disord.*, vol. 73, no. 1–2, pp. 123–31, Jan. 2003.
- [9] K. Merikangas, “Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication,” *Arch.* ..., vol. 64, no. 5, pp. 543–552, 2007.
- [10] G. Winokur *et al.*, “Alcoholism and drug abuse in three groups--bipolar I, unipolars and their acquaintances.,” *J. Affect. Disord.*, vol. 50, no. 2–3, pp. 81–9, Sep. 1998.
- [11] B. Müller-oerlinghausen, A. Berghöfer, and M. Bauer, *Bipolar disorder*, vol. 359. 2002, pp. 241–247.
- [12] L. Tondo, G. Isacson, and R. Baldessarini, “Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention.,” *CNS Drugs*, vol. 17, no. 7, pp. 491–511, 2003.

- [13] H. Kaplan, B. Sadock, V. Sadock, and P. Ruiz, “Kaplan and Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry,” 2009.
- [14] H. Akiskal and E. Hantouche, “Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN),” *J. Affect. ...*, vol. 50, no. 2–3, pp. 175–86, Sep. 1998.
- [15] G. Perugi, P. Medda, J. Reis, S. Rizzato, M. Giorgi Mariani, and M. Mauri, “Clinical subtypes of severe bipolar mixed states,” *J. Affect. Disord.*, vol. 151, no. 3, pp. 1076–82, Dec. 2013.
- [16] J. B. Potash and J. R. DePaulo, “Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder,” *Bipolar Disord.*, vol. 2, no. 1, pp. 8–26, Mar. 2000.
- [17] N. Craddock and P. Sklar, “Genetics of bipolar disorder,” *Lancet*, vol. 381, no. 9878, pp. 1654–62, May 2013.
- [18] P. Lichtenstein *et al.*, “Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study,” *Lancet*, vol. 373, no. 9659, pp. 234–9, Jan. 2009.
- [19] M. A. R. Ferreira *et al.*, “Europe PMC Funders Group Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder,” vol. 40, no. 9, pp. 1056–1058, 2009.
- [20] A. McQuillin, M. Rizig, and H. Gurling, “A microarray gene expression study of the molecular pharmacology of lithium carbonate on mouse brain mRNA to understand the neurobiology of mood stabilization,” *Pharmacogenetics ...*, vol. 17, no. 8, pp. 605–17, Aug. 2007.
- [21] A. Manuscript, “NIH Public Access,” vol. 381, no. 9875, pp. 1371–1379, 2014.
- [22] F. A., Serretti;C, “Shared genetics among major psychiatric disorders,” *Lancet*, vol. 381, pp. 1339–41, 2013.
- [23] S. Mayberg, “Limb ic-Cortical Dysregulation : Depression,” pp. 471–481, 1997.
- [24] T. H. E. Functional, O. F. Mood, and J. C. Soares, “Pii: s0022-3956(97)00016-2,” vol. 31, no. 4, pp. 393–432, 1997.

- [25] S. B. Floresco, D. N. Braaksma, and a G. Phillips, "Thalamic-cortical-striatal circuitry subserves working memory during delayed responding on a radial arm maze.," *J. Neurosci.*, vol. 19, no. 24, pp. 11061–71, Dec. 1999.
- [26] R. S. Hastings *et al.*, "in the Human Brain During Major Depressive Episodes," no. January, pp. 52–58, 2006.
- [27] W. C. Drevets, J. L. Price, and M. L. Furey, "Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression.," *Brain Struct. Funct.*, vol. 213, no. 1–2, pp. 93–118, Sep. 2008.
- [28] M. a Cerullo, C. M. Adler, M. P. Delbello, and S. M. Strakowski, "The functional neuroanatomy of bipolar disorder.," *Int. Rev. Psychiatry*, vol. 21, no. 4, pp. 314–22, Jan. 2009.
- [29] M. P. Shah *et al.*, "Role of variation in the serotonin transporter protein gene (SLC6A4) in trait disturbances in the ventral anterior cingulate in bipolar disorder.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, no. 5, pp. 1301–10, Apr. 2009.
- [30] L. P. Rice, "Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in," vol. 95, no. October, pp. 13290–13295, 1998.
- [31] R. M. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, "Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders.," *Nature*, vol. 386, pp. 824–7, 1997.
- [32] M. J. Green, C. M. Cahill, and G. S. Malhi, "The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder.," *J. Affect. Disord.*, vol. 103, no. 1–3, pp. 29–42, Nov. 2007.
- [33] B. A. Vogt, "NIH Public Access," vol. 6, no. 7, pp. 533–544, 2009.
- [34] J. M. Allman, a Hakeem, J. M. Erwin, E. Nimchinsky, and P. Hof, "The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition.," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 935, pp. 107–17, May 2001.
- [35] J. W. Papez, "A proposed mechanism of emotion.," *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 7, no. 1, pp. 103–112, 1937.
- [36] G. Rajkowska, a Halaris, and L. D. Selemon, "Reductions in neuronal and glial density

- characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder.,” *Biol. Psychiatry*, vol. 49, no. 9, pp. 741–52, May 2001.
- [37] M. Wessa and J. Linke, “Emotional processing in bipolar disorder: behavioural and neuroimaging findings.,” *Int. Rev. Psychiatry*, vol. 21, no. 4, pp. 357–67, Jan. 2009.
- [38] K. Fissell, D. J. Kupfer, and M. L. Phillips, “disorder : no associations with psychotropic medication load,” vol. 10, no. 8, pp. 916–927, 2009.
- [39] S. M. Strakowski, M. P. Delbello, and C. M. Adler, “The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings.,” *Mol. Psychiatry*, vol. 10, no. 1, pp. 105–116, 2005.
- [40] J. K. Goodwin FK, “Manic-depressive illness,” *New YorkOxford Univ. Press*, 1990.
- [41] P. W. Manji H, “Monoaminergic mechanisms in bipolar disorder. In: Young LT, Joffe RT (eds),” *New York Dekker*, vol. 1977, no. Bipolar disorder: biological models and their clinical application., pp. 1–40, 1997.
- [42] S. J. Schatzberg AF, “Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds),” *New York Raven Press*, vol. 1995, no. Psychopharmacology: the fourth generation of progress., pp. 911–20, 1995.
- [43] H. Manji, J. Quiroz, and J. Payne, “The underlying neurobiology of bipolar disorder,” *World ...*, vol. 2, no. 3, pp. 136–46, Oct. 2003.
- [44] M. P. Vawter, W. J. Freed, and J. E. Kleinman, “Neuropathology of bipolar disorder.,” *Biol. Psychiatry*, vol. 48, no. 6, pp. 486–504, Sep. 2000.
- [45] A. Manuscript, “knockdown mice : further support for a mouse model of mania,” vol. 25, no. 7, pp. 934–943, 2013.
- [46] H. K. Manji and R. H. Lenox, “Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder.,” *Biol. Psychiatry*, vol. 48, no. 6, pp. 518–30, Sep. 2000.
- [47] K. B. and A. H. Y. David A Cousins, “The role of dopamine in bipolar disordere,” in *Bipolar Disorders*, 2009, p. 11:787–806.
- [48] E. Serretti, A., Lilli, R., Lorenzi, C., Lattuada, E. and Smeraldi, “DRD4 exon 3 variants associated with delusional symptomatology in major psychoses: A study on 2,011

- affected subjects.,” in *American Journal of Medical Genetics*, 2001, p. Volume 105, Issue 3, pages 283–290, 8 April 2001.
- [49] R. M. Wightman and D. L. Robinson, “Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with ‘reward’.,” *J. Neurochem.*, vol. 82, no. 4, pp. 721–35, Aug. 2002.
 - [50] F. K. G. & W. E. B. J. DENNIS L. MURPHY, H. KEITH H. BRODIE, “Regular induction of hypomania by L-dopa in ‘bipolar’ manic-depressive patients.,” *Nature*, vol. 229, pp. 135–6, 1971.
 - [51] A. Szczepankiewicz *et al.*, “Study of dopamine receptors genes polymorphisms in bipolar patients with comorbid alcohol abuse.,” *Alcohol Alcohol*, vol. 42, no. 2, pp. 70–4, 2007.
 - [52] M. Berk *et al.*, “Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder.,” *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, vol. 116, no. 434, pp. 41–9, Jan. 2007.
 - [53] P. S. Roy A, Karoum F, “Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 49, pp. 447–450, 1992.
 - [54] L. T. Young, J. J. Warsh, S. J. Kish, K. Shannak, and O. Hornykeiwicz, “Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder,” *Biol. Psychiatry*, vol. 35, no. 2, pp. 121–127, Jan. 1994.
 - [55] K. K. Anand, A., Barkay, G., Dziedzic, M., Albrecht, D., Karne, H., Zheng, Q.-H., Hutchins, G. D., Normandin, M. D. and Yoder, “Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder,” in *Bipolar Disorders*, 2011, pp. 406–413.
 - [56] K. R. Semeniken and B. Dudás, “Bipolar Disorder : Diagnosis , Neuroanatomical and Biochemical Background,” 2010.
 - [57] A. L. López-Figueroa *et al.*, “Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia,” *Biol. Psychiatry*, vol. 55, no. 3, pp. 225–233, Feb. 2004.
 - [58] N. C. Garlow S, Musselman D, “The neurochemistry of mood disorders.,” in *Neurobiology of mental illness.*, B. B. Charney DS, Nester EJ, Ed. New York: Oxford

University Press, 1999, p. 348–64.

- [59] M. Maes, H. Y. Meltzer, P. D'Hondt, P. Cosyns, and P. Blockx, "Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression.," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 20, no. 2, pp. 149–67, Jan. 1995.
- [60] T. Mahmood and T. Silverstone, "Serotonin and bipolar disorder.," *J. Affect. Disord.*, vol. 66, no. 1, pp. 1–11, Sep. 2001.
- [61] M.-H. Chou, Y.-H., Wang, S.-J., Lin, C.-L., Mao, W.-C., Lee, S.-M. and Liao, "Decreased brain serotonin transporter binding in the euthymic state of bipolar I but not bipolar II disorder: a SPECT study.," in *Bipolar Disorders*, 2010, p. 12: 312–318.
- [62] W. C. Drevets *et al.*, "PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression.," *Biol. Psychiatry*, vol. 46, no. 10, pp. 1375–87, Nov. 1999.
- [63] G. M. Sullivan *et al.*, "Positron emission tomography quantification of serotonin-1A receptor binding in medication-free bipolar depression.," *Biol. Psychiatry*, vol. 66, no. 3, pp. 223–30, Aug. 2009.
- [64] J. H. Hughes, "Effects of acute tryptophan depletion on mood and suicidal ideation in bipolar patients symptomatically stable on lithium," *Br. J. Psychiatry*, vol. 177, no. 5, pp. 447–451, Nov. 2000.
- [65] H. A. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NE, "Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers.," *Psychol Med*, vol. 32(3), pp. 503–515, 2002.
- [66] Y. Shigeri, R. P. Seal, and K. Shimamoto, "Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs.," *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 45, no. 3, pp. 250–65, Jul. 2004.
- [67] N. C. Danbolt, "Glutamate uptake.," *Prog. Neurobiol.*, vol. 65, no. 1, pp. 1–105, Sep. 2001.
- [68] S. R. Dager *et al.*, "Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 61, no. 5, pp. 450–8, May 2004.

- [69] N. Michael *et al.*, “Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex.,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 168, no. 3, pp. 344–6, Jul. 2003.
- [70] S. L. Eastwood and P. J. Harrison, “Europe PMC Funders Group Markers of Glutamate Synaptic Transmission and Plasticity are Increased in the Anterior Cingulate Cortex in Bipolar Disorder,” vol. 67, no. 11, pp. 1010–1016, 2010.
- [71] V. U. O. R. I. S. To, *MPPE1 GENES*. 2002.
- [72] T. Sakai *et al.*, “Changes in density of calcium-binding-protein-immunoreactive GABAergic neurons in prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder.,” *Neuropathology*, vol. 28, no. 2, pp. 143–50, Apr. 2008.
- [73] a Duffy *et al.*, “Association and linkage studies of candidate genes involved in GABAergic neurotransmission in lithium-responsive bipolar disorder.,” *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 25, no. 4, pp. 353–8, Sep. 2000.
- [74] D. Z. Levinson AJ, Young LT, Fitzgerald PB, “Cortical inhibitory dysfunction in bipolar disorder: a study using transcranial magnetic stimulation,” *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 27, no. 5, pp. 493–497, 2007.
- [75] O. Article, “Density of Glutamic Acid Decarboxylase 67 Messenger RNA–Containing Neurons That Express the,” vol. 61, no. 2, 2014.
- [76] F. Petty, “GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis,” *J. Affect. Disord.*, vol. 34, no. 4, pp. 275–281, Aug. 1995.
- [77] E. E. Baulieu, “Neurosteroid: A novel function of the brain,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 23, no. 8, pp. 963–87, 1998.
- [78] N. a Compagnone and S. H. Mellon, “Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators.,” *Front. Neuroendocrinol.*, vol. 21, no. 1, pp. 1–56, 2000.
- [79] M. Vallée, R. H. Purdy, W. Mayo, G. F. Koob, and M. Le Moal, “Neuroactive steroids: new biomarkers of cognitive aging,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 85, no. 2–5, pp. 329–335, 2003.
- [80] E. E. Baulieu, P. Robel, and M. Schumacher, “Neurosteroids: beginning of the story.,”

- Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 46, no. U 488, pp. 1–32, 2001.
- [81] P. Robel, M. Synguelakis, F. Halberg, and E. E. Baulieu, “Persistence of the circadian rhythm of dehydroepiandrosterone in the brain, but not in the plasma, of castrated and adrenalectomized rats,” *C R Acad Sci III*, vol. 303, p. 235–8., 1986.
 - [82] P. Robel *et al.*, “Neuro-steroids: 3 beta-hydroxy-delta 5-derivatives in rat and monkey brain,” *J Steroid Biochem*, vol. 27, no. 4–6, pp. 649–655, 1987.
 - [83] K. Iwahashi, H. S. Ozaki, M. Tsubaki, J. Ohnishi, Y. Takeuchi, and Y. Ichikawa, “Studies of the immunohistochemical and biochemical localization of the cytochrome P-450scc-linked monooxygenase system in the adult rat brain,” *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1035, no. 2, pp. 182–189, 1990.
 - [84] C. Le Goascogne, P. Robel, M. Gouézou, N. Sananès, E. E. Baulieu, and M. Waterman, “Neurosteroids: cytochrome P-450scc in rat brain,” *Science*, vol. 237, no. 4819, pp. 1212–5, 1987.
 - [85] I. Jung-Testas, Z. Y. Hu, E. E. Baulieu, and P. Robel, “Steroid synthesis in rat brain cell cultures,” *J Steroid Biochem*, vol. 34, no. 1–6, pp. 511–519, 1989.
 - [86] Z. Y. Hu, E. Bourreau, I. Jung-Testas, P. Robel, and E. E. Baulieu, “Neurosteroids: oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 84, no. 23, pp. 8215–9, 1987.
 - [87] E. Plassart-schiess and E. Baulieu, “Neurosteroids : recent findings,” *Brain Res Brain Res Rev.*, vol. 37, no. 1–3, pp. 133–140, 2001.
 - [88] D. Beaujean, A. G. Mensah-Nyagan, J. L. Do-Rego, V. Luu-The, G. Pelletier, and H. Vaudry, “Immunocytochemical localization and biological activity of hydroxysteroid sulfotransferase in the frog brain,” *J. Neurochem.*, vol. 72, no. 2, pp. 848–57, 1999.
 - [89] S. H. Mellon, “Neurosteroid regulation of central nervous system development,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 116, no. 1, pp. 107–124, 2007.
 - [90] R. C. Brown, C. Cascio, and V. Papadopoulos, “Pathways of neurosteroid biosynthesis in cell lines from human brain: regulation of dehydroepiandrosterone formation by oxidative stress and beta-amyloid peptide,” *J Neurochem*, vol. 74, no. 2, pp. 847–859, 2000.

- [91] et al. Do-Rego, J.L., "gamma-Aminobutyric acid, acting through gamma -aminobutyric acid type A receptors, inhibits the biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus.," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 97, no. 25, pp. 13925–30, 2000.
- [92] S. H. Mellon and L. D. Griffin, "Neurosteroids: Biochemistry and clinical significance," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 13, no. 1, pp. 35–43, 2002.
- [93] B. Stoffel-Wagner, "Neurosteroid metabolism in the human brain.," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 145, no. 6, pp. 669–79, 2001.
- [94] S. E. Kallonen, A. Tammimäki, P. Piepponen, H. Raattamaa, R. a Ketola, and R. Kostiainen, "Discovery of neurosteroid glucuronides in mouse brain.," *Anal. Chim. Acta*, vol. 651, no. 1, pp. 69–74, 2009.
- [95] B. O. Dubrovsky, "Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 29, no. 2, pp. 169–192, 2005.
- [96] R. C. Melcangi and G. C. Panzica, "Neuroactive steroids: old players in a new game.," *Neuroscience*, vol. 138, no. 3, pp. 733–9, 2006.
- [97] E. M. Snyder *et al.*, "Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta.," *Nat. Neurosci.*, vol. 8, no. 8, pp. 1051–1058, 2005.
- [98] P. Zheng, "Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance," *Prog. Neurobiol.*, vol. 89, no. 2, pp. 134–152, 2009.
- [99] R. Rupprecht and F. Holsboer, "Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives.," *Trends Neurosci.*, vol. 22, no. 9, pp. 410–6, 1999.
- [100] F. S. Kaneez and S. A. Saeed, "Investigating GABA and its function in platelets as compared to neurons.," *Platelets*, vol. 20, no. 5, pp. 328–33, 2009.

8. EKLER

8.1. Gönüllü Bilgilendirme Formu

Sağlıklı gönüllü bilgilendirilmiş olur formu (Ek-F.4c)

İki uçlu bozukluk mani/hipomani ve depresyon dönemleri ile giden, bu dönemler dışında kişinin iyi olduğu (ötimi) yineleyici bir hastalıktır. Bu hastalığın nedenleri kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada iki uçlu bozukluk tanılı hastalarda nörosteroidler olarak bilinen pregnenolon (P), pregnenolon sülfat (PS), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve NMDA ve GABA reseptörlerini araştırmayı planlıyoruz.

Genel olarak böbreküstü bezler ve cinsiyet bezlerinde üretilmekte olan nörosteroidlerin, son yıllarda beyinde de üretildiği ve iki uçlu bozukluk ve şizofreni gibi bazı psikiyatrik hastalıkların oluş mekanizmalarına katıldığı, bilişsel işlevlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ileri sürdüğümüz temel hipotez genetik faktörler ya da artmış strese bağlı değişen nörosteroid düzeylerinin sinir sisteminde farklı reseptör uyarıları ile ilişkili olarak duygu durumunu etkileyebildiği ve ayrıca bilişsel fonksiyon değişimlerine neden olabileceği yönündedir.

Bu çalışmada birincil amacımız iki uçlu bozukluk tanılı hastalarda başlıca nörosteroidler olarak bilinen pregnenolon (P), pregnenolon sülfat (PS), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve NMDA ve GABA reseptörlerinin yerleşim oranlarının eş zamanlı olarak belirlenmesidir. İkincil amacımız ise belirtilen parametrelerin hastaların klinik özellikleri (içinde bulundukları duygudurumepisodu, geçirdikleri toplam, depresif ve manik/hipomanikepisod sayıları, şu anki belirti şiddeti, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi vb) ve nörobilişsel işlev düzeyleri arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

Ancak, nörosteroid düzeyleri ile hastalık dönemleri arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir. Ayrıca, iki uçlu bozukluk tanılı hastaların birinci ya da ikinci derece akrabalarında da bu hastalığın görülebilmesine karşın genetik geçişin nedenleri de kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmaya DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı'nda iki uçlu bozukluk tanısı ile izlenmekte olan,ötimi (33 kişi), mani (33 kişi) ya da depresyon (33 kişi) dönemindeki hastalar (toplam 99 hasta), onların birinci derece akrabaları (33 kişi) ve sağlıklı gönüllülerin (33 kişi) alınması planlanmıştır.

Önce sizinle yaklaşık 60 dakika süren ve geçmişte ya da şimdi herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik rahatsızlığınızın olup olmadığını gözden geçirme amaçlı bir görüşme yapılacaktır. Nöroaktifsteroidlerin bilişsel işlevlerle ilişkisinin olup olmadığını

araştırmak amacı ile dikkat, akıl yürütme ve tepkilerinizi ölçen “bilişsel testler” uygulanacaktır. Böylece, en önemli nöroaktifsteroidlerinden olan pregnenolon ve dehidroepiandrosteronun kanda ölçümü yapılarak, iki uçlu bozukluk tanılı hastalar, onların akrabaları ve sağlıklı kişilerde farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Bu görüşme sonucu elde edilecek bilgilerle birlikte laboratuvar değerleriniz, diğer ölçümlerinizi ve ölçek değerlendirmelerinizi kapsayan tüm verileriniz Standardize Kayıt ve İzleme Programı-Türkiye (SKIP-TURK) adlı ve internet temelli, iki uçlu bozukluk için oluşturulmuş bir veri tabanında kayıt altına alınacaktır. Bu veri tabanı yalnızca konuyla ilgili ehliyeti ve şifresi bulunan araştırmacılara açık olup, bilgilerinize bu araştırmacılar dışında ve onların izni olmaksızın hiç kimse tarafından ulaşılamayacaktır.

Çalışmaya konu olan steroidlerin düzeyi serumda, reseptör analizleri aynı kandan izole edilecek trombositlerde ölçülecektir. Bu amaçla sağ/sol ön kolunuzdan 20 cc kan alınacaktır. Bu işlem sırasında hafif bir ağrı, bazen de hematoma (iğne yerinde cilt altında kan pıhtısı oluşumu) gözlemlenebilir. Çalışmaya konu olan steroidler ve reseptör ölçümlerinden arta kalan kan örnekleriniz konuyla ilişkili enzimlerin ileri analizinde kullanılmak amacıyla saklanacaktır.

Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız hastalara verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz araştırmacıyı bilgilendirmeniz koşuluyla incelemeleri durdurabiliriz. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Ancak araştırma verileri üzerinde ekibimizin bilgi ve becerisi ötesinde ileri analiz yapılmasına gerek olursa, benzer çalışmaları yapan dış merkezlerle verileriniz paylaşılabilir. Ayrıca Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız kendilerine açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda

.....lanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmakla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Bu çalışma hakkında ya da bu çalışmayla ilgili herhangi bir olumsuz olay hakkında daha fazla bilgi edinmek için Dr. ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 232-4124151
Anabilim Dalı

DEÜTF Psikiyatri

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....

Hasta gönüllü bilgilendirilmiş olur formu (Ek-F.4c)

İki uçlu bozukluk mani/hipomani ve depresyon dönemleri ile giden, bu dönemler dışında kişinin iyi olduğu (ötimi) yineleyici bir hastalıktır. Bu hastalığın nedenleri kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada iki uçlu bozukluk tanılı hastalarda nörosteroidler olarak bilinen pregnenolon (P), pregnenolon sülfat (PS), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve NMDA ve GABA reseptörlerini araştırmayı planlıyoruz.

Genel olarak böbreküstü bezler ve cinsiyet bezlerinde üretilmekte olan nörosteroidlerin, son yıllarda beyinde de üretildiği ve iki uçlu bozukluk ve şizofreni gibi bazı psikiyatrik hastalıkların oluş mekanizmalarına katıldığı, bilişsel işlevlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ileri sürdüğümüz temel hipotez genetik faktörler ya da artmış strese bağlı değişen nörosteroid düzeylerinin sinir sisteminde farklı reseptör uyarıları ile ilişkili olarak duygu durumunu etkileyebildiği ve ayrıca bilişsel fonksiyon değişimlerine neden olabileceği yönündedir.

Bu çalışmada birincil amacımız iki uçlu bozukluk tanılı hastalarda başlıca nörosteroidler olarak bilinen pregnenolon (P), pregnenolon sülfat (PS), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve NMDA ve GABA reseptörlerinin yerleşim oranlarının eş zamanlı olarak belirlenmesidir. İkincil amacımız ise belirtilen parametrelerin hastaların klinik özellikleri (içinde bulundukları duygudurumepisodu, geçirdikleri toplam, depresif ve manik/hipomanikepisod sayıları, şu anki belirti şiddeti, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi vb) ve nörobilişsel işlev düzeyleri arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

Ancak, nörosteroid düzeyleri ile hastalık dönemleri arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir. Ayrıca, iki uçlu bozukluk tanılı hastaların birinci ya da ikinci derece akrabalarında da bu hastalığın görülebilmesine karşın genetik geçişin nedenleri de kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmaya DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı'nda iki uçlu bozukluk tanısı ile izlenmekte olan,ötimi (33 kişi), mani (33 kişi) ya da depresyon (33 kişi) dönemindeki hastalar (toplam 99 hasta), onların birinci derece akrabaları (33 kişi) ve sağlıklı gönüllülerin (33 kişi) alınması planlanmıştır.

Önce sizinle yaklaşık 60 dakika süren ve geçmişte ya da şimdi herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik rahatsızlığınızın olup olmadığını gözden geçirme amaçlı bir görüşme yapılacaktır. Nöroaktifsteroidlerin bilişsel işlevlerle ilişkisinin olup olmadığını

araştırmak amacı ile dikkat, akıl yürütme ve tepkilerinizi ölçen “bilişsel testler” uygulanacaktır. Böylece, en önemli nöroaktifsteroidlerinden olan pregnenolon ve dehidroepiandrosteronun kanda ölçümü yapılarak, iki uçlu bozukluk tanılı hastalar, onların akrabaları ve sağlıklı kişilerde farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Bu görüşme sonucu elde edilecek bilgilerle birlikte laboratuvar değerleriniz, diğer ölçümleriniz ve ölçek değerlendirmelerinizi kapsayan tüm verileriniz Standardize Kayıt ve İzleme Programı-Türkiye (SKIP-TURK) adlı ve internet temelli, iki uçlu bozukluk için oluşturulmuş bir veri tabanında kayıt altına alınacaktır. Bu veri tabanı yalnızca konuyla ilgili ehliyeti ve şifresi bulunan araştırmacılara açık olup, bilgilerinize bu araştırmacılar dışında ve onların izni olmaksızın hiç kimse tarafından ulaşılamayacaktır.

Çalışmaya konu olan steroidlerin düzeyi serumda, reseptör analizleri aynı kandan izole edilecek trombositlerde ölçülecektir. Bu amaçla sağ/sol ön kolunuzdan 20 cc kan alınacaktır. Bu işlem sırasında hafif bir ağrı, bazen de hematoma (iğne yerinde cilt altında kan pıhtısı oluşumu) gözlemlenebilir. Çalışmaya konu olan steroidler ve reseptör ölçümlerinden arta kalan kan örnekleriniz konuyla ilişkili enzimlerin ileri analizinde kullanılmak amacıyla saklanacaktır.

Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız hastalara verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz araştırmacıyı bilgilendirmeniz koşuluyla incelemeleri durdurabiliriz. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Ancak araştırma verileri üzerinde ekibimizin bilgi ve becerisi ötesinde ileri analiz yapılmasına gerek olursa, benzer çalışmaları yapan dış merkezlerle verileriniz paylaşılabılır. Ayrıca Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız kendilerine açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda

.....anılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmakla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

Bu çalışma hakkında ya da bu çalışmayla ilgili herhangi bir olumsuz olay hakkında daha fazla bilgi edinmek için Dr. ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 232-4124151
Anabilim Dalı

DEÜTF Psikiyatri

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....

8.2. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/01-06	Tarih: 03.01.2013				
	Doç.Dr.Pınar AKAN'ın sorumlusu olduğu "Bipolar Bozuklukta Serum Pregnenolone, Dehidroepiandrosteron ve Sulfat Esterlerinin Klinik Bulgular ve Periferik NMDA, Gaba Reseptörleri ile ilişkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik ve bilimsel açıdan açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir					
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	Uzmanlık Alanı	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	Katılanlar
Dr.Ecz.İskender İNCE	Biyofarmasötik ve Farmakokinetik	Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş.-Uyg.Merk.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	İnce
Prof.Dr.Hale AKPINAR	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	Katılanlar
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Erol TAVMERGEN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Şule KALKAN	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	Dağcı
Doç.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yard.Doç.Dr.Serdar NART	Hukuk	DEU Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
İhsan ÇELİKDEMİR	75.Yıl Özel İlköğretim Okulu Md. Yard.	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

8.3. Özgeçmiş



KERİM DOYURAN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası	19726099182
Doğum Tarihi	02/05/1985
İletişim Adresi	Maltepe Mahallesi 98 sokak No:9 Güzelbahçe/İzmir
Telefon	(530) 932 29 53
E-posta	kerimdoyuran@gmail.com
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri

11 Haziran 2006 - 11 Haziran 2010 (4 yıl 1 ay)
DİĞER (Ege Üniversitesi), TÜRKİYE
DİĞER, DİĞER
Diploma Numarası: 16691

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

ALMANCA (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

D. CEYLAN TUFAN ÖZALP, K. DOYURAN, P. AKAN, A. ERŞEN DANYELİ, A. ÖZERDEM & E. MISIR, Increased serum levels of NMDA receptor antibodies in female patients with bipolar disorder, JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, 2018, 0160-6689, 22, 2, 12138.

Z. TUNCA, A. ÖZERDEM, D. CEYLAN TUFAN ÖZALP, Y. YALÇIN, H. RESMİ, P. AKAN, G. ERGÖR & K. DOYURAN, Alterations in BDNF (brain derived neurotrophic factor) and GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) serum levels in bipolar disorder: The role of lithium, JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS, 2014, 0165-0327, 1, 166, 193.

Bildiriler

K. DOYURAN, E. TAYLAN, H. RESMİ & G. KAMACI, Development of a treatment based on proteasomal inhibition and antioxidant usage in protein wasting observed in diabetes., Poster Sunumu, 42nd FEBS Congress, 10 Eylül 2012, 14 Eylül 2017.

K. DOYURAN, D. CEYLAN TUFAN ÖZALP, A. ÖZERDEM, Z. TUNCA, P. AKAN, A. ERŞEN DANYELİ & E. MISIR, BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN ÖTİMİK BİREYLERDE NMDA RESEPTÖR ANTİKORLARI VE NÖROSTEROİD DÜZEYLERİ: ARA ANALİZLERİN SONUÇLARI, Sözlü Sunum, TPD 21. YILLIK TOPLANTISI ve KLİNİK EĞİTİM SEMPOZYUMU , 19 Nisan 2017, 22 Nisan 2017, ISSN1300?2163.

E. TAYLAN, K. DOYURAN & H. RESMİ, The Effect of Differentiation Agents on Proteasomal Pathway in Rat Skeletal Muscle Cells, Poster Sunumu, FEBS Advanced Course: 360° Degree Lysosome, 23 Ekim 2014, 28 Ekim 2014.

E. TAYLAN, K. DOYURAN & H. RESMİ, Comparison the Effect of Hyperglycemia and TNF-Alpha Levels on Proteasomes between Skeletal and Heart Muscles, Poster Sunumu, National Biochemistry Congress, 03 Eylül 2013, 06 Eylül 2013.

E. TAYLAN, K. DOYURAN & H. RESMİ, Comparison The Effect Of Hyperglycemia And High TNF-Alpha Levels On Proteasomal Pathway Between The Rat Skeletal And Heart Muscle Cells, Poster Sunumu, FEBS special meeting, Kuşadası-2012, 14 Kasım 2012, 16 Kasım 2012.

E. TAYLAN, K. DOYURAN & H. RESMİ, The Combined Effect of Hyperglycemia and Tnf-Alpha on Proteasomal Pathway in Rat Skeletal Muscle Cells: Preliminary Results, Poster Sunumu, Special Issue:22nd IUBMB & 37th FEBS Congress, 04 Eylül 2012, 09 Eylül 2012.

E. TAYLAN, K. DOYURAN & H. RESMİ, Bortezomib iskelet kası hücrelerinde hiperkatabolik durumun oluşturduğu proteazomal artışı engeller, Poster Sunumu, 23. ULUSAL BİYOKİMYA KONGRESİ, 29 Kasım 2011, 02 Aralık 2011.

Projeler

KOSGEB, PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ, Tıbbi Laboratuvarlarda Tehlikeli Sıvı Atık Islahı Cihazı ve Entegre Geri Kazanım Sistemi oluşturulması, Yürütülen Kuruluş: ENVİNOVA BİYOTEKNOLOJİ VE ARITIM SİSTEMLERİ İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ EĞİTİM DANIŞMANLIK SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), Destek Alınan Kuruluş: KOSGEB İZMİR GÜNEY HİZMET MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜ (Yurt içi) , 01 Nisan 2013, 01 Kasım 2015.

ULUSAL, BURSIYER, DİYABETTE GÖZLENEN ARTMIŞ PROTEİN YIKIMININ ENGELLENMESİ İÇİN PROTEAZOMAL İNHİBİSYON VE ANTİOKSİDAN TEDAVİ TEMELLİ YAKLAŞIMLARIN GELİŞTİRİLMESİ, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, Destek Alınan Kuruluş: , 01 Kasım 2009, 01 Kasım 2013.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

109S115, Diyabette Gözlenen Artmış Protein Yıkımının Engellenmesi İçin Proteazomal İnhibisyon ve Antioksidan Tedavi Temelli Yaklaşımların Geliştirilmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılmaya Tarihleri: 01.11.2011 - 01.07.2013, Proje

Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.11.2009 – 01.11.2013.

212T107, Lityum'un In Vitro Nörodejenerasyon Modelinde Koruyuculuğu, Apoptotik Yoldaki Bcl-2 Ailesi Proteinler ve mikroRNA'lar Üzerine Etkisi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 15.08.2013 - 11.04.2014, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.04.2013 - 15.04.2015.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0

