T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

BİPOLAR BOZUKLUK İLE DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU HASTALARINDA HIF1-alfa VE HIF1 İLE İLİŞKİLİ miRNA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba KOCA LAÇİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Esat Fahri AYDIN

ERZURUM-2022

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 15.01.2021 tarihli 63 numaralı oturumunda 1 numaralı kararı ile ''Bipolar Bozukluk ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında HIF1-alfa ve HIF1 ile İlişkili miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi'' konulu tezin araştırma görevlisi Dr. Tuğba Koca Laçin tarafından Dr. Öğretim Üyesi Esat Fahri Aydın yöneticiliğinde çalışılması uygun görülmüştür. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 25.02.2021 tarihli 3 nolu oturumda 11 karar numarası ile kabul edilmiştir ve Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'ndan 04.03.2021 tarih, B.30.2.ATA.0.01.00/71 sayılı yazı ve 5 karar numarası ile etik kurallara uygun görülerek onay alınmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 9319 Proje ID ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **ix**
TEŞEKKÜR ..... **xi**
ÖZET ..... **xii**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Bipolar Bozukluk 5
2.1.1. Tanım 5
2.1.2. Tarihçe 5
2.1.3. Epidemiyoloji 6
2.1.4. Etiyoloji 7
2.1.4.1. Genetik 7
2.1.4.2. Biyokimyasal 8
2.1.4.3. Nörogörüntüleme 9
2.1.4.4. Çevresel Faktörler 9
2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler 10
2.1.6. Klinik Seyir ve Tedavi 11
2.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu 14
2.2.1. Tanım 14
2.2.2. Tarihçe 14
2.2.3. Epidemiyoloji 15
2.2.4. Etiyoloji 15
2.2.4.1. Genetik 16
2.2.4.2. Biyokimyasal 16
2.2.4.3. Nörogörüntüleme 18
2.2.4.4. Çevresel Faktörler 19
2.2.5. Tanı ve Klinik Özellikler 19

2.2.6. Klinik Seyir ve Tedavi 20
2.3. Bipolar Bozukluk ve DEHB 22
2.4. Hipoksi ve HIF1-alfa 24
2.4.1. DEHB ve Bipolar Bozuklukta Bir Risk Faktörü Olarak Hipoksi 24
2.4.2. Hipoksiye Adaptasyonda HIF1-alfa 26
2.4.3. DEHB, Bipolar Bozukluk ve HIF1-alfa 28
2.5. MicroRNA'LAR 29
2.5.1. MicroRNA Kavramı, Fonksiyonu ve Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü 29
2.5.2. HIF1 ve İlişkili MicroRNA'lar 30
2.6. Kronotipi 32
2.6.1. Sirkadiyen Ritim ve Kronotipi Kavramı 32
2.6.2. DEHB ve Bipolar Bozuklukta Kronotipi 33
2.6.3. Sirkadiyen Ritimde Oksijen Düzeylerinin Etkisi 33
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. Araştırmanın Tasarımı 34
3.2. Araştırmanın Hipotezleri 34
3.3. Çalışma Grubunun Seçimi 35
3.3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilebilme ve Dışlanma Ölçütleri 35
3.3.2. Sağlıklı Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilebilme ve Dışlanma Ölçütleri 36
3.4. Araştırmanın Uygulanması 36
3.5. Veri Toplama Gereçleri 37
3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 37
3.5.2. DSM-V Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen İçin (SCID-V-CV) 37
3.5.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) 37
3.5.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) 38
3.5.5. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, (Adult ADHD Self-Report Scale/ASRS-v1.1) 38
3.5.6. Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (MEQ) 38
3.6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 38
3.7. HIF1-alfa Protein Seviyelerinin Ölçümü 38

3.8. miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü 39
3.8.1. Total RNA İzolasyonu 39
3.8.2. cDNA Sentezi 39
3.8.3. qRT-PCR aşaması 39
3.9. İstatistiksel Analiz 40
4. BULGULAR 42
4.1. Bipolar Bozukluk, DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri 42
4.2. Grupların Ölçek Puanlarının Klinik Özelliklerle Beraber Değerlendirilmesi .. 48
4.3. Bipolar Bozukluk, DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi 51
4.4. HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Ölçek Puanları ve Klinik Özelliklerle İlişkisi 59
4.5. Grupların Kronotiplerinin HIF1-alfa, miRNA Düzeyleri ve Ölçek Puanlarıyla Birlikte Değerlendirilmesi 67
5. TARTIŞMA 72
5.1. Hasta ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik Verilerin ve Klinik Özelliklerin İncelenmesi 72
5.2. Grupların Ölçek Puanlarının Klinik Özelliklerle Birlikte Değerlendirilmesi .. 77
5.3. Grupların HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi 78
5.4. HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Ölçek Puanları ve Klinik Özelliklerle İlişkisinin İncelenmesi 89
5.5. Grupların Kronotiplerinin HIF1-alfa, miRNA Düzeyleri ve Ölçek Puanlarıyla Birlikte Değerlendirilmesi 93
5.6. Çalışmamızın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları 96
6. SONUÇLAR 97
KAYNAKLAR 100
EKLER 119
EK-1. EtiK Kurul Onayı 119
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 121
EK-3. SosyodemografiK ve Klinik Veri Formu 125
EK-4. Young Mani Deerecelendirme Ölçeği 131

EK-5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği 133
EK-6. Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği 136
EK-7. Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Sendromu Öz - Bildirim Ölçeği.. 140

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların sosyodemografik verilerine göre karşılaştırılması 44
Tablo 2. BB ve DEHB Gruplarının klinik verileri 46
Tablo 3. Grupların YMDÖ, HDDÖ, ASRS ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği puanlarına göre karşılaştırılması 48
Tablo 4. BB grubunda klinik verilerin YMDÖ, HDDÖ puanlarıyla lişkisi 49
Tablo 5. DEHB grubunda klinik verilerin ASRS puanlarıyla ilişkisi 50
Tablo 6. DEHB Alt Tiplere Göre Klinik Veriler ve Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi 50
Tablo 7. Grupların HIF-1alfa ve miRNA verilerine göre karşılaştırılması 51
Tablo 8. DEHB ve BB Gupların Kontrol Grubuyla Karşılaştırıldığında Fold Change Değerleri 52
Tablo 9. Grupların HIF-1alfa ve miRNA verilerine göre karşılaştırılması 53
Tablo 10. Tüm gruplarda HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi 56
Tablo 11. BB grubunun HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi 56
Tablo 12. DEHB grubunun HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi 57
Tablo 13. Kontrol grubunun HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi 58
Tablo 14. DEHB ilaç kullanım durumuna göre oluşturulan gruplarda HIF1-alfa Düzeyleri 58
Tablo 15. BB grubunda HIF1-alfa ve miRNA düzeyleriyle ölçek puanlarının korelasyon analizi 59
Tablo 16. DEHB Grubunda HIF1-alfa ve miRNA Düzeyleriyle Ölçek Puanlarının Korelasyon Analizi 60
Tablo 17. DEHB Alt Tiplere Göre HIF1-alfa ve miRNA Düzeyleri 61
Tablo 18. Kontrol grubunda HIF1-alfa ve miRNA düzeyleriyle ölçek puanlarının korelasyon analizi 62
Tablo 19. BB grubunda klinik verilerin HIF1-alfa ve miRNA düzeyleriyle ilişkisi. 63

Tablo 20. BB Grubunda Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü ve Sigara İçme Durumunun HIF1-alfa ve miRNA ile İlişkisi 63
Tablo 21. DEHB grubunda klinik verilerin ASRS puanları, HIF1-alfa ve miRNA Düzeyleriyle ilişkisi 64
Tablo 22. BB Grubunda Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü ve Sigara İçme Durumunun HIF1-alfa ve miRNA ile İlişkisi 65
Tablo 23. Cinsiyet ile HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması 66
Tablo 24. Yaş ile HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması 66
Tablo 25. Grupların Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanına göre karşılaştırılması 67
Tablo 26. Tüm katılımcıların Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanına göre HIF1-alfa, miRNA düzeyleri ve ölçek puanlarıyla karşılaştırılması 68
Tablo 27. Grupların Kronotiplere Göre YMDÖ ve HDDÖ ölçek puanlarıyla karşılaştırılması 69
Tablo 28. Grupların Kronotiplere Göre ASRS puanlarıyla karşılaştırılması 70
Tablo 29. Grupların Kronotiplere Göre HIF1-alfa düzeyi ile Karşılaştırılması 70
Tablo 30. Grupların Kronotiplere Göre miRNA Düzeyleriyle Karşılaştırılması 71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prenatal hipoksi ve DEHB Riskinde Artış..... 25
Şekil 2. Oksijen Duyarlı HIF1-alfa Mekanizması 26
Şekil 3. HIF1 ve Mitokondiriyal Disfonksiyon 27
Şekil 4. HIF1-alfa'nın Diğer Metabolik Yolaklarla İlişkisi 29
Şekil 5. HIF'lar Arası Geçişte miRNA'lar..... 31
Şekil 6. Grupların HIF-1alfa değerleri box-plot grafiği..... 52
Şekil 7. Grupların miRNA 18a Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği..... 53
Şekil 8. Grupların miRNA-155 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği 54
Şekil 9. Grupların miRNA-210 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği 54
Şekil 10. Grupların miRNA-429 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği 55
Şekil 11. Grupların miRNA-433 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği 55
Şekil 12. HIF1-alfa Protein Düzeyi ile miRNA 429 Ekspresyon Düzeyi Scatter/Dot Grafiği 57
Şekil 13. DEHB Grubunun HDDÖ Puanı ile miRNA 18a Ekspresyon Düzeyleri Scatter/Dot Grafiği 60

KISALTMALAR DİZİNİ

ARNT : Aril Hidrokarbon Reseptörü Nükleer Translokatör

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ASK : Anterior Singulat Korteks

ASRS-v1.1 : Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-Report Scale: ASRS-v1.1)

BB : Bipolar Bozukluk

BD : Bipolar Disorder

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CACNA : Kalsiyum Kanal Reseptörüyle İlişkili Genler

cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

cDNA : Sirküler DNA

CGI-S : Klinik Global İzlem Ölçeği

CLOCK : Sirkadyen Saat

CNV : Kopya Sayısı Varyant (copy number variation)

COMT : Katekol-o-metil Transferaz

CRH : Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

Ct : Cycle of threshold

DEHB : Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFK : Dorsolateral Prefrontal Korteks

DMN : Default Mode Network

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DSM : The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic Asit

EPA : Eikazopentanoik Asit

EKT : Elektrokonvulzif Terapi

FIH-1 : Faktör İnhibe Edici Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör-1

Gi : G inhibitör

Gs : G stimülan

GWAS : Genom-geneli İlişkilendirme Çalışması

HCN : Siklik Nükleotid Kapılı Katyon Kanalları

HDDÖ : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HDRS : Hamilton Depression Rating Scale
HIF : Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör
HPA : Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Bez
IGF-1 : İnsülin Büyüme Faktörü-1
MAOI : Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MDB : Major Depresif Bozukluk
MEQ : Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (Morningness-Evening Questionnaire)
miRNA : microRNA
mRNA : Messenger RNA
NICE : National Institute of Health and Clinical Exellence
OFK : Orbitofrontal Korteks
PDC : Piruvat Dehidrogenaz Kompleksi
PFC : Polifloroalkil
PI3K/AKT : Fosfoinositid-3-Kinaz/Protein Kinaz B
PNMT : Feniletanolamin-N-Metiltransferaz
PSK : Posterior Singulat Korteks
RNA : Ribonükleik Asit
ROS : Reaktif Oksijen Molekülleri
rTMS : Transmanyetik Stimülasyon
SCID-V : Dsm-V Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SCN : Suprakiazmatik Nükleus
SNP : Tek Nükleotid Polimorfizmi
SNRI : Seratonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
SPSS : Statistical Package for Social Sciences
SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SSS : Santral Sinir Sistemi
TCA : Trikarboksilik Asit Döngüsünün
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VTA : Ventral Tegmental Alan
YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği
YMRS : Young Mania Rating Scale

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında akademik katkılarıyla destek ve güvenini her daim hissettiren tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Esat Fahri AYDIN başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan Doç.Dr. Halil ÖZCAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Hacer Akgül CEYHUN'a, Dr. Dr. Öğretim Üyesi Serap SARI ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma TUYGAR OKUTUCU hocamıza tezimin şekillenmesinde ve laboratuvar aşamalarındaki tüm işlemlerde destekleriyle, ilgileriyle her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ekibine; değerli hocam Dr. Öğr. Üye. Çiğdem YÜCE KAHRAMAN, sevgili Sümeyye ÖZTÜRK ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ekibine; BAP ile tezimi destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin istatistik sürecinde ve akademik deneyimleriyle her zaman yanımda olan Prof. Dr. Ömer Çoban ve sevgili amcamız Prof. Dr. Ekrem Laçin'e;

Asistanlık sürecimi keyifli bir yolculuğa dönüştüren canım dostlarım Dr.Esra Merve ŞAHİN ile Dr.İrem İLTER'e; kısa zamanda güzel anılar biriktirdiğimiz Dr. Ceren ÖZAĞAÇHANLI ile Dr. Oğuzhan ŞENEL'e ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez sürecinde benden manevi ve teknik desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Psikiyatri Kliniği'nin çok kıymetli tüm hemşire, personel ve sekreterlerine;

Rotasyon eğitimlerim boyunca bana katkıda bulunan Atatürk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıklıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım, sevgili asistan arakadaşlarım ve kıymetli çalışma arkadaşlarıma;

Her koşulda beni düşünen, yanımda olan, eğitim sürecime sonsuz katkılarıyla fedakarlıkta sınır tanımayan sevgili annem Şeyda KOCA, sevgili babam Mehmet Dursun KOCA, baş tacımız sevgili anneannem Zehra FAYETORBAY'a, ailemizin bilgini ve neşesi, canım kardeşim Salih KOCA'ya;

Hayatıma girdiği andan beri güzelleştiren, en zor anlarımda yanımda olan; desteği, ilgisi, merhameti ve tüm şirinliğiyle iyi ki varsın dediğim sevgili eşim Oğuzhan Laçin'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba KOCA LAÇİN

Erzurum-2022

ÖZET

Bipolar Bozukluk İle Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında HIF1-alfa ve HIF1 İle İlişkili miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı BB tip I tanılı hastalar, DEHB tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerde periferik kanda HIF1-alfa protein düzeyi ve HIF1'i hedefleyen miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 düzeylerinin incelenmesi ve her iki hastalığın patogenezinde olası ortak yerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya 51 DEHB, 51 BB tip I tanılı hasta ve 51 sağlıklı gönüllü alındı. Katılımcılara SCID-V, sosyodemografik ve klinik veri formu, YMDÖ, HDDÖ, ASRS-v1.1 ve Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği uygulandı. Tüm katılımcılardan periferik kan numuneleri alınarak HIF1-alfa protein düzeyleri ve miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 düzeyleri incelendi. Sonuçlar ve diğer klinik veriler analiz edildi.

Bulgular: BB tip I ve DEHB tanılı hastalarda HIF1-alfa protein düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. BB grubunda kontrol grubuna göre; miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-429 ve miRNA-433 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı. BB'da DEHB'dekine kıyasla miRNA-429 ve miRNA-433 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. BB grubunda HIF1-alfa ve miRNA-429 düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Ayrıca ara kronotipli BB hastaları sabahçıl kronotiplerden anlamlı ölçüde daha yüksek miRNA-429 düzeylerine sahipti. DEHB'de miRNA'lar ve miRNA'ların HIF1-alfa ile ilişkisi tespit edilmedi.

Sonuç: Bulgularımız; BB ve DEHB'nin patogenezinde HIF1-alfa'nın rolü olabileceğini; BB'da miRNA-18a, miRNA-155 ve miRNA-429 ve miRNA-433'ün etkili olabileceğini; BB'da HIF1-alfa'nın düzenlenmesinde miRNA-429'un payı olabileceğini ve BB'da miRNA-429'un kronotiple olası ilişkisini göstermiştir. Çalışmamız; BB ve DEHB'de HIF1-alfa protein düzeyi ve ilişkili miRNA'ların ekspresyon düzeylerinin hipoksi adaptasyonu ve kronotipi bağlamında değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sonuçlarımızın BB ve DEHB'de olası hipoksi maruziyetinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, hastalıkların gelişimini önleyici erken müdahaleler ve yeni terapötik hedefler için yol gösterici olması umut edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, HIF1-alfa, hipoksi, , miRNA, miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433.

ABSTRACT

Assessment of HIF1-alpha and HIF1-Associated miRNA Levels in Patients with Bipolar Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Objective: The aims of this study were to examine the levels of HIF1-alpha protein and miRNAs targeting HIF1 (miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, and miRNA-433) in peripheral blood samples from patients with type I bipolar disorder (BD), patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), and healthy controls and to investigate the association of clinical features and the abovementioned molecules.

Methods: In this study, 51 patients with ADHD, 51 patients with type I BD, and 51 healthy controls were included. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis V Disorders, sociodemographic and clinical data form, Young Mania Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Adult ADHD Self-Report Scale v1.1, and morningness-eveningness questionnaire were administered to the participants. HIF1-alpha protein, miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, and miRNA-433 levels were measured in peripheral blood samples from the participants. The results were compared between the groups, and the relationships between the clinical data and the molecules studied were analyzed.

Results: The HIF1-alpha protein levels were significantly lower in the BD and ADHD groups than in the control group. The miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-429, and miRNA-433 levels were significantly higher in the BD group than in the control group. The miRNA-429 and miRNA-433 levels were significantly higher in the BD group than in the ADHD group. A negative correlation was found between the HIF1-alpha and miRNA-429 levels in the BD group. In addition, the patients with BD who had an intermediate chronotype had significantly higher miRNA-429 levels than those with the morningness types.

Conclusion: Our findings indicate that HIF1-alpha expression may play a role in the pathogenesis of BD and ADHD. We found that miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-429, and miRNA-433 expressions may influence the development of BD. MiRNA-429 expression may be involved in regulating HIF1-alpha expression. Moreover, we showed the possible association of miRNA-429 expression with the chronotype of BD. We believe that our results will contribute to the elucidation of the molecular mechanisms associated with hypoxia in BD and ADHD and to the development of preventive and novel treatment strategies for BD and ADHD.

Keywords: bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder, HIF1-alpha, hypoxia, miRNA, miRNA-18a, miRNA-155, miRNA- 210, miRNA-429, miRNA-433.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BB); duygudurum dalgalanmaları, davranış bozuklukları, bilişsel bozukluklar ve sirkadiyen ritimlerde düzensizlik ile seyreden, yineleyici depresif/hipomanik/manik epizotların görüldüğü kronik bir rahatsızlıktır. DSM-V'e (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) göre; Bipolar Bozukluk I ve II olarak ayrılmaktadır ve son yıllarda her ikisini de kapsayan çalışmalara göre yaşam boyu yaygınlık oranı %5'e varmaktadır(1). Hastalık başlangıç yaşı tipik olarak 20 yaş civarındadır(2). Bipolar Bozukluğun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın gelişiminde hem genetik hem çevresel faktörler rol oynamaktadır ve bu gen-çevre etkileşimindeki moleküler mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır(3). Genetik ve çevresel faktörler; mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon gibi nöronal değişikliklere neden olarak beyin devrelerini değiştirir ve bunlar da davranışsal, emosyonel, bilişsel belirtileri ortaya çıkarır(4).

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); dikkatsizlik, dürtüsellik ve aşırı hareketlilikle karakterize, çocukluk çağında başlayan ve yetişkinlikte de devam edebilen bir psikiyatrik bozukluktur. DSM-V'e göre; dikkat eksikliğinin ön planda olduğu, dürtüsellik ile aşırı hareketliliğin ön planda olduğu ve her ikisinin birlikte olduğu bileşik görünüm olmak üzere sınıflandırılmıştır(5). Çocukluk ve ergenlik çağında %5-10 oranında görülürken; yetişkinlerde ise yaklaşık %4 oranında görülmektedir(6,7). DEHB'nin oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra erken doğum, düşük doğum ağırlığı, prenatal nikotin, alkol alımı, ağır metal, ilaç maruziyeti, kafa travması, obstetrik komplikasyonlar gibi birçok çevresel faktör belirtilmiştir. DEHB'nin patogenezini açıklamada hiçbir faktör tam anlamıyla yeterli olmamıştır ve muhtemel gen-çevre etkileşimiyle ilişkilidir(8–10).

Çevresel faktörler, özellikle nörogelişim sırasında ilgili beyin bölgelerindeki moleküler süreçleri etkileyerek genetik faktörlerle etkileşir ve ciddi psikiyatrik hastalıklara neden olabilirler(11). Bugüne kadar psikiyatrik hastalıklarla preeklempsi, kanama, asfiksi, uterin atoni, diyabet gibi birçok obstetrik komplikasyonun ve düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, küçük kafa çevresi gibi fetal anormalliklerin ilişkisi gösterilmiştir(12). Obstetrik komplikasyonlar ve sonucunda gelişen fetal anomalilerin buluştuğu ortak payda ise prenatal ve perinatal

hipoksidir(13). Pre ve perinatal hipoksi; beyinde beyaz cevherde hasar, ventriküler genişleme, sinaptogenez, nörogenez ve myelinizasyonda hasar gibi nöroanatomik değişikliklere, dopaminerjik disfonksiyona, glutamerjik iletimde değişikliklere, proinflamatuar sitokinlerde artışa neden olarak nöroinflamasyona ve vasküler plastisitenin azalmasına yol açmaktadır(10).

Vücutta hipoksi geliştiğinde hücresel düzeyde Hipoksiyle İndüklenebilir Faktörler (HIF) ile cevap verilir. Üç farklı HIF vardır. HIF1 ve HIF2; birçok geni hedefleyerek vasküler, metabolik ve nörolojik adaptasyonu sağlayan transkripsiyon faktörleridir. HIF3'ün rolü ise tam olarak bilinmemektedir. HIF'lar, hipoksiyle indüklenen temel birim alfa ve kararlı olarak ekspre edilen beta alt birimlerinden oluşan heterodimer yapılardır. HIF1, akut hipoksiye adaptasyonu sağlar ve tüm dokularda bulunurken; HIF2, kronik hipoksi sırasında artmaktadır ve bazı spesifik hücrelerde bulunmaktadır. Uzamış hipoksik durumlarda ve erken gelişimsel dönemde HIF'lar arasında geçiş yapılması, dengenin kurulması önemlidir(14). HIF'lar, bu şekilde nöronları hipoksiye bağlı hücre ölümünden korurken; ileri dönemde çevresel koşullara adaptasyonu bozabilir ve bu durum beyinde etkilediği bölgelere göre çeşitli psikiyatrik hastalıklara zemin hazırlayabilir(10). HIF1'in; glikolitik enzimleri indüklediği ve bu etkiyle mitokondriyal solunumun parçası olan Piruvat Dehidrogenaz kompleksinin (PDC) inaktive olduğu; tüm bunların sonucunda ise oksidatif fosforilasyonun baskılanarak glikolitik yolağın daha aktif hale geldiği gösterilmiştir. Bu şekilde HIF1'in mitokondiriyal disfonksiyona ve oksidatif strese yol açabileceği belirtilmiştir(15–17). Son yıllarda ise HIF1'in sirkadiyen saat (CLOCK) genleriyle ilişkili olduğu, doku oksijen düzeylerinin gün içinde ritmik olarak değiştiği ve oksijen düzeylerindeki değişikliklere HIF1-alfa aracılığıyla CLOCK genlerinin yanıt verdiği ortaya çıkmıştır(18). Bu bağlamda HIF1'in, hipoksi gibi bir çevresel faktörün; metabolik sistem, mitokondiriyal sistem ve sirkadiyen sistemle ilgili genetik faktörlerle etkileşiminde rol aldığı sonucuna varabiliriz.

Bugüne kadar DEHB'nin HIF ile ilişkisine doğrudan bakılmamış; prenatal hipoksinin DEHB riskini artırmasında çeşitli epigenetik mekanizmaların ve HIF'ın aracılık edebileceği düşünülmüştür(10). Bipolar Bozuklukta pre ve perinatal hipoksinin nöroanatomik değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir(19). BB'un HIF ile ilişkisine dair ise; yaptığımız literatür taramasında bugüne kadar yapılmış tek bir

çalışma bulunmuştur. Bu çalışmada; BB ve Major Depresif Bozukluk (MDB) hastalarında HIF1 ve hedef genlerinin messenger RNA (mRNA) ekspresyon düzeylerine bakılmış ve BB depresif epizottaki hastalarda HIF1 mRNA ekspresyon düzeylerinde artış olduğu ancak remisyonda olmadığı bulunmuş; bu durum ise HIF1'in protein düzeylerine bakılmaması ile ilişkilendirilmiştir(20). Bir başka çalışmada ise; hiperinsülineminin PI3K/AKT (Fosfoinositid-3-Kinaz/Protein Kinaz B) yolu üzerinden HIF1-alfa'yı aktive ettiği ve artan HIF1-alfa aktivitesi aracılığıyla mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı belirtilmiştir. Benzer değişikliklerin BB'da olduğu ve eşlik eden metabolik problemler de göz önüne alındığında hastalığın temelinde bozulmuş glukoz metabolizması, PI3K/AKT/HIF1 yolunun aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon olabileceği ileri sürülmüştür(17).

Psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkışında gen-çevre etkileşiminde epigenetik düzenleyici mekanizmalar yer almaktadır. MicroRNA'lar (miRNA) ise epigenetik düzenleyici mekanizmalardan biridir ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde posttranskripsiyonel aşamada etkili olan, protein kodlamayan, 19-22 nükleotid uzunluğunda, küçük RNA'lardır. Olgun miRNA'lar, bir ya da daha çok mRNA'ya bağlanır ve translasyonunu baskılayarak veya yıkımına neden olarak ilgili genin ekspresyonunu azaltırlar(21). Böylece birçok gen üzerinde aynı anda düzenleyici işleve sahip olabilirler. Bugüne kadar BB ve DEHB dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta, postmortem doku, hayvan ve periferik dokularda miRNA ekspresyon profillerine yönelik çalışmalar yapılmıştır(22,23). Özellikle son yıllarda ise; miRNA'lar, dokularla uyum ve dolaşımdaki stabilite gösteren düzeyleri nedeniyle potansiyel bir biyomarker olarak görülmektedir. BB'da periferik veziküler miRNA'ların araştırıldığı bir çalışmada; hasta grubunda 33 miRNA'nın anlamlı olarak değişiklik gösterdiği bulunmuştur(24). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise; BB hastalarında periferik eksozomal miRNA düzeylerine bakılmış ve epizotlar arasında değişiklik olmaksızın 13 miRNA'da anlamlı farklılık tespit edilmiştir(25).

Hem DEHB hem de BB, patogenezinde gen-çevre etkileşiminin olduğu; perinatal hipoksi gibi ortak etiyolojik nedenlerin olduğu ve dürtüsellik, hiperaktivite, duygudurumda labilite, uyku bozuklukları, sirkadiyen ritimde bozulmalar, dikkat ve inhibisyon süreçlerini kapsayan bilişsel bozulmalar gibi ortak karakteristik belirtilerin görüldüğü psikiyatrik bozukluklardır(26,27). Üstelik BB ve DEHB yüksek oranda

birliktelik göstermektedir. BB tanısı alanlarda DEHB prevalansının %20'ye yakın, erişkin DEHB tanısı alanlarda ise BB prevalansının %10-20 olduğu belirtilmiştir(7,28). Mevcut epidemiyolojik veriler, yapılan nörogörüntüleme ve genetik çalışmalar; DEHB belirtilerinin BB'ın öncülü olabileceğini, her iki bozukluğun genetik olarak örtüşebileceğini, hatta ortak bir patogeneze sahip olabileceklerini düşündürmektedir(29,30). Tarafımızca yapılan literatür taramasına göre; bugüne kadar BB ve DEHB'de HIF-alfa proteiz düzeyinin değerlendirildiği bir çalışma tespit edilmemiş olup bu faktörlerin düzenlenmesinde ve hipoksiye adaptasyonda rol alan ilgili miRNA'lara da bakılmamıştır.

Tez çalışmamızda; BB tip I tanılı remisyon dönemindeki hastalar, DEHB tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerde periferik kanda HIF1-alfa protein düzeyi ve HIF1'i hedefleyen miRNA (miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433) düzeylerinin karşılaştırılması ve böylece her iki hastalığın patogenezinde olası ortak yerinin araştırılması birincil olarak amaçlanmıştır. Ayrıca HIF1-alfa ve seçilen miRNA düzeylerinin BB ve DEHB tanılı hastalardaki hastalığın şiddeti, başlangıcı, kronotipi tercihi gibi klinik değişkenlerle olası ilişkilerinin saptanması ikincil olarak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar Bozukluk (BB); tekrarlayan manik, hipomanik ya da depresif ataklarla seyreden, ataklar arasında ise tamamen iyilik dönemlerinin olabildiği veya bazı eşik altı semptomların görülebildiği kronik gidişli bir psikiyatrik rahatsızlıktır(2). Bipolar bozukluk; bilişsel alanda bozulma, artan intihar riski, ek tıbbi hastalık yükü ve işlevsellik kaybı ile sonuçlanabilen bir bozukluktur(1).

2.1.2. Tarihçe

Mani ve depresyon, eski çağlardan beri gözlemlenmiş ve çeşitli kavramlarla tanımlanmıştır. Bugün ağır depresyon olarak bildiğimiz melankoli kavramı, ilk olarak Hipokrat tarafından M.Ö. 5. Yüzyılda kullanılmış ve kara safra ile ilişkilendirilmiştir. M.S. 2. Yüzyılda ise Kapadokyalı Aretaeus, mani ve melankoli kavramlarını tek bir hastalığın bağlamında birleştirmiş ve maninin ortaya çıkabilmesi için melankolinin olması gerektiğini, melankolinin şiddetlenmesi halinde maninin gelişeceğini ileri sürmüştür(31).

19. Yüzyılda psikiyatrist Jean-Pierre Falret *''folie circulaire''* (döngüsel delilik) kavramıyla mani ve depresyon döngülerinden oluşan bozukluğu tanımlamıştır. Kahlbaum, 1882'de sirküler hastalık adıyla günümüzde siklotimi olarak adlandırılan manik depresif hastalığın daha hafif formundan söz etmiştir. Hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışını ise daha ayrıntılı şekilde 1899'da Emil Kraepelin tanımlamıştır. Kraepelin, bu bozukluğu manik depresif hastalık olarak adlandırmış ve demantia praecox ile ayrımını döngüsellik özelliğine dayanarak vurgulamıştır(32). 1952 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan DSM-I'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, First Edition) bu bozukluk, psikotik bozukluklar altında ''Manik Depresif Reaksiyon'' olarak isimlendirilmiştir(33). Hastalık, gitgide affektif bozukluk olarak geniş bir çerçevede ele alınırken; 1957 yılında Leonhard, hastalık dönemlerinin özelliklerine göre unipolar ve bipolar ayrımını yapmıştır. 1980 yılında yayınlanan DSM-III'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition) ''Affektif Bozukluk'' kavramı kullanılmış ve Bipolar Bozukluk ayrı bir hastalık olarak ilk kez tanımlanmış, major

depresyondan ayrımı yapılmıştır(34). DSM-III-R'de ise ''Affektif Bozukluklar'' yerine ''Duygudurum Bozuklukları'' terimi kullanılmış ve Bipolar Bozukluk (BB) kendi içinde BB-I ve BB-II şeklinde iki ayrı tipe ayrılmıştır(35). 1994 yılında yayınlanan DSM-IV'de Bipolar Bozukluk, 4 farklı tipte sınıflandırılmışken; 2000 yılında DSM-IV-TR ile madde kullanımına ve genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu başlıkları eklenmiştir(36,37). 2013 yılında yayınlanan DSM-V ile duygudurum bozuklukları başlığı kaldırılmış ve bu hastalık, ''Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar'' kavramıyla adlandırılmıştır(38,39).

2.1.3. Epidemiyoloji

BB; tanımlanmasına, alt gruplara ayrılması ve eşik altı bozuklukların dahil edilip edilmemesi gibi sınırlamalara göre değişen oranlarda prevalansa sahiptir. En yaygın şekilde DSM-V kritelerine göre, en az bir mani döneminin tanı ölçütlerinin karşılanması durumu BB tip I olarak adlandırılırken; mani dönemi tanı ölçütlerinin hiçbir zaman karşılanmaması ve en az bir hipomani ile en az bir depresyon dönemlerinin olması halinde BB tip II olarak tanımlanmaktadır. Buna göre, BB tip I'in yaşam boyu görülme sıklığı birçok çalışmada yaklaşık % 1 iken; BB tip II'nin ise bir çalışmada yaşam boyu görülme sıklığı % 1.2 olarak tespit edilmiştir(40). Bazı çalışmalar ise daha yüksek oranlar bildirmişlerdir. Örneğin; DSM-V kriterlerine göre değerlendirme yapılan bir çalışmada BB tip I'in 12 aylık prevalansı % 1.5 iken; yaşam boyu prevalansı % 2.1 olarak bildirilmiştir(41). Artan sayıdaki araştırmalar, eşik altı bipolar bozukluklar da eklenirse yetişkinlerin % 4 ila % 6'sında bu bozukluğun görülebileceğini ortaya koymaktadır(42). BB tip I'in kadınlar ve erkekler arasındaki yaygınlığı benzerken; BB tip II kadınlarda daha sık görülmektedir(43).

BB, genç yaşlarda başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 15-25 yaş aralığındadır. Daha erken bir başlangıç yaşı, genellikle daha yüksek oranda komorbidite ve depresif atakla başlangıçla ilişkilidir. Ayrıca ailede BB öyküsü olması da daha erken başlangıç yaşı ile ilişkilidir. Tanı ve tedavi genellikle genç erişkinlikte başlar. Bazı çalışmalarda semptomların başlangıcından tanı alma sürecine kadar 5 yıllık bir gecikme olabildiği görülmektedir(4).

2.1.4. Etiyoloji

BB'un patogenezi halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte hastalığın oluşumunda biyolojik ve psikososyal etkenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. BB'un etyogenezi hakkındaki bilgilerimiz; yapılan nörogörüntüleme çalışmalarıyla, genetik, biyokimyasal ve çevresel etkenlerin rolü üzerine yapılan araştırmalarla gittikçe artmaktadır. Bozukluk her ne kadar yüksek kalıtsallık gösterse de; gen-çevre etkileşimlerinin temel olduğu ''multifaktöriyel bir modelin'' bozukluğun gelişimini en iyi şekilde açıkladığı düşünülmektedir(4). Bu bağlamda; BB'un gelişiminde rol oynayan ve üzerinde çalışılan faktörler; Genetik, Biyokimyasal, Nörogörüntüleme ve Çevresel Faktörler başlıkları altında toplanılabilir.

2.1.4.1. Genetik

BB yaklaşık %60-85 oranlarında yüksek kalıtsallık gösteren bir psikiyatrik hastalıktır. BB'un etiyolojisinde genetik faktörlerin önemi; yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarıyla ilk dönemden beri ortaya konmuştur. Ailede BB öyküsü olanlarda yaşam boyu BB geliştirme riski %5-10 olarak, tek yumurta ikizlerinde ise % 40-70 olarak bulunmuştur(44). Genetik olarak aynı özellikleri taşıyan ikizlerde dahi eş hastalanma oranlarının aynı olmaması hastalıkta çevresel faktörlerin katkısını gözler önüne sermektedir. Tek yumurta ikiz eşlerinde bipolar bozukluğun yanı sıra unipolar depresyon, şizoaffektif bozukluk ve şizofreni de toplumdan daha sık oranlarda görülmektedir. Bu da bize bu hastalıklar arasında paylaşılan genetik risk faktörleri olabileceğini düşündürmektedir(44).

Genetik çalışmalar, ilk olarak geniş aile ya da hasta kardeşler üzerinde bağlantı (linkage) çalışmaları şeklinde yapılırken; daha sonra gelişen teknolojilerle birlikte toplum tabanlı ilişkilendirme (association) çalışmalarına kaymıştır. İlişkilendirme çalışmaları önceleri aday genler üzerine yoğunlaşmıştır. Son yıllarda ise genlerin yanı sıra kodlanmayan DNA dizilerini de kapsayan, hücrenin kalıtımsal bilgilerinin tamamını oluşturan genom kavramı üzerinde yoğunlaşılmış ve genomda tüm kromozomal varyasyonların aynı anda analiz edilebildiği genom-geneli (genom-wide) çalışmalar hız kazanmıştır.

İlk dönemdeki bağlantı çalışmalarında, BB'un genetik temeli yansıtılsa da çoğu hasta için tutarlı sonuçlar bulunamamıştır. Bununla birlikte; en çok kanıt

sağlanan kromozomal bölgeler 4p16, 12q24, 13q, 16q12, 16p, 18q22, 21q21 ve 22q olmuştur(45). Yine bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında çoğu hasta için poligenik bir kalıtımın geçerli olduğu ve genetik etkinin sanılandan daha karmaşık olduğu anlaşılmıştır.

Sınırlı sayıdaki kopya sayısı varyant (copy number variation/CNV) çalışmalarına göre; BB'da şizofreniye göre daha düşük sayıda kopya sayısı varyantı tespit edilmiş ve bu durum BB'da daha az bilişsel bozulma olmasıyla ilişkilendirilmiştir(46). Genom-geneli ilişkilendirme çalışmalarında, geniş hasta ve kontrol gruplarında genomdaki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) incelenmiş ve edinilen bilgiler ışığında kalsiyum kanal reseptörüyle ilişkili genler (CACNA1C, CACNA1D, CACNB2) dikkat çekmiştir. Benzer yerleşimler otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, DEHB, MDB gibi diğer sık görülen psikiyatrik hastalıklarla da ilişkili bulunmuş olup bu bulgunun voltaj bağlı kalsiyum kanallarının ruhsal hastalıkların gelişimindeki ortak rolünü yansıtabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Geçtiğimiz yıllarda yüzlerce aday gen çalışması yapılmış ve bunlardan bazıları TRANK1, DAOA, NRG1, BDNF, DISC1, dysbindin, SCL6A4, TPH2, 5HTT, COMT, MAOA, NCAN, SYNE1, ANK3, ODZ4, CACNA1 şeklindedir(46–48).

Tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bipolar bozukluğun patogenezinde karmaşık ancak bir o kadar güçlü genetik etkilerin olduğu ve hastalığın muhtemel gen-çevre etkileşimleriyle multifaktöriyel bileşenler doğrultusunda geliştiğini göstermektedir.

2.1.4.2. Biyokimyasal

Duygudurum bozukluklarının; genel olarak seratonerjik, nöradrenerjik ve özellikle dopaminerjik yolaklardan oluşan monoaminerjik dizgenin aktivitesindeki değişikliklerle geliştiği düşünülmektedir. Özellikle, manik dönemde artmış dopamin aktivitesi gösterilmiş olup antipsikotik ilaçların dopamin D2 antagonist etkileriyle mani tedavisinde kullanılması da bunu desteklemektedir(49). Dopaminerjik sistemin yanı sıra glutamat sisteminin de BB etiyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Buna göre; artan glutamat düzeyleri, hücre içi Ca girişini artırabilir ve eksitotoksisiteye sebep olabilir(50).

Organizmanın stres yanıtını düzenleyen Hipotalamus-Hipofiz/Pitüter-Adrenal bez (HPA) eksenindeki düzensizlik de BB'daki değişikliklerden biridir. Duygudurum bozukluklarında deksametazon supresyon testinde kortizole erken yanıt rapor edilmiş, test sonucunun bipolar depresyonda unipolara göre daha çok bozulduğu tespit edilmiştir(51).

Oksidatif stres, enflamasyon ve nörotrofik faktörler de BB'un patogenezinde üzerinde durulan konulardandır. BB'de sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında proinflamatuar sitokin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Proinflamatuar sitokinlerin ise santral sinir sisteminde (SSS) oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. Çalışmalar; artan oksidatif stresin mitokondriyal disfonksiyona neden olabileceğini ve bu tablonun BB'nin patogenezinde yer alabileceğini göstermektedir. BB'de aynı zamanda BDNF, GDF, NDGF gibi nörotrofik faktörlerin değişen düzeyleri gösterilmiştir ve bunun azalmış nöroplastisite, artan nöron yıkımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir(52).

2.1.4.3. Nörogörüntüleme

Nörogörüntüleme çalışmalarında periventriküler beyaz cevherde ile subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar ve lateral ventriküllerde genişleme en sık saptanan bulgular olmakla birlikte bu bulguların bozukluğa özgü olmadığı; yaş ve hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(53). Bipolar depresyonda duyguların düzenlenmesini sağlayan subkortikal bölgede etkinlikte artış, prefrontal kortikal bölgede etkinlikte azalma tespit edilmiştir. Hipokampüs, orbital prefrontal korteks ve ventral prefrontal kortekste hacim kaybıyla birlikte aktivasyon artışı ve dorsal prefrontal kortekste ise metabolik etkinliğinde azalma saptanmıştır(54).

2.1.4.4. Çevresel Faktörler

BB, her ne kadar yüksek kalıtsallık gösterse de özellikle bozukluğun başlangıcında ve seyrinde çevresel faktörlerin rolü yadsınamaz. Çevresel olayların epigenetik mekanizmalarla genom üzerinde etkili olduğu ve nöron düzeyinde değişikliklerle beynin yapısı ve işlevini etkilediği düşünülmektedir. Bu ilişki hem bozukluğun başlangıcında hem de klinik seyrinde bulunmaktadır. BB'daki çevresel faktörlerin rolüne ilişkin çalışmalar; sezaryen ile doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, obstetrik komplikasyonlar, sigara maruziyeti, maternal viral enfeksiyonlar,

maternal stres, çocukluk çağı travmaları, stresli yaşam olayları, madde ve ilaç kullanımı, tıbbi komorbidite gibi çeşitli etkenler olduğunu tanımlamışlardır(4).

Çocukluk çağı travmalarının BB ile ilişkisine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Travmalar arasında en büyük ilişki BB hastalarında kontrollere göre dört kat daha sık karşılaşılan duygusal istismar ile gözlenmektedir. Aynı zamanda çocuklukta travmaya maruz kalan hastalarda daha erken başlangıç yaşı, daha fazla intihar ve madde kullanım bozukluğu riski, daha şiddetli ve sık tekrarlayan duygudurum atakları gibi olumsuz klinik sonuçlar görülmektedir(55).

Bipolar bozukluğun erken dönemlerinde stresli yaşam olayları daha etkiliyken; hastalığın seyri süresince stresli yaşam olayları ile hastalık dönemlerinin tetiklenmesi arasındaki ilişki zayıflamaktadır. Stresli yaşam olaylarının varlığı; hastaların depresif dönem sayısını artırmakta, işlevsellik düzeylerini ve tedavi uyumunu düşürmekte ve tedaviye verilen cevabı geciktirmektedir(55).

2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler

DSM-V'e göre ''Bipolar ve İlişkili Bozukluklar''; ''Bipolar I Bozukluğu'', ''Bipolar II Bozukluğu'', ''Siklotimi Bozukluğu'', ''Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk'', ''Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk'', ''Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk'', ''Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk'' şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bipolar I Bozukluk tanısı konulabilmesi için en az bir mani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanması gerekmektedir. Mani döneminin dışında hipomani ya da major depresyon dönemleri görülebilmektedir. Bipolar II Bozukluk tanısı için ise hiçbir zaman mani dönemi yaşanmamış olması ve en az bir major depresyon ile en az bir hipomani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanması gerekmektedir. Mani dönemi için; yükselmiş, çabuk kızan bir duygudurumun ve olağandışı artmış amaca yönelik aktivitelerin hemen her gün, günün çoğu zamanında bulunduğu en az bir hafta süren ayrı bir dönemin bulunması ve bu dönem süresince; büyüklük düşünceleri, uyku ihtiyacında azalma, normalden daha konuşkan olma, düşünce uçuşması, dikkat dağınıklığı, amaca yönelik aktivitelerde artış, ya da psikomotor ajitasyon, kötü sonuçlara neden olabilecek riskli aktivitelere fazlaca katılma belirtilerinden en az

üçünün; eğer çabuk kızan bir duygudurumu varsa en az dördünün olması gerekmektedir.

DSM-V'e göre mani ve hipomani dönemleri aynı bulguları kapsamakla birlikte bulguların süre ve şiddet farklılıklarıyla ayrılmaktadır. Hipomani döneminde belirtiler en az dört gün sürerken; mani döneminde en az bir hafta sürmektedir. Hipomani dönemi, işlevsellikte belirgin bir bozulmaya sebep olacak ya da kendisine veya başkalarına zarar vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır olmaması ve psikoz özelliklerinin olmamasıyla mani döneminde ayrılmaktadır(39).

Depresyon dönemi için; işlevsellik düzeyinde belirgin bir değişikliğin olduğu iki haftalık bir dönem süresince çökkün duygudurum veya etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da zevk alamama belirtilerinden en az biri olmak üzere çok kilo verme veya kilo alma ya da yeme isteğinde azalma veya artma, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama, enerjide düşüklük, değersizlik ya da aşırı veya uygunsuz suçluluk duyguları, odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama, yineleyici ölüm düşünceleri veya girişimi belirtilerinden toplamda en az beşinin olması gerekmektedir(39).

DSM-V'e göre bipolar ve ilişkili bozukluk tanısına dair varsa belirtilmesi gereken çeşitli belirleyiciler vardır. Bunlar; bunaltıcı, karma özellikler, hızlı döngülülük, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler, psikoz özellikleri gösteren, katatoni, peripartum başlangıç ve mevsimsel örüntü gösteren şeklindedir.

2.1.6. Klinik Seyir ve Tedavi

BB, sıklıkla 17-21 yaş aralığında başlar ve başlangıç yaşı, cinsiyet ve bozukluğun tiplerine göre farklılık göstermemektedir. Erken başlangıçlı hastalarda geç başlangıçlılara göre; daha kötü klinik seyir görüldüğü, daha sık psikotik özellikli dönemler yaşadıkları ve birinci derece akrabalarında daha sık BB görüldüğü bildirilmiştir. Hastalığın başlangıcı ile tanı konulması ve tedavi başlanması arasında ise ortalama 5-10 yıl olduğu görülmektedir(49).

BB, tekrarlayan hastalık dönemleri ve hastalık dönemleri arasında iyilik dönemleriyle seyreden bir ruhsal hastalıktır. İlk hastalık dönemi depresyon, mani ya da hipomani olabilir. Hastalığın seyri boyunca genellikle depresif dönemler, mani/hipomani dönemlerinden daha uzun seyreder ve iyilik dönemlerinin süresi

kısalır. Bir mani dönemi yaşadıktan sonra hastaların yaklaşık %90'ında tekrar bir hastalık dönemi yaşanması hastalığın yineleyici doğasını göstermektedir. Geçirilen hastalık dönemi sayısı artıkça yineleme riski de artacaktır. Ek psikiyatrik tanılar ve ataklar arasında rezidüel belirtilerin olması yineleme için yordayıcı faktörlerdir(56).

Hastalığın seyrinde olumlu prognoz göstergeleri; iyilik dönemlerinin uzun olması, mani dönemlerinin baskın olması, kişinin tedavi uyumunun ve aile desteğinin yüksek olması, iş koşullarının olumlu olmasıdır. Olumsuz prognoz göstergeleri ise; erken başlangıç yaşı, ek psikiyatrik tanıların varlığı, rezidüel belirtilerin varlığı, ileri yaş, alkol ve madde kullanım bozukluğu ve kişilik bozukluğu olması, mani dönemi sayısının onun üzerinde olması, karma özellikler, hızlı döngülülüktür.

BB'un tedavi yaklaşımı; akut hastalık dönemlerinin tedavisi ve koruyucu tedaviyi temel almaktadır. İlk yapılması gereken ise mevcut hastalık döneminin tanımlanmasıdır. Daha önceki ve mevcut tedavi öyküsü, yan etkileri, tedavi uyumu ve yanıt durumu, eşlik eden tıbbi ve psikiyatrik tanıların varlığı gibi faktörlerin belirlenmesi tedavi seçeneklerini belirlemede yardımcı olacaktır. Akut tedavide amaç, mümkün olan en az yan etkiyle hızlıca hastanın stabilizasyonunu ve güvenliğini sağlamaktır. Koruyucu tedavinin amacı ise; hastalığın yinelenmesinin önlenmesi ve işlevsellikte iyileşmenin sağlanmasıdır.

2018 yılında yayınlanan Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) kılavuzununa göre; maninin akut tedavisi ve manideki ajitasyonunun yönetilmesi, depresyon döneminin tedavisi Bipolar I bozukluk ve Bipolar II bozukluk için ayrı ayrı ele alınmakta ve idame tedavilere yer verilmektedir.

Bu kılavuza göre; maninin akut dönem tedavisinde lityum, ketiapin, divalproeks, asenapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon ve kariprazin birinci sıra monoterapi seçenekleri olarak sunulurken; bu gruptaki antipsikotiklerden ketiapin, risperidon, aripiprazol veya asenapinin lityum veya divalproeks ile birlikte kullanılması ise birinci sıra kombinasyon tedavileri olarak yer almaktadır. Maninin tedavisinde ikinci sırada; olanzapin, karbamazepin, ziprasidon ve haloperidol monoterapi seçenekleri olup; olanzapinin lityum veya divalproeks ile birlikte kullanımı veya lityum ile divalproeksin birlikte kullanımı kombinasyon tedavi seçenekleridir. Elektrokonvulzif terapi (EKT) de ikinci sıra tedavi seçenekleri arasında

yer almaktadır. Üçüncü sıra seçenekler ise; klorpromazin, klonazepam veya klozapinin tek başına kullanımı; karbamazepin, tamoksifen veya haloperidolün ise lityum veya divalproeks ile kombinasyonu ve transmanyetik stimülasyon (rTMS) tedavileridir.

BB tip I depresyonun akut dönem tedavisinde birinci sırada; ketiapin, lityum, lamotrijin, lurasidon, lurasidonun lityum veya divalproeks ile kombinasyonu ve lamotrijin ekleme tedavisi yer alırken; ikinci sıra tedavi seçenekleri olarak divalproeks, kariprazin, olanzapin ile fluoksetin kombinasyon tedavisi, mevcut tedavisine selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya bupropionun eklenmesi ve EKT bulunmaktadır. Üçüncü sırada ise; karbamazepin veya olanzapin monoterapisi, aripiprazol, modafinil, armodafinil, asenapin, eikazopentanoik asit (EPA), intravenöz ketamin, ışık terapisi ve/veya total uyku deprivasyonu, rTMS, levotiroksin, N-asetilsistein, pramipeksol, serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) veya monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ekleme tedavisi önerilmiştir.

BB tip II depresyon döneminin tedavisinde birinci sırada tek seçenek olarak ketiapin; ikinci sırada lityum, lamotrijin, sertralin, venlafaksin monoterapileri, buprapiyon eklenmesi ve EKT bulunurken; üçüncü sırada divalproeks, fluoksetin, tranilsipromin, ziprasidon monoterapileri ve agomelatin, EPA, ketamin, N-asetil sistein, pramipeksol, troid hormonu eklenmesi seçenekleri sunulmaktadır.

İdame tedavide birinci sıra tedavide monoterapi olarak; lityum, ketiapin, divalproeks, lamotrijin, asenapin, aripiprazol oral ve aylık intramüsküler formu; kombinasyon tedavisi olarak ise ketiapin veya aripiprazolun lityum veya divalproeks ile kombinasyonunu yer almaktadır. İkinci sıra tedavi seçeneklerine baktığımızda ise; monoterapi seçenekleri olanzapin, uzun etkili intramüsküler risperidon, karbamazepin, paliperidon; kombinasyon seçenekleri lurasidon veya ziprasidona lityum veya divalproeks eklenmesidir. Üçüncü sıra tedavide ise; mevcut tedavisine ekleme seçeneği olarak klozapin veya gabapentin; kombinasyon tedavi olarak ise aripiprazol ile lamotrijin veya olanzapin ile fluoksetin kullanımı önerilmektedir(57).

Ötimik dönemlerde yapılan psikososyal müdahalelerin hastane yatışlarının sayısını ve süresini azaltabileceği, tedavi uyumunu artırabileceği gösterilmiştir. Psikoeğitim, kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi, bilişsel davranışçı terapi ve aile odaklı terapiler de faydalı olduğu gösterilen diğer tedavilerdendir(1,57).

2.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.2.1. Tanım

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde oldukça bilinen ve sık tanı konulan bu bozukluğun erişkinlerdeki yaygınlığı %2.5-4.9 arasında olmasına rağmen gözden kaçabilmekte ve tedavisiz kalabilmektedir(5,58).

2.2.2. Tarihçe

DEHB, erişkinlerde yeni tanımlanmış bir tanı olmasına rağmen özellikle çocuklarda uzun zamandır bilinmektedir. 19. Yüzyılda Dr Hoffmann, ‘’Yerinde Duramayan Philipp’’ betimlemesinde aşırı hareketlilik belirtilerini tanımlamaktadır. 1902 yılında ise Still tarafından ‘’Ahlaki Kontrolde Marazi Yetersizlik’’ adıyla zeka sorunu olmayan ancak dikkatini ve davranışlarını kontrolde sorunlar yaşayan, saldırgan çocukların ele alındığı vaka bildirimleri yayınlanmıştır. 20. Yüzyılın başlarında bazı çocuklarda ensefalit ardırdan aşırı hareketlilik, öğrenme güçlükleri, duygusal değişiklik, dürtüsellik belirtilerinin geliştiği gözlemlenmiştir. 1930’lu yıllarda ise ensefalit sonrası davranış bozukluğu belirtileri gösteren çocuklarda baş ağrısını tedavisi için benzedrin (DL-amfetamin) adlı bir uyarıcı verilmiş ve benzedrinin baş ağrılarını tedavi etmemesine rağmen çocukların davranışlarında ve okul başarısında belirgin bir düzelme sağladığı kaydedilmiştir. 1950’lerde Laufer ve arkadaşları aşırı hareketliliği olan çocuklarda ‘’Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu’’ ve ‘’Hiperkinetik Davranım Bozukluğu’’ terimlerini kullanmışlar ve hareketlilik artışının diensefalon yapılarındaki bozukluk nedeniyle geliştiğini belirtmişlerdir. Yine bu yıllarda bozukluğun olumsuz çevre koşulları ve perinatal sorunlarla ilişkisi gösterilmiş ve ‘’Minimal Beyin Disfonksiyonu’’ terimi kullanılmıştır. DEHB, 1968’de DSM-II’de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Second Edition) ‘’Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu’’ adıyla ilk kez yer almıştır. 1970’lerde bozukluğun erişkinlerde de görülebileceğine dair izlem çalışmaları yapılmış ve Wender, erişkinlerde DEHB tanısı koymak için Utah Ölçütlerini tanımlamıştır. Zamanla bu bozuklukta aşırı hareketliliğin yanı sıra bilişsel sorunların da önemine yönelik çalışmalar yapılmış ve 1980’de yayınlanan DSM-III’de (Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition) bozukluğun ismi ‘’Dikkat Eksikliği Bozukluğu’’ olarak tanımlanmıştır. 1987’de yayınlanan gözden geçirilmiş baskısında (DSM-III-R) ise halen kullanılan ‘’Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu’’ adı verilmiştir. Günümüzde DEHB, DSM-V’de nörogelişimsel bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir ve tanı ölçütleri ergen/erişkin bireyler için uygun hale getirilmiştir(59).

2.2.3. Epidemiyoloji

DEHB, çocukluk çağında %5-10 yaygınlıkta görülürken erişkinlerde yapılan çalışmalarda yaşam boyu yaygınlık oranları %2.5 ile 4.9 arasında değişmektedir(58). DEHB’li çocuklarda yapılan boylamsal çalışmalar; hastaların %15’inin tam olarak, % 40-60’ının ise kısmen erişkinlikte de tanı kriterlerini karşıladığını ortaya koymuştur(60). Yaşla birlikte hem bozukluğun yaygınlığı hem belirtilerin yoğunluğu azalmaktadır. Çocukluk döneminde hastalar arasında cinsiyetler arası farklılık değerlendirildiğinde klinik örneklemlerde erkek/kız oranı 10/1 iken, toplum örneklemlerinde ise bu oran 3/1’e kadar düşmektedir. Erişkinlikte ise erkeklerde biraz daha yüksek oranlarda olmak üzere her iki cinsiyetin oranlarının birbirine yaklaştığı görülmektedir(58). Kadın ve erkeklerde karşımıza çıkan klinik alt tip farklılıklarının çalışmalardaki kadın/erkek oranlarının farklılığından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Örneğin kız çocuklarda dikkat eksikliği tipinin baskınken; erkek çocuklarda klinik anlamda daha çok dikkat çeken hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin baskın olması erkeklerin daha çok tanı almasına sebep olmaktadır. Erişkinlikte psikiyatri polikliniklerinde kadınların tanı oranlarının artmasında ise kadınların daha fazla anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları gibi eş tanılarla başvurmaları ve daha fazla yardım arayışında bulunmaları muhtemelen etkili olmaktadır(58).

2.2.4. Etiyoloji

DEHB, etyogenezi hala tam olarak anlaşılamamış multifaktöriyel bir psikiyatrik bozukluktur. DEHB’nin %70-80 arasındaki yüksek kalıtılabilirlik oranları, genetik faktörlerin yoğunlukta olabileceğini göstermektedir ancak bugüne kadar yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar karşımıza çıkarmaktadır. Bu durum; muhtemel multigenetik etkiler, bozuklukla ilişkili çevresel faktörler ve bunların karşılıklı

etkileşimleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastalığın nörobiyolojisi ile ilgili fikirlerimiz; genetik, biyokimyasal, nörogörüntüleme çalışmaları ve çevresel faktörlerin incelenmesiyle elde edilen verilerden oluşmaktadır(5,61).

2.2.4.1. Genetik

Yüksek kalıtılabilirlik oranlarına sahip DEHB'de bugüne kadar birçok aile bağlantı, tüm genom ilişki çalışmaları ve aday gen araştırmaları şeklinde genetik çalışmalar yapılmıştır. Birinci derece bir yakını DEHB tanısı alan kişilerin, diğer kişilere göre DEHB tanısı alma ihtimali 2-8 kat daha yüksektir(61). Bozukluğun erişkinlikte kalıcılığı ile ailesel genetik kümelenme arasında ilişki olabileceğine dair sonuçlar gösterilmiştir. Bu ilişkiyi vurgulayan bir genom-geneli ilişkilendirme çalışmasında (GWAS) embriyogenez sırasında nöronal migrasyon, nörotrofin ve monoamin nörotransmisyonunda, B12 vitamini alımında, bilişsel işlevlerde ve nöronal miyelinizasyonda görevli 13 yeni genetik lokus tanımlanmıştır(62). Yapılan birçok GWAS çalışmasının bulgularına bakıldığında; DEHB ile ilişkili olabileceği savunulan genlerin sinaptik transmisyon, nöronal plastisite, nöronal migrasyon, iyon ve katyon yolakları, hücre adezyonu, kalsiyum iyonu bağlama, elektron transportu ve inflamatuar yanıtlarla bağlantılı olduğu görülmüştür. Öte yandan DEHB ile entelektüel yeti yitimi ve otizm spektrum bozuklukları gibi diğer nörogelişimsel bozukluklar, şizofreni, major depresif bozukluk, bipolar bozukluk ve tourrette sendromu gibi nöropsikiyatrik bozuklukların ortak genetik korelasyon gösterdiği bilinmektedir(63).

DEHB genetiği ile ilgili yapılmış aday gen çalışmalarında DAT1, DRD4, DRD5, COMT, 5-HT2A, HTR-1B, SNAP25 genleriyle ilişkili anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Bu sonuçlar hastalığın dopaminerjik, nöradrenerjik, seratonerjik, glutamerjik sistem ve sinaps ilişkili proteinlerle bağlantısını yansıtmaktadır(61).

2.2.4.2. Biyokimyasal

DEHB'nin nörobiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak yapılan çalışmalar özellikle dopaminerjik ve nöradrenerjik nöronal ağlar üzerine yoğunlaşmıştır(64). DEHB hastalarında ortaya çıkan yürütücü işlev bozuklukları ve dikkatle ilgili bilişsel yetersizlikler prefrontal korteksteki işlev bozukluğuna işaret etmektedir. Prefrontal korteksin yürütücü işlevlerini nöradrenerjik ve dopaminerjik mekanizmalarla yerine getirdiği düşünülmektedir. Buna göre; prefrontal kortekste kortikal piramidal

nöronlarda yeterli düzeyde noöradrenalin uyarısıyla Alfa-2A reseptörleri uyarılır ve G inhibitör (Gi) aracılığıyla cAMP inhibe olarak siklik nükleotid kapılı katyon kanalları (HCN) kapanır. Böylece nörona ulaşan sinyaller kaybolmadan iletilmiş olur. Aynı nörondaki yeterli düzeyde dopamin uyarısıyla D1 reseptörleri uyarılır ve G stimülan (Gs) aracılığıyla cAMP aktive edilerek HCN kanalları açılır. Bu şekilde ise nörona ulaşan dikkat dağıtıcı sinyaller azaltılmış, söndürülmüş olur. Özetle prefrontal kortekste nöradrenerjik ve dopaminerjik uyarının uygun ve yeterli düzeyde olmasının yürütücü işlevlerin ayarlamasında önemli olduğu belirtilmektedir. DEHB'de ise yetersiz nöradrenerjik ve dopaminerjik girdiler olduğu ve bunların heterojenliğine bağlı olarak çok çeşitli klinik görünümler oluştuğu tahmin edilmektedir(65).

Dikkatin sürekliliği, motivasyon ve ilgi sağlanması, uyarılma, uyanıklık ve öğrenme süreçleri hem prefrontal nöradrenerjik hem de mezokortikal dopaminerjik ağlarla ilişkilidir. Mezokortikal dopaminerjik yolak ek olarak yürütücü işlevler, davranışların kontrolü ve sıralanmasından sorumludur. Dikkatsizlik, bu ağlardaki yetersizliklerle bağlantılıdır. Hiperaktivite ve dürtüselliğin ise nigrostriatal dopaminerjik yolakla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hatta mezokortikal dopaminerjik yolağın nigrostriatal dopaminerjik yolağa kıyasla stimülanların etkilerine daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle stimülan tedavilerin dikkatsizlik belirtileri üzerinde daha önce ve düşük dozlarda dahi etkili oldukları görülmektedir(66,67).

DEHB tanılı hastaların yaklaşık %30'nun dopaminerjik ve nöradrenerjik ağları hedefleyen tedavilere dirençli olması bozukluğun patogenezinde diğer nörotransmitterlerin de bulunabileceğini düşündürmektedir. Özellikle davranışsal inhibisyonu düzenleyen kortikal-striatal-talamik-kortikal ağ bölgelerinde dopaminerjik sistemle birlikte çalışan seratonerjik yollara ilişkin bulgular bulunmaktadır. Buna göre özellikle orbitofrontal korteks-striatal devrede seratonerjik aktivitede azalma, seratonin taşıyıcı gende (5HTTLPR) rs25531 polimorfizmi, triptofan tükenmesi gibi veriler DEHB'de dürtüsellik ve emosyon disregülasyonuyla ilişkilendirilmektedir. Tüm bunlara ek olarak erken dönemde beyin gelişiminin sağlanmasında nörotrofik bir faktör olarak görev alan seratonin işlev bozukluğunun nörogelişimsel bozukluklarla bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir(68,69).

2.2.4.3. Nörogörüntüleme

DEHB, sadece basitçe dikkat eksikliği problemi olmayıp birçok nöral ağı ilgilendiren bilişsel süreçlerle ilişkili bir bozukluktur. Bu nedenle yürütücü işlevlerle iç içe geçen dikkat süreçleri ve davranışsal ifadeleri yönlendiren nöral sistemlerle yakından ilişkilidir. Motor kontrol ve inhibisyonda serebellum, bazal ganglionlar, dış parietal bölge ve korpus striatum; dikkatin yönlendirilerek sürdürülebilmesi parietal ve lateral prefrontal korteks; seçici dikkat ve duygudurum regülasyonu anterior singulat korteks (ASK); dikkatin yoğunluğu ve uyarılabilirliği retiküler aktive edici sistem ve talamik çekirdekler; hafıza becerileri hipokampüs; motivasyon ve ilgi sağlanması striatum; karmaşık dikkat, planlama ve çalışma belleği işlemlerini ise dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) sürdürmektedir. DEHB'de bu alanlar ve özelikle frontal bölge-striatum, frontal bölge-serebellum bağlantılarında işlev kaybı olduğu savunulmaktadır. Böylece özetle DEHB'de; dikkati sürdürme ve yürütücü işlev problemlerinden DLPFK, seçici dikkat ve davranışsal inhibisyon yetersizliğinden ASK, hiperaktivite belirtilerinden prefrontal motor korteks, dürtüsellikten ise orbitofrontal korteks (OFK) sorumlu tutulmaktadır(65,70).

DEHB'de beyin yapısı ve işleyişiyle ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, yürütücü işlevlerdeki rolü nedeniyle öncelikle prefrontal kortekse (PFK) odaklanmıştır. Ancak sadece prefrontal kortekste değil ASK, bazal gangliyonlar, serebellum gibi diğer bölgelerde ve fronto-striato-paryeto-serebellar, fronto-temporal ve fronto-limbik ağlarda da işlevsel ve nöroanatomik farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda hacim ve etkinlik azalması tespit edilmiş ve bu değişikliklerin tedaviden bağımsız yaşla kalıcı olabileceği, cinsiyete göre değişiklik göstermediği ve belirtilerin şiddetiyle orantılı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca DEHB'li bireylerde kortikal kalınlık ve yüzey alanı olgunlaşmasının sağlıklı bireylere göre 2-3 yıl kadar geciktiği gösterilmiş; bozukluğun beyindeki maturasyon gecikmesiyle açıklanabileceği düşünülmüştür. Bazal ganglionlardaki gri maddede azalma gibi değişikliklerin erişkinlerde saptanmamış olması; bunun yerine erişkinlerde ASK'de gri madde hacminde azalma olması ise dikkat çekicidir(65,71). Bu konu ile ilgili yapısal çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde bazal ganglionlardaki değişikliklerin frontal bölgenin aksine yaşla birlikte düzelebileceği,

başka bir çalışmada da sol kaudat çekirdekte dopaminerjik aktivitede yaşanan artışın metilfenidat tedavisi sonrasında normale döndüğü sonucuna ulaşılmıştır(72,73).

Çalışmalar son dönemde zihinsel gezinme sırasında aktifleşen ve bilişsel süreçlerde dikkatin yönlendirilebilmesi için inhibe edilmesi gereken default mode network (DMN) üzerine yoğunlaşmıştır. Bu ağ; medial PFK, posterior singulat korteks (PSK), prekuneus ve parietal korteksi içine almaktadır ve DEHB'li bireylerde bu ağın bir parçası olan prekuneus hacminde artış olduğu, bilişsel süreçlerde yeterli inhibisyonun sağlanamadığı gösterilmiştir(74).

2.2.4.4. Çevresel Faktörler

DEHB ile çok sayıda çevresel maruziyet ilişkilendirilmiştir. DEHB ile ilişkisi tespit edilmiş faktörler arasında; düşük doğum ağırlığı, prematürite, gebelik sırasında maternal madde kötüye kullanımı, maternal sigara maruziyeti, preeklampsi, plasental ayrılma gibi komplikasyonlar, gebelikte antidepresan ve parasetamol kullanımı, stresli bir gebelik süreci, annede major depresif bozukluk öyküsü olması, genç anne yaşı, pre ve postnatal kurşun, metilciva, polifloroalkil (PFC) gibi kimyasallara maruziyet ve kafa travması bulunmaktadır. Bunlardan kanıt düzeyi en yüksek olanlar prematurite ve düşük doğum ağırlığıdır. Yine bakır, çinko, folat, omega 3 yağ asitleri ve demirin yetersizliği de suçlanan faktörler arasındadır(9,75). DEHB ile ilişkili çevresel faktörlerin araştırıldığı çalışmalar; muhtemel genetik faktörlerin etkisi ve geriye dönük çalışma dizaynları nedeniyle çelişkili sonuçlar verebilmektedir. Özellikle gebelik ve erken gelişim sürecinde etkili çevresel faktörlerin hipoksik-iskemik süreçlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir(10). Çevresel faktörlerin muhtemel genetik ve biyokimyasal süreçleri etkilediği üzerinde durulmakta; bu anlamda yapılacak epigenetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(5).

2.2.5. Tanı ve Klinik Özellikler

DEHB'nin erişkin psikopatolojisinde öneminin anlaşılmasıyla birlikte DSM-V'de DEHB tanısı, erişkin popülasyona konulabilecek şekilde geliştirilmiştir. DSM'e göre erişkinlerde DEHB tanısı konulabilmesi için gerekli semptom sayısı her bir alanda en az 5 olarak ve semptomların başlangıç yaşı 12 yaş öncesi olacak şeklinde güncellenmiş; çocukluk çağı semptomlarının işlev kaybına sebep olup olmadığına bakılmaksızın eşik altı semptomların varlığı yeterli hale getirilmiştir. DSM-V'e göre

DEHB tanısı konulması için; gelişimsel düzeye uygun olmayan, işlevselliği bozan, süreğen bir dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsünün olması gerekmektedir. Dikkatsizlik için; işte ya da etkinlikler esnasında dikkatsizce hatalar yapma, iş yaparken ya da oyun sırasında dikkatini sürdürmekte zorlanma, kendisine doğru konuşulduğunda bile dinlemiyormuş gibi görünme, verilen yönergeleri takip edememe ve verilen sorumluluklarını tamamlayamama, işlerini düzenlemekte zorlanma, zihinsel çaba gerektiren işleri yapmak istememe, ihtiyacı olan nesneleri kaybetme, dış uyaranlarla dikkatinin çabucak dağılması ve günlük etkinliklerde unutkanlıklar yaşama belirtilerinden en az beşinin en az 6 aydır devam etmesi gerekmektedir. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik klinik görünümü için; sabit oturmakta güçlük çekme, oturması gereken ortamlarda huzursuzluk duyma veya ayağa kalkma, rahatlayıp gevşemekte zorlanma veya sürekli koşturma, yürütülen etkinliklerde uygun olmayan yerlerde konuşma ve sessiz kalmada zorlanma, sürekli bir şeylerle meşgul olma, aşırı konuşma eğilimi gösterme, sorulan sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı verme, sırasını bekleyememe ve başkalarının sözünü kesme veya işlerini bölme belirtilerinden en az beşinin en az 6 aydır görülmesi gerekmektedir(39).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun DSM-V'e göre; dikkatsizliğin önde geldiği görünüm, aşırı hareketlilik-dürtüselliğin önde geldiği görünüm ve her iki klinik tablo için de tanı kriterlerinin karşılandığı durumları tanımlamak için kullanılan bileşik görünüm olmak üzere üç farklı klinik görünümü vardır(39).

2.2.6. Klinik Seyir ve Tedavi

DEHB, görünümü çocukluktan yetişkinliğe kadar değişime uğrayan, ömür boyu süren bir bozukluktur ve tanının netleştirilmesi bazı olgularda zorlayıcı olabilmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanıların gözden geçirilmesi, eş tanıların dikkate alınması, çocukluk döneminin detaylıca sorgulanması, tanısal değerlendirme ölçeklerinden faydalanılması süreçlerini içeren iyi ve detaylı bir anamnez ile sorunun DEHB kökenli olduğunun gösterilmesi gerekebilmektedir(76).

Çocukluk dönemindeki aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtileri zamanla değişime uğramakta ve erişkinlerde dikkat problemleri ve yürütücü işlevlerde yetersizlik belirtileri ön planda karşımıza çıkmaktadır. Yetişkinler; iş ve eğitim alanında problemler, duygudurum dalgalanmaları, aile yaşamı ve kişilerarası

ilişkilerde yaşanan sorunlar ve ek psikiyatrik tanılardan oluşan klinik görünümler sergilerler. Çalışmalarda ergenlik döneminde önce aşırı hareketlilik ardından dürtüsellik semptomlarında azalma olduğu ve erişkinlik döneminde %30 olguda sendromik bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Devam eden hiperaktivite belirtileri erişkinlikte değişime uğrar ve öznel huzursuzluk, aynı anda birkaç işi yürütme, ayakta çalışma, sürekli etkinlikte bulunma isteği gibi daha amaca yönelik özellik kazanmaktadır. Dikkat problemleri ise yürütücü işlevlerdeki bozulmalarla birlikte erişkinlerin hayatını büyük ölçüde etkilemeye devam etmektedir. DEHB'li bireylerin okul yaşamında daha sık sınıf tekrarı ve okul terki yaşadıkları, okul ve iş hayatlarında entelektüel kapasitelerine göre daha düşük bir başarı düzeyi gösterdikleri, işsiz kalma oranlarının daha yüksek olduğu, daha düşük sosyoekonomik koşullara sahip oldukları bildirilmiştir. DEHB tanılı ebeveynlerin, DEHB tanılı çocuklarının olması durumlarında organizasyon ve stres yönetiminde daha belirgin güçlükler yaşadıkları, tedavi uyumsuzluğu ile aile içi problemlerin daha sık görüldüğü; çocuklarında ise ek psikiyatrik tanıların daha erken yaşta ve daha yüksek oranlarda görüldüğü bulunmuştur. DEHB'li erişkinlerin 2 kat daha fazla boşanma oranlarına sahip oldukları, daha az uzun süreli ilişkiler kurabildikleri, yalnız yaşama ihtimallerinin daha yüksek olduğu, nörogelişimsel süreçlere eklenen olumsuz deneyimlerle daha düşük seviyede özsaygı ve özgüvene sahip oldukları ve intihar girişim oranlarının ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ergenlik ve erişkinlik döneminde bu bireylerin cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından daha fazla risk taşıdıkları, trafik kazalarına ve adli olaylara karışma oranlarının yüksek olduğu, sağlıkları konusunda da yanlış kararlar alabildikleri gösterilmiştir(77–79).

Hastaların çocukluktan başlayarak takip edildiği geniş örneklemli bir çalışma; hastaların yalnızca %10'unun kalıcı iyileşme gösterdiğini, %90 olgunun genç erişkinlik döneminde kalıntı semptomlar gösterdiği, bunların arasından ise yaklaşık %10'unun sürekli DEHB semptomları yaşadığını; hastalığın iyileşme ve nükslerden oluşan dalgalı bir seyir izlediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada semptom dalgalanmalarının değişen yaşam koşullarıyla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır(80).

Erişkin DEHB hastalarının yaklaşık %80'inde eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu ve bu hastaların sıklıkla eşlik eden problemler nedeniyle polikliniğe başvurdukları belirtilmektedir. DEHB'de komorbiditenin; tedavi uyumu, tedavi yanıtı

ve işlevsellik üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. En sık rastlanan komorbid durumlar; MDB, anksiyete bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları, BB, yeme bozuklukları, antisosyal ve sınırda kişilik bozukluklarıdır(77). Erişkin DEHB'de en sık eşlik eden tanıların %25.3 oranıyla MDB ve %22.6 oranıyla distimik bozukluk olduğu tespit edilmiştir(81,82). Anksiyete bozukluklarının %40-60, madde kullanım bozukluklarının %40-50 gibi yüksek oranlarda eşlik ettiği gösterilmiştir(77,83).

DEHB'de tedavi planı; farmakoloji, psikoeğitim ve bilişsel davranışçı terapiyi içine alan çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir. Eşlik eden tanıların bağlamında, okul, kişilerarası ilişkiler, iş ve aile yaşamındaki işlevsellik düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir(5). Erişkin DEHB tedavisinde farmakolojik tedavilerin birinci seçenek olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktadır. NICE (National Institute of Health and Clinical Exellence) kılavuzuna göre, DEHB tedavisinde psikostimulanlar ilk sıra tedavi olarak tercih edilmelidir. 6 hafta süresince tedaviye rağmen semptomlarda iyileşme olmaması veya yan etkilerin tolere edilememesi durumunda ise, ikinci sıra tedavi olarak atomoksetin önerilmektedir. Üçüncü basamakta ise yetişkinler için guanfasin; uyku bozukluğu, tik bozukluğu veya öfke nöbetleri olan çocuklarda klonidin; yine öfke, saldırganlık gibi şikayetleri olan kişilerde uyarıcılara ek olarak atipik antipsikotiklerin kullanılması tavsiye edilmektedir(84).

2.3. Bipolar Bozukluk ve DEHB

BB ve DEHB, yüksek oranda birliktelik ve ortak karakteristik bulgular göstermekte; iki bozukluk arasındaki ilişki dikkat çekmekte ve bu ilişkinin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

DEHB ve BB arasındaki ilişki; her iki tanının ortak belirtilere rağmen ayrı bozukluklar olduğu ve aralarındaki komorbiditenin dahi tanısal bir hata olabileceği, DEHB belirtilerinin BB gelişiminde haber verici nitelikte olabileceği, ikisinin de aynı bozukluğun nörogelişimsel olarak farklı yansımaları olabileceği veya her ikisinde de ortak nörobiyolojik faktörlerin yer alabileceği şeklinde farklı modellerle açıklanmaya çalışılmıştır(85).

DEHB ve BB komorbiditesini inceleyen bir meta-analizde DEHB tanılı her on üç yetişkinden birinin aynı zamanda BB tanısı aldığı ve BB tanılı yaklaşık her altı

yetişkinden birinde ise DEHB tanısı olduğu tespit edilmiştir(86). Komorbidite oranları her iki BB tipi için de yüksek olsa da BB tip I'in DEHB ile daha ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(87). Aile temelli çalışmalarından elde edilen verilere göre; BB tip I olgularının çocuklarında %27, kardeşlerinde ise %30 oranında DEHB riski bulunmaktadır. DEHB olgularının ise çocuklarında %6.8, kardeşlerinde %5.9, ebeveynlerinde %5.1 BB tip I riski bulunmaktadır ve bu oranlar ilk duruma göre daha düşük olsa da klinisyenler için dikkate değer sonuçlardır(88).

DEHB ve BB, patogenezinde gen-çevre etkileşimlerinin rol oynadığı bilinen bozukluklardır. Şimdiye kadar bu bozukluklar için birçok etiyolojik faktör tanımlanmış; iki bozukluk için de örtüşen çevresel ve genetik nedenler olabileceği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre; her ikisinin de buluştuğu ortak noktalar; gebelikte madde kullanım bozukluğu, anne stresi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi prenatal ve perinatal süreçler, obstetrik komplikasyonlar ve erken travmatik yaşam olaylarıdır. Bu faktörlerin çevresel olarak değerlendirilebileceği gibi genetik yatkınlıklarla da bağlantılı olabileceği düşünülmektedir(86,89).

BB ve DEHB arasında paylaşılan genetik faktörlere bakıldığında; DAT, SERT, DRD4, katekol-o-metil transferaz (COMT), monoamin oksidaz (MAO) genleriyle ilgili sonuçlara ulaşılmış ancak birçoğunun diğer psikiyatrik bozukluklarla da ilişkili olduğu ve DEHB veya BB için ayırıcı olmadığı belirtilmiştir(85). Son dönemde yapılan GWAS çalışmaları ise her iki bozukluğa özel paylaşılan yeni genetik lokuslar tanımlamakta ve buradan elde edilen sonuçlar, bu bozukluklar arasındaki ortak fenotipleri açıklayabilecek moleküler mekanizmalara yönelik yeni bilgiler sağlamaktadır(29,86,90).

İki bozukluğun örtüşen belirtileri kimi zaman tanısal karmaşaya sebep olsa da semptomatik benzerlikler ve ortak klinik süreçler dikkat çekmektedir. Dürtüsellik, aşırı konuşkanlık, aktivitelerde artış, duygudurum dalgalanmaları, içsel huzursuzluk, uyku sorunları, dikkatin çelinebilirliği ve dikkat performansında dalgalanmaları içeren bilişsel bozulmalar, siklotimik mizaç ve irritabilite gibi bulgular hem DEHB hem de BB'da karşımıza çıkmaktadır(85). BB ve DEHB komorbiditesi de hastalıkların kliniğini değiştirmektedir. BB eştanılı DEHB hastaları yalnız DEHB tanılı hastalarla

karşılaştırıldığında; daha erken başlangıç yaşı ve daha erken tedavi başlanması, daha şiddetli aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve dikkatsizlik belirtileri, daha yaygın davranış problemleri daha sık hastane yatışı, daha düşük eğitim ve işlevsellik düzeyleri bulunmuş ve anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu gibi ek psikiyatrik tanılarla ilişkilendirilmiştir. Yanı sıra DEHB komorbiditesi olan BB hastalarının olmayanlarla karşılaştırıldığında; daha erken yaşta başlangıç, daha şiddetli klinik seyir, daha fazla epizot sayısı, depresyona göre hipomani/mani dönemlerinde yoğunluk, daha kısa remisyon dönemleri, karma özellikler, duygudurumda dalgalanmalar, dürtüsellik, daha yoğun şiddet içeren davranışlar ve yasal sorunlar, daha fazla intihar girişimi, daha az tedaviye uyum ve tedavi yanıtı, daha düşük düzeyde işlevsellik ve ek psikiyatrik tanılara sahip oldukları saptanmıştır(30,87).

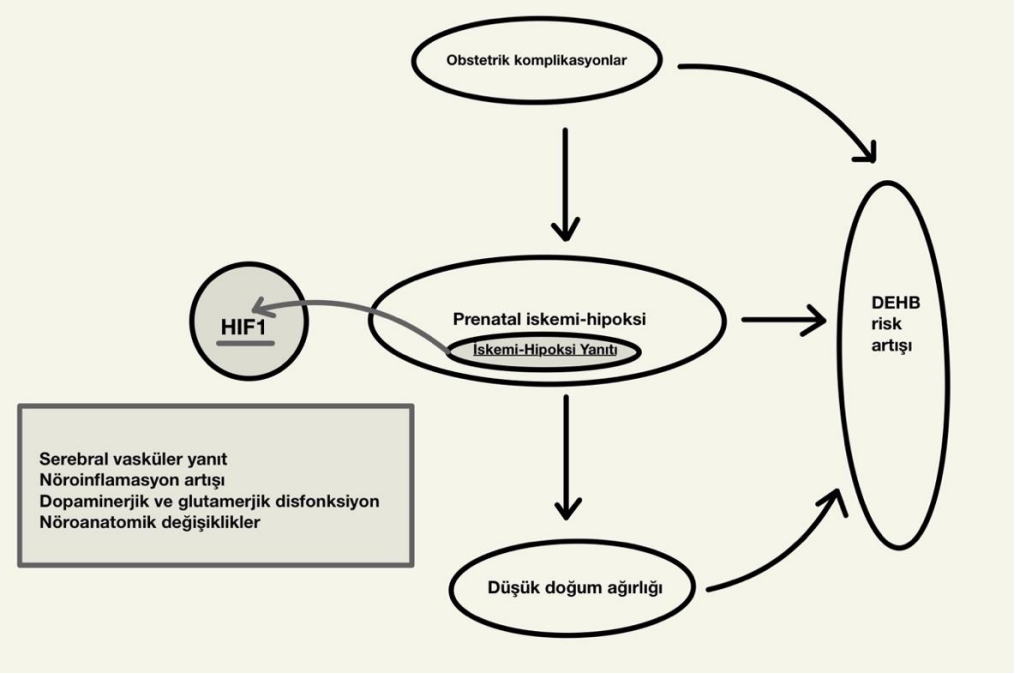
2.4. Hipoksi ve HIF1-alfa

2.4.1. DEHB ve Bipolar Bozuklukta Bir Risk Faktörü Olarak Hipoksi

Nörogelişimsel süreçte çevresel faktörlere maruz kalınması beyin bölgelerindeki moleküler süreçleri değiştirir, hücrelerin genetiği üzerine etki eder ve bu şekilde psikiyatrik hastalıklara neden olabilir(11). Psikiyatrik hastalıklar için tanımlanmış risk faktörlerinden biri de hipoksidir(13). Özellikle hipokampüs ve bazal ganglionların erken gelişimsel dönemde hipoksiye karşı hassas olduğu bilinmektedir. Fetal hipoksi; beyinde beyaz cevherde hasar, ventriküler genişleme ve kortikal kalınlıkta incelme ile ilişkili bulunmuştur. Perinatal oksijenizasyonda yetersizliklerin sinaptogenez, nörogenez ve myelinizasyonda hasara ve dopaminerjik ve glutamerjik disfonksiyona yol açabileceği, oligodentrosit ve astrosit fonksiyonlarını etkileyebileceği, mikroglia aktivasyonunu tetikleyebileceği raporlanmış ve mikroglia aktivasyonuyla inflamatuar süreçlerle bağlantı kurduğu, proinflamatuar sitokinlerde artışa neden olarak nöroinflamasyona yol açtığı; böylece hücresel hasarın parçası haline geldiği düşünülmektedir.Bugüne kadar birçok psikiyatrik hastalığın perinatal hipoksi-iskemi ile ilişkisi araştırılmış. En belirgin sonuçlar ise şizofreni, zihinsel yeti yitimi, otizm spektrum bozuklukları, DEHB ve BB'da elde edilmiştir(10,12,13).

DEHB için risk faktörü olduğu saptanan annenin sigara maruziyeti, ileri anne yaşı, preklempsi ve doğum komplikasyonlarının prenatal hipoksi yoluyla düşük doğum ağırlığı ve erken doğumla sonuçlandığı düşünülmektedir. Plasental-fetal

sistemin prenatal hipoksiye yanıt olarak vücutta metabolik sistemler, inflamasyon ve vaskülarizasyon süreçleri üzerinde çeşitli etkiler oluşturduğu bilinmektedir(10). Aynı süreçlerle ilişkili genlerin düşük doğum ağırlığı ve DEHB semptomlarının şiddeti arasındaki ilişkiyi hafifletmede aracılık ettiği bulunmuştur(91). Bu şekilde hipoksi yanıtının fetal nöral dokuya gelebilecek zararları en aza indirebilme işlevi gördüğü ancak olumsuz sonuçlara da sebep olduğu anlaşılmıştır. Smith ve arkadaşlarının ele aldığı şekilde; obstetrik komplikasyonlarla düşük doğum ağırlığı ve artan DEHB riskinin prenatal hipoksi ile ilişkisi Şekil 1'de yansıtılmıştır. Nörogelişimsel bağlamda hipoksinin DEHB riskini artırmasında gen-çevre etkileşimlerinin ve çeşitli epigenetik mekanizmaların aracılık edebileceği düşünülmüştür(10,75,92).



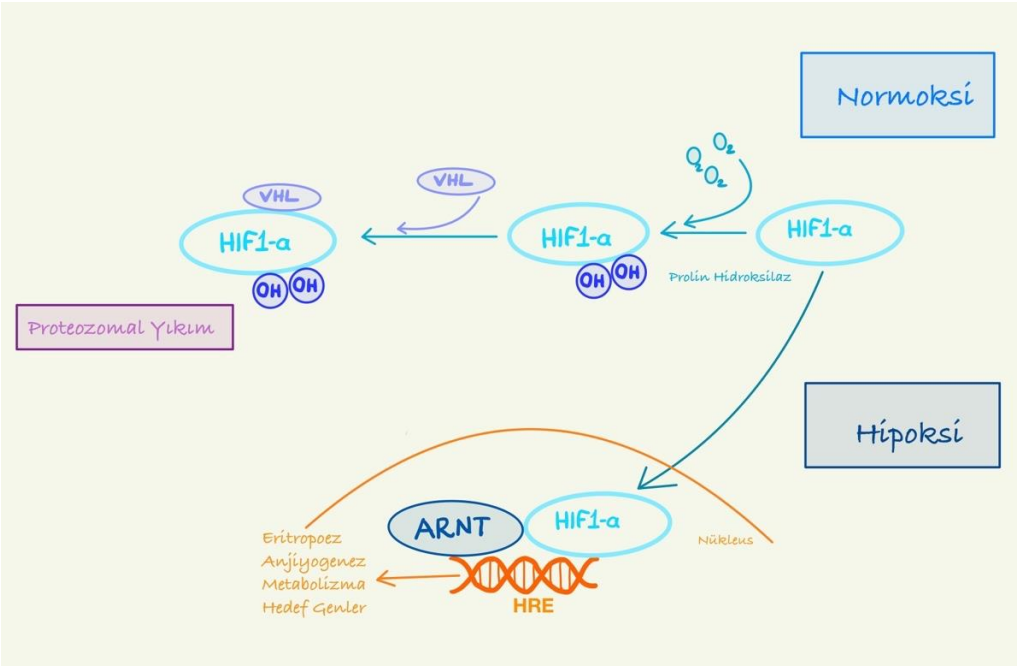
Şekil 1. Prenatal hipoksi ve DEHB Riskinde Artış

Şu anki bilgilerimize göre; her ne kadar DEHB-hipoksi ilişkisi, BB'ın hipoksi ile ilişkisine göre daha güçlü gibi görünse de BB ve perinatal risk faktörleri arasındaki kanıtlar giderek artmaktadır. BB ve DEHB'nin perinatal risk faktörleri ve genetik ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada BB hastalarının DEHB hastalarıyla birlikte anlamlı şekilde doğum komplikasyonlarıyla ilişkisi bulunmuştur(89). Maternal kilo alımında yetersizlik, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişimde gerilik ile BB'un ilişkili olabileceği tespit edilmiştir(93–95). Bipolar Bozuklukta pre ve perinatal hipoksinin nöroanatomik değişikliklerle bağlantılı olduğu, asfiksiye maruz kalan BB

hastalarında sol amigdala ve sağ hipokampüs hacimlerinin daha küçük olduğu gösterilmiştir (19).

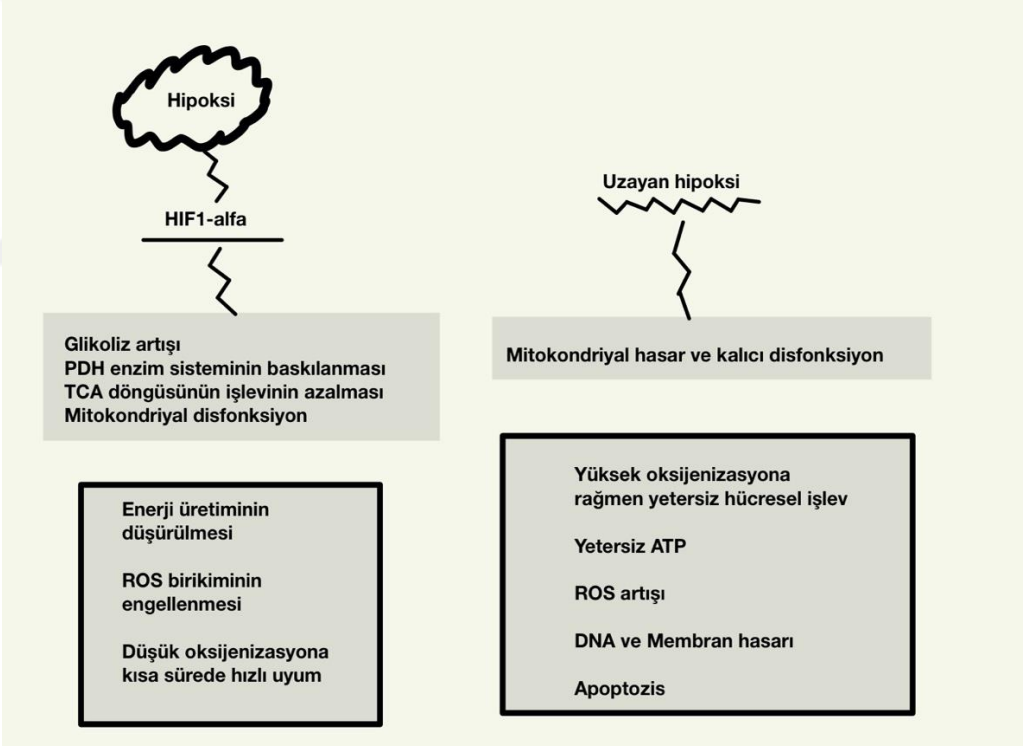
2.4.2. Hipoksiye Adaptasyonda HIF1-alfa

Hipoksiye hücresel düzeyde temelde Hipoksiyle İndüklenebilir Faktörler (HIF) ile cevap verildiği keşfedilmiş ve bu moleküllerin çalışma mekanizması yakın zamanda anlaşılmıştır. Heterodimer yapıdaki bu moleküllerin, alfa alt birimi temel yapı olup hipoksiyle indüklenen parçasıdır. Beta alt birimi ise sabit ve kararlı şekilde üretilmekte ve aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokatör (ARNT) olarak adlandırılmaktadır. Hücrede hidroksilaz enzimleri oksijen varlığında çalışabilir. Bu nedenle normoksi halinde hidroksilaz enzimleri aktiftir ve HIF'ın alfa alt birimini hedefleyerek proteozomal yıkımını sağlamaktadır; düşük HIF protein seviyelerini korumaktadır. Oksijen düzeyleri düştüğünde ise hidroksilaz enzimleri inaktif olacak; böylece HIF alfa alt birimi stabil hale gelerek beta alt birimiyle dimerize olacak ve HIF düzeylerinde artış olacaktır. Sonrasında ise hipoksiye sistemik bir yanıt döngüsünün başladığı görülmektedir. HIF'ların birer transkripsiyon faktörleri olarak birçok geni etkileyerek vasküler, metabolik ve nörolojik adaptasyonu sağladıkları gösterilmiştir. HIF1-alfa'nın hipoksideki stabilizasyonu ve normoksi durumundaki yıkımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Oksijen Duyarlı HIF1-alfa Mekanizması

HIF1'in hipoksiye akut dönemde cevap oluşturduğu ve tüm dokularda bulunduğu; HIF2'in ise, bazı spesifik hücrelerde bulunduğu ve kronik hipoksiye cevaben oluştuğu anlaşılmıştır. Hipoksinin kronikleşmesi durumunda HIF1 seviyelerinin azalarak HIF2 ve HIF3 seviyelerinin arttığı tespit edilmiş ve böylece hipoksiye adaptasyonda HIF'lar arasında geçiş yapıldığı fark edilmiştir. Yine erken gelişimsel dönemde de HIF'lar arasında geçiş yapılmasının embriyogenez için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. HIF'lar, bu şekilde nöronları hipoksiye bağlı hücre ölümünden korurken; ileri dönemde çevresel koşullara adaptasyonu bozabilir ve bu durumun beyinde etkilediği bölgelere göre çeşitli psikiyatrik hastalıklara zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir(10). Çalışmalar, HIF'lar arasında geçişin sağlıklı yapılamaması ve özellikle HIF1'in uzun süreli yüksek seviyelerde seyretmesinin hücre yıkımını tetikleyebileceğine dikkat çekmektedir(14).



Şekil 3. HIF1 ve Mitokondiriyal Disfonksiyon

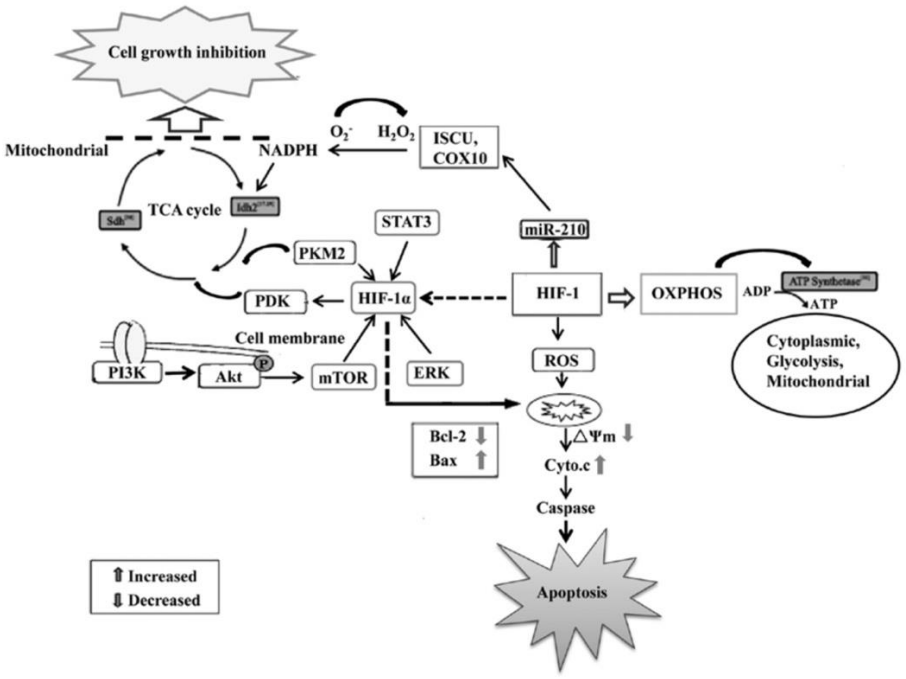
HIF1'in birçok metabolik, vasküler, nörolojik ve inflamatuar sistemle ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Glikolitik enzimleri indüklediği ve bu etkiyle mitokondriyal solunumun parçası olan Piruvat Dehidrogenaz kompleksinin (PDC) inaktive olduğu; tüm bunların sonucunda ise oksidatif fosforilasyonun baskılanarak glikolitik yolağın daha aktif hale geldiği gösterilmiştir. Bu şekilde HIF1'in mitokondiriyal disfonksiyona

yol açabileceği belirtilmiştir(15–17). Oksijen, elektron taşıma zincirindeki elektronların son reseptörüdür ve mitokondride ATP üretilirken oksijen de suya indirgenir. Ancak tüm oksijen molekülleri suya indirgenmez; elektronlarla etkileşime giren oksijen moleküllerinin bir kısmı reaktif oksijen moleküllerine (ROS) dönüşür. Bu şekilde normal koşullar altında hücrede ROS kaynağı mitokondrideki elektron taşıma sistemidir. Hipoksik koşullar altında HIF1-alfa vasıtasıyla oksidatif fosforilasyon baskılanır ve ek enzimatik yollarla mitokondriyal elektron taşıma sisteminin elemanları yavaşlatılır. ROS kaynağı mitokondrideki kısa süreli ve oksijen olmaksızın gerçekleşen yavaşlama başta ROS üretimi azaltan uyum sağlayıcı bir mekanizmadır. Ancak sürecin uzaması halinde ve oksijenizasyonun tekrar sağlanması durumunda; yavaşlamış elektron taşıma sisteminde elektronların bekleme süresi uzar ve rutin güzergahlarını terk edip hızlıca oksijenle etkileşime giren elektronların etkisiyle ROS oluşumu artar. Artan ROS etkisiyle nükleik asitler, proteinler, polisakkaritler ve lipidler oksitlenir ve tüm bunların sonucunda DNA hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir(96–98). Özetle; uzayan hipoksi yanıtı ve HIF1-alfa'nın etkisiyle mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres artışı ve apoptozis kaçınılmaz hale gelmektedir (Şekil 3). Ayrıca HIF1'in endojen glukokortikoid reseptör aktivitesini baskılayarak kortikosterodilere duyarsız inflamatuar bir etki oluşturduğu gözlemlenmiştir(99). Son yıllarda ise doku oksijen düzeylerinin sirkadiyen sistemi yönlendirdiği ve bu ilişkinin HIF1-alfa'nın sirkadiyen saat (CLOCK) genleriyle ilişkisi aracılığıyla olduğu ortaya çıkarılmıştır(18).

2.4.3. DEHB, Bipolar Bozukluk ve HIF1-alfa

HIF, nörogelişimsel aşamadan başlayarak hipoksi gibi bir çevresel faktörün sistemik sonuçlarına genlerle etkileşerek aracılık etmektedir. Bu nedenle psikiyatrik hastalıklardaki yeri ilgi çekmeye başlamış ancak yeterince araştırılmamıştır. BB ve MDB hastalarında HIF1 ve hedef genlerinin mRNA ekspresyon düzeylerine bakılan bir çalışmada; BB depresif epizottaki hastalarda HIF1 mRNA ekspresyon düzeylerinde artış olduğu ancak remisyonda olmadığı bulunmuş; bu durum ise HIF1'in protein düzeylerine bakılmaması ile ilişkilendirilmiştir(20). Bir başka çalışmada ise; hiperinsülineminin PI3K/AKT (Fosfoinositid-3-Kinaz/Protein Kinaz B) yolu üzerinden HIF1-alfa'yı aktive ettiği ve artan HIF1-alfa aktivitesi aracılığıyla mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı belirtilmiştir. Benzer değişikliklerin Bipolar

Bozuklukta olduğu ve eşlik eden metabolik problemler de göz önüne alındığında hastalığın temelinde bozulmuş glukoz metabolizması, PI3K/AKT/HIF1 yolunun aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon olabileceği ileri sürülmüştür(17). DEHB'de ise yaptığımız literatür taramasına göre; hepsi HIF1-alfa ekseninde tanımlanabilecek süreçler olan hipoksi, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve artan oksidatif stresin rolüne dair birçok çalışma yer almasına rağmen HIF1-alfa'nın doğrudan incelendiği bir araştırma yer almamaktadır. Şekil 4, Wang ve arkadaşlarının HIF1-alfa ile ilgili tedavi hedeflerini ele aldıkları derlemeden alınmış olup; HIF1-alfa'nın birçok metabolik yolakla ilişkisini gözler önüne sermektedir(100).



Şekil 4. HIF1-alfa'nın Diğer Metabolik Yolaklarla İlişkisi

2.5. MicroRNA'LAR

2.5.1. MicroRNA Kavramı, Fonksiyonu ve Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü

Deoksiribonükleik asit (DNA) baz diziliminde değişiklik olmaksızın gen ifadesinin değişimleri olarak tanımlanan epigenetik düzenleyici mekanizmalar, çevresel faktörlerin genetik üzerine etkisini tanımlamaktadır. Çoğu zaman değiştirilebilir nitelikte olsa da embriyolojik dönem gibi kritik zamanlarda oluşan epigenetik etkiler, kalıcı değişikliklere de sebep olabilmektedir. Beslenme, maruz

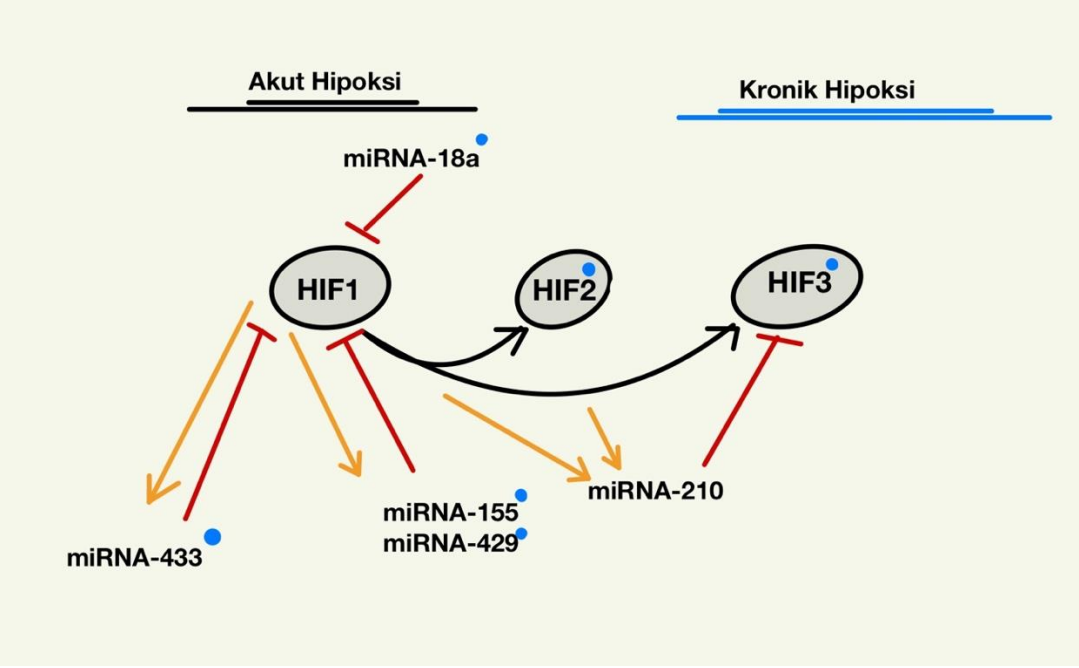
kalınan toksik maddeler, alınan ilaçlar, annenin davranışları, erken yaşam olayları ve stres gibi etkenler epigenetiği değiştirmektedir. Epigenetik mekanizmalar; histon modifikasyonları, DNA metilasyonu gibi gen işlevinin DNA ve kromatin düzeyinde doğrudan etkilendiği veya non-koding RNA'larla (miRNA, siRNA vb.) mRNA-protein sentezi üzerinden dolaylı yoldan etkilendiği post-transkripsiyonel mekanizmalardır(101). MicroRNA'lar (miRNA) ise epigenetik düzenleyici mekanizmalardan biridir ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde posttranskripsiyonel aşamada etkili olan, protein kodlamayan, 19-22 nükleotid uzunluğundaki küçük RNA'lardır. Olgun miRNA'lar, bir ya da daha çok mRNA'ya bağlanır ve translasyonunu baskılayarak veya yıkımına neden olarak ilgili genlerin ifadesini baskılarlar(21). Böylece birçok gen üzerinde aynı anda düzenleyici işleve sahip olabilirler.

Çevresel koşullara adaptasyonda rol oynayan epigenetik mekanizmalar, uyum sağlayıcı niteliğini kaybettiğinde dezavantajlara da neden olabilmekte ve nesiller boyu aktarılabilmektedir. Günümüzde psikiyatrik bozuklukların birçok genetik ve çevresel faktörün bir araya gelmesiyle geliştiği bilinmektedir. Gen-çevre etkileşimlerine aracılık eden epigenetik değişikliklerin psikiyatrik bozuklukların patogenezindeki rolü ortaya çıkarılmaktadır. Epigenetik değişikliklerin aracılarından biri olan miRNA'ların; biliş, duygu ve davranışların düzenlenmesinde ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü dikkat çekmektedir(102). miRNA'lar, stabilite gösterebilen periferik düzeyleri nedeniyle potansiyel birer biyomarker olarak görülmektedir; bu moleküllerin tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılmasına ilgi duyulmaktadır. Üstelik bilinen tüm miRNA'ların yarısının beyinde bulunduğu saptanmıştır(103). Bu nedenle bugüne kadar BAB ve DEHB dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta, postmortem doku, hayvan ve periferik dokularda miRNA ekspresyon profillerine yönelik çalışmalar yapılmıştır(22–25,104).

2.5.2. HIF1 ve İlişkili MicroRNA'lar

Hipoksik koşullara yanıt olarak birçok miRNA'nın ekspresyon düzeyinin değiştiği bilinmektedir. Bunlardan bir kısmının ise hipoksiye adaptasyonda temel rol oynayan HIF'ların regülasyonunda rol oynadığı belirlenmiştir. HIF1'in normoksi ve hipoksi koşullarındaki esas düzenleyici rol oksijene duyarlı protein-enzim

sistemlerindedir. Buna göre; normoksi sırasında çalışması için gerekli yeterli düzeyde moleküler oksijen bulunan prolin-hidroksilaz (PHD) enzimleri ve faktör inhibe edici hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (FIH-1) aktiftir ve bunlar HIF1-alfa alt birimini hidroksilleyerek proteozoma yıkıma gönderir; böylece HIF1-alfa protein düzeyleri düşük seviyede tutulur. Oksijen düzeyleri düştüğünde ise PHD ve FIH-1 aktivitesi bozulur ve HIF1-alfa alt birimi çekirdeğe doğru geçerek beta alt birimiyle birleşir; sonuçta aktif HIF1 proteini elde edilmiş olur. Aktive olan HIF1 proteinleri transkripsiyonel düzenlemeyle hedef genlerin ekspresyonunu artırır. Normoksi sırasındaki ve normoksiden hipoksiye geçişte HIF regülasyonu sağlayan bu mekanizmalar daha net bilinmekte ve hem HIF1 hem de HIF2 için kullanılmaktadır. Uzayan hipoksi durumunda ise yukarıda bahsedildiği gibi HIF1 yıkımından sorumlu olan enzimler işlevsiz olmasına rağmen HIF1 düzeylerinin azalması bu enzimatik mekanizmaların dışında ek düzenleyici sistemlerin varlığının göstergesidir. Ek düzenleyici sistemler arasında sayılabilen kodlanmayan RNA moleküllerinden olan miRNA'ların özellikle kronik hipoksik koşullarda HIF1'den HIF2 ve HIF3'e geçişin belirgin görevleri olduğu anlaşılmıştır(14). Çalışmamızda ise HIF1 ile etkileşim halindeki hipoksiye adaptasyonda belirgin etkiye sahip oldukları düşünülen ve daha önceki çalışmalarda insan endotel hücrelerinde bulundukları saptanmış miRNA'lar değerlendirilmek üzere seçilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. HIF'lar Arası Geçişte miRNA'lar

Bunlardan biri olan miR-18a'nın insan endotel hücrelerinde 24 saatlik hipoksi sonrasında seviyesinde artış olduğu ve doğrudan HIF1-alfa mRNA'sını hedefleyebileceği gösterilmiştir(105). Hipoksi sırasında insan endoteli ve fare barsağında miR-155 düzeylerinin arttığı ve doğrudan HIF1-alfa'ya bağlanarak protein düzeylerini azalttığı, HIF'lar arasındaki geçişte köprü olduğu doğrulanmıştır(106). miR-210, hipoksiye yanıtta en tutarlı ve anlamlı düzeyde cevap veren miRNA'dır. Neredeyse tüm hücrelerde çalışır ve HIF1-alfa, HIF2-alfa ile arasında karşılıklı bir etkileşim bulunurken HIF3 üzerinde de doğrudan etkisi vardır. Kronik hipoksi sırasında azalan düzeyleri ile HIF1, HIF2 ve HIF3 arasındaki geçişi sağladığı düşünülmektedir(107). Farelerde iskemik koşullarda seviyelerinin arttığı gösterilen miR-429'un insan endotel hücrelerinde HIF1-alfa ile negatif feedback ilişkisine sahip olduğu, uzun süreli hipoksi sırasında HIF1 seviyelerinin azalması ve sonrasında HIF3'ün kararlı hale getirilmesinden sorumlu olduğu; böylece HIF geçişini kolaylaştırdığı tespit edilmiştir(108). Doğrudan HIF1-alfa'yı hedefleyen bir diğer miRNA olan miR-433'ün ise hipoksiye maruz kalan insan endotel hücrelerinde azalan düzeyleriyle HIF1 sinyalleşmesini etkilediği gösterilmiştir(109).

2.6. Kronotipi

2.6.1. Sirkadiyen Ritim ve Kronotipi Kavramı

Sirkadiyen ritim; ışığa duyarlı tüm canlıların uyku-uyanıklık, açlık-tokluk, dinlenme-aktivite gibi faaliyetlerinin ışıktan en verimli şekilde faydalanabilecekleri şekilde programlanmasıdır. Yaklaşık 24 saatlik periyotlar halinde çalışan bu sistem başta ışık olmak üzere birçok çevresel ve içsel uyarıcılar tarafından senkronize edilir. Vücudumuzda hemen hemen her hücrede bulunan bu sistemin ana kontrol merkezi hipotamalusta yer alan suprakiazmatik nükleustur (SCN). SCN, ışığın varlığı veya yokluğuna dair retinadaki fotoreseptörlerden aldığı bilgiyle pineal bezden melatonin üretimini kontrol etmektedir; böylece tüm vücutta gece-gündüz döngüsüne programlı moleküler mekanizmalar devreye girmektedir. Hücresel düzeyde saat genlerinin transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve post-translasyonel düzenlenmesiyle ritmik davranışsal ve fizyolojik sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Kronotipi kavramı ise; sirkadiyen sistemin nörobiyolojik ve çevresel etkenlerle bireysel düzeyde farklılaşmasıdır. Sabah kronotipi olan kişiler, erken yatıp erken kalkmayı tercih ederler ve günün erken saatlerinde daha yüksek zihinsel ve fiziksel performanslar

sergilerler; akşam kronotipi olan kişiler ise tam tersine günün sonunda zirve performanslarına ulaşırlar ve geç yatıp geç uyanma eğilimdedirler. Çoğu bireyin ara tipte olduğu; toplumun %40'ının ise iki uçtan birine sahip olduğu belirtilmektedir(110,111).

2.6.2. DEHB ve Bipolar Bozuklukta Kronotipi

Kronotip tercihi ve sirkadiyen saatteki değişikliklerin fiziksel sağlık, sosyal uyum üzerinde etkileri olduğu kadar şizofreni, otizm spektrum bozuklukları, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi birçok psikiyatrik bozuklukla da ilişkisi gösterilmiştir(110). BB tanılı hastaların çoğunlukla akşam kronotipi gösterdikleri, ötimik dönemlerde dahi uyku problemlerinin devam edebildiği, sirkadiyen ritimlerindeki değişikliklerin daha çok depresif duygudurumla ve depresif semptomların şiddetiyle ilişki olduğu, benzer şekilde stresli yaşam olaylarının ve sosyal değişikliklerin de günlük ritimlerinde bozulmalara yol açabildiği tespit edilmiştir(112). DEHB-kronotip ilişkisine dair birçok araştırma yapılmış; hastaların %40'ından fazlasının akşam kronotipine sahip oldukları belirlenmiştir. Yine bu bireylerde gecikmiş uyku evresi sendromu, insomnia, solunumla ilişkili sorunlar ve periyodik ekstremite hareketliliği sıklıkla bildirilmiştir. Uyku sorunları ve DEHB belirtilerinin şiddeti arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu düşünülmektedir ve bu alandaki tedavi edici müdahalelere odaklanılmaktadır(113).

2.6.3. Sirkadiyen Ritimde Oksijen Düzeylerinin Etkisi

Günümüzde sirkadiyen sistemin tek düzenleyicisinin ışık olmadığı bilinmektedir. Beslenme, sıcaklık ve doku oksijenizasyonun da hücresel ritmik modülatörler olarak çalıştığı tespit edilmiştir. Son çalışmalar ile; kan ve doku oksijenizasyonun döngüsel seyrettiği, hücresel oksijen değişikliklerine cevap veren HIF1-alfanın aynı zamanda saat genleriyle etkileşerek bu döngüsellikten sorumlu olduğu, fizyolojik aralıktaki oksijen düzeylerinin senkronizasyon için yeterli olabileceği, oksijenin sirkadiyen saat için HIF1-alfa yoluyla bir sıfırlayıcı görevi görebileceği, bu nedenle sirkadiyen ritim bozuklukları için oksijen modülasyonu tedavisinin önerilebileceği belirtilmiştir(18,114,115). Ek olarak ratlarda yapılan bir çalışma, prenatal hipoksi maruziyetinin yetişkin dönemde sirkadiyen uyumu bozabileceğini ve ritimde gecikmeye neden olabileceğini göstermiştir(116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için öncelikle Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 15.01.2021 tarihli 63 numaralı oturumunda 1 karar numarası, sonrasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 25.02.2021 tarihli 3 nolu oturumda 11 karar numarası ve Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'ndan 04.03.2021 tarih, B.30.2.ATA.0.01.00/71 sayılı yazı ve 5 karar numarası ile onay alınmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 9319 Proje ID ile desteklenmiştir.

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, BB tip I ve DEHB tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında HIF1-alfa protein ve miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 düzeylerini karşılaştırmayı ve bu sonuçların klinik değişkenlerle ilişkisini incelemeyi amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü; HIF1-alfa protein düzeyleri ve miRNA ekspresyon düzeyleriyle ilgili kaynaklara göre %80 güçte, %95 güven düzeyinde, standart sapma 1,35 dikkate alınarak hesaplanmıştır(25,117). Buna göre; BB tip I, DEHB ve sağlıklı kontrol grubunda HIF1-alfa protein düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilebilmesi için her bir gruptan en az 26 katılımcının alınması; miRNA düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilebilmesi için her bir gruptan en az 36 katılımcının çalışmaya dahil edilmesi gerektiği şeklinde sonuçlanmıştır. Bu değerlendirmelerin ışığında çalışmamızda kullanılacak kitlerin birimlik çalışma kapasiteleri ve maliyet analizi göz önüne alınarak araştırmamıza 51 BB tip I hastası, 51 DEHB hastası, 51 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

Birincil hipotezimiz; BB ve DEHB tanılı hasta gruplarında HIF1-alfa protein düzeyleri ve HIF-1 ile lişkili miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin kontrol grubundakilerden farklılık gösterebileceğidir.

İkincil hipotezimiz; BB ve DEHB tanılı hasta gruplarında HIF1-alfa ve miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 ekspresyon düzeylerindeki farklılıkların ilişkili olabileceğidir.

Üçüncül hipotezimiz ise; BB ve DEHB hastalarında klinik değişkenler (daha yoğun eşik altı belirtiler, daha yüksek hastalık şiddeti, daha erken başlangıç, daha fazla sayıda atak sayısı, daha uzun hastalık süresi ve tedavisiz geçen süre, DEHB klinik görünümü, tedavi varlığı ve kronotipi tercihi gibi) ile HIF1-alfa protein düzeyleri ve ilgili miRNA ekspresyon düzeyi farklılıklarının ilişkili saptanabileceğidir.

3.3. Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne Mart 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapılarak DSM-V tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulan 51 hasta ve BB tip I tanısı konularak remisyon döneminde olduğu tespit edilen 51 hasta ile hastalara yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden benzer toplam 51 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

3.3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilebilme ve Dışlanma Ölçütleri

1. 18-65 yaş aralığında olmak.
2. BB hasta gurubu için; SCID-V uygulanarak DSM-V'e göre BB tip I tanısı almak.
3. BB hasta gurubu için; Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği skoru ≤7 puan, Young Mani Derecelendirme Ölçeği skoru ≤5 puan şeklinde değerlendirilerek en az 8 haftadır remisyon döneminde olmak.
4. DEHB hasta grubu için; SCID-V uygulanarak DSM-V'e göre DEHB tanısı almak.
5. Ölçeklerdeki soruları okuyup yazacak entellektüel kapasiteye sahip olmak.
6. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılımı kabul etmek ve çalışma için yazılı ve sözlü onam verebilmek.
7. Genel tıbbi durumunu etkileyen, bilinen sistemik veya kronik tıbbi bir hastalığının bulunmaması.
8. Genel fizik muayene bulgularında belirgin bozukluklar olmaması.

9. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, nörobilişsel yetersizlik, epilepsi, alkol ve madde kullanım bozukluğunun olmaması.
10. Gebelik ve emzirme döneminde olmaması, oral kontraseptif ilaç kullanıyor olmaması.
11. Komorbid psikiyatrik hastalığının bulunmaması.

3.3.2. Sağlıklı Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilebilme ve Dışlanma Ölçütleri

1. 18-65 yaş aralığında olmak.
2. SCID-V ile herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olmak ve halihazırda psikiyatrik tedavi görmüyor olmak.
3. Ölçeklerdeki soruları okuyup yazacak entellektüel kapasiteye sahip olmak.
4. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılımı kabul etmek ve çalışma için yazılı ve sözlü onam verebilmek.
5. Genel tıbbi durumunu etkileyen, bilinen sistemik veya kronik tıbbi bir hastalığının bulunmaması.
6. Genel fizik muayene bulgularında belirgin bozukluklar olmaması.
7. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, nörobilişsel yetersizlik, epilepsi, alkol ve madde kullanım bozukluğunun olmaması.
8. Gebelik ve emzirme döneminde olmaması, oral kontraseptif ilaç kullanıyor olmaması.

3.4. Araştırmanın Uygulanması

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre BB tip I ve DEHB tanısı konulan; sonrasında yapılandırılmış psikiyatrik görüşmede (SCID-V ile) tanıları doğrulanan hastalar ile DSM-V ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı konulmayan, hastalarla aynı yaş ve eğitim dilimlerinde yer alan sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alınmıştır. Her bir katılımcıya çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve bilgilendirilmiş olur formu verilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik verileri ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız sosyodemografik

ve klinik veri formuna kaydedildikten sonra klinisyen tarafından Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulanmış olup; Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği ve kronotipi tercihini değerlendirmek için ise Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği katılımcılar tarafından doldurulmuştur. Katılımcılardan klinik değerlendirmelerinin ardından sabah 08:00-10:00 saatleri arasında tam kan örnekleri alınarak laboratuar değerlendirmeleri öncesinde çalışma koşullarına uygun şekilde muhafaza edilmek üzere depolanmıştır. Tüm numunelerin toplanmasının ardından biyokimya laboratuarında HIF1-alfa protein düzeyleri ve Tıbbi Genetik laboratuarında ise miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 düzeyleri tespit edilmiştir. DEHB ve BB hasta grupları ile kontrol grubunun sonuçları kıyaslanmış ve klinik verilerle ilişkisi analiz edilmiştir.

3.5. Veri Toplama Gereçleri

3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzeyi, aile öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, tedavi başlangıcı, ilaç kullanımı, hastaneye yatış sayısı gibi klinik ve sosyodemografik bilgilerin araştırıldığı form görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

3.5.2. DSM-V Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinisyen İçin (SCID-V-CV)

DSM-V Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-CV), klinisyenin DSM-V'de yer alan tanılar kapsamında değerlendirme yapmasını sağlayan yarı yapılandırılmış bir kılavuzdur. First ve ark. tarafından geliştirilen bu klinik görüşme ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır(118,119). DSM-V tanı kriterlerine göre DEHB ve BB tanıları konulan hastaların tanılarının doğrulaması için kullanılmıştır.

3.5.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton ve ark. tarafından depresyon varlığını ve düzeyini değerlendirilmek amacıyla geliştirilen bu ölçek toplam 17 soru içermektedir ve klinisyen tarafından uygulanmaktadır(120). Toplam puanı 0-51 arasında değişen ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından tamamlanmıştır. (121).

3.5.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve ark. tarafından geliştirilen bu ölçek maninin şiddetini ve değişimini değerlendirmektedir(122). Klinisyen tarafından uygulanan ve 11 maddeden oluşan ölçeğin her bir maddenin puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(123).

3.5.5. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, (Adult ADHD Self-Report Scale/ASRS-v1.1)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından erişkin DEHB tanısına yardımcı olmak için geliştirilen, her bir maddesi 0-4 arası puan alan, toplam 18 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Dokuzar soru içeren iki alt ölçeği ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere DEHB'nin farklı klinik görünümlerini ve toplam puanı ile DEHB semptom şiddetini ölçme imkanı sağlamaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Doğan ve ark. tarafından yapılmıştır(124).

3.5.6. Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (MEQ)

Horne ve Östberg tarafından geliştirilen bu ölçek, kişilerin uyku-uyanıklık rutinleri ve yaşam biçimleri bakımından değerlendirilmesini sağlayan, toplam 19 sorudan oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Toplam puanın 16-41 arasında olması halinde ''akşamcıl'', 42-58 arası ''ara tip'' ve 59-86 arasında değerlendirilmesi halinde ise ''sabahçıl'' olarak sınıflandırılmaktadır. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(125).

3.6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma projesi hakkında katılımcıları verilerinin ne amaçla, hangi koşullarla kullanılacağı konusunda ve çalışma hakkında bilgilendirmek amacıyla hazırlanan katılımcıların beyanını içeren formdur.

3.7. HIF1-alfa Protein Seviyelerinin Ölçümü

Serum numunelerinde HIF1-alfa ölçümü için ticari ELISA (Enzim-Bağlı İmmunosorbent Ölçüm) kiti (HIF1-alfa kit, Katalog No: SRB-T-82631, SunRed) kullanıldı. Serum, plazma ve diğer ilgili doku sıvılarında insan HIF1-alfa düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 1 pg/ml- 300 pg/ml, duyarlılığı 0,946 pg/mL,

çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri <%10, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%12'dir.

Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan HIF1-alfa monoklonal antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara numune öncelikle eklenir ve numune içerisindeki HIF1-alfa kuyucuklardaki antikorlara bağlanır. Ardından eklenen biyotinleşmiş HIF1-alfa antikoru numunedeki HIF1-alfa ile bağlanır. Daha sonra eklenen Streptavidin-HRP, biyotinleşmiş HIF1-alfa antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işleminin ardından antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Kromojen A ve B eklenir, 10 dk 37°C'de karanlıkta inkübe edilir. Numunelerdeki HIF1-alfa konsantrasyonu ile doğru orantılı şekilde mavi renk oluşur. Asidik karakterli stop solüsyonunun eklenmesi ile mavi rengin sarı renge dönüşmesi sağlanır ve 450 nm'de absorbans ölçümü yapılır.

3.8. miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü

3.8.1. Total RNA İzolasyonu

BB, DEHB ve sağlıklı kontrollerden EDTA'lı tüplere alınmış plazma örnekleri 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek plazma örnekleri elde edildi ve -80 C'de izolasyon sürecine kadar bekletildi. İzolasyon için dondurulmuş numunelerin tamamen çözülmesi sağlandı. Çözülen plazmalardan miRNeasy Serum/Plasma Kit (QIAGEN) kullanılarak üretici firmanın prosedürü doğrultusunda total RNA izolasyonu gerçekleştirildi.

3.8.2. cDNA Sentezi

Elde edilmiş miRNA içerikli total RNA üzerinde miRCURY LNA RT Kit (QIAGEN) kullanılarak üretici firmanın prosedürü uygulandı ve cDNA sentezi gerçekleştirildi. NanoDrop kullanılarak cDNA konsantrasyonları ölçüldü. Elde edilen cDNA, protokole uygun şekilde suda seyreltildi ve hemen RT PCR işlemine geçildi.

3.8.3. qRT-PCR aşaması

51 DEHB hasta grubu, 51 BB hasta grubu ve 51sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 153 numunenin miRNA ekspresyon düzeyinin ölçümü için miRCURY LNA SYBR® Green PCR Kit ve miRCURY LNA miRNA PCR Assay (QIAGEN)

kullanıldı. Kit içeriği; 5 µl 2x miRCURY SYBR® Green Master Karışımı, 1 µl yeniden süspanse edilmiş PCR primer karışımı, 3 µl kalıp cDNA ve 1 µl RNaz içermeyen sudan oluşmaktadır.

miRNA ekspresyon düzeylerinin kıyaslamalı ölçümü ve normalizasyonu için kontrol olarak *SNORD38* kullanıldı. miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 Rotor Gene® cihazında 72'lik platform kullanılarak çalışıldı.

Real-time qPCR reaksiyonu; 95°C'de 2 dakika PCR başlangıç aşaması, 95°C'de 10 saniye denatürasyon, 56°C'de 1 dakika bağlanma ve uzamadan oluşan basamaklar halinde 40 döngü boyunca uygulandı. RT-qPCR işlemi sonrasında numunelerin fluoresan ışıma miktarını gösteren C_T (Cycle of threshold) değerleri incelendi. Numunelerin ve kontrollerin PCR eğrileri kaydedilerek analiz edildi.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz için değerlendirildi.

Her bir miRNA için belirlenen Ct (Cycle of threshold) değerleri kullanılarak miRNA ekspresyon değişiklikleri Livak yöntemiyle hesaplandı. Bu yönteme göre; $2^{-\Delta Ct}$(ΔCt= Hedef gen Ct- Referans gen Ct) formülüyle her bir miRNA'nın referans miRNA ile karşılaştırıldığında ortaya çıkan katlı değişim değeri (fold change) elde edilerek ekspresyon düzeyleri hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki katlı değişimler de aynı şekilde $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (ΔΔCt=Hasta grubu ΔCt- Kontrol Grubu ΔCt) yöntemiyle hesaplanarak karşılaştırıldı(126).

Sayısal verilerin dağılımının normalizasyonu Shapiro-Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin ortalama, median, standart sapma, minumum ve maximum değerleri gibi genel tanımlayıcı istatistikleri elde edildi. Gruplar arasındaki kesikli dağılım analizi Ki–kare, Fisher analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin; gruplar arası farklılıklarının analizinde normal dağılım gösteren veriler için ' bağımsız iki grup arasındaki t testi', normal dağılım göstermeyen veriler için 'Mann-Whitney U' testi kullanıldı. İkiden fazla olan bağımsız gruplarda normal dağılım gösteren veriler için Analysis of Variance (ANOVA), normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Farklı olan gruplar için

Post Hoc Tests ve Wilcoxon testi kullanılarak belirlendi. Korelasyon analizi için normal dağılıma uyan verilerde Pearson ve normal dağılıma uymayan ve ordinal verilerde Spearman's rho korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; Mart 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapılarak DSM-V tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulan 51 hasta ve BB tip I tanısı konularak remisyon döneminde olduğu tespit edilen 51 hasta ile hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden benzer 51 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

4.1. Bipolar Bozukluk, DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, toplam öğrenim süresi, medeni durum, sosyoekonomik düzey, yaşadığı yer, çalışma durumu, evlilik ve çocuk sayısı, anne ve baba hayatta olma ve boşanma durumları karşılaştırıldı.

Grupların arasında yaş (p=0,660) ve cinsiyet (p=0,923) yönünden istatistiksel fark saptanmadı. BB tanılı hasta grubunda yaş ortalaması 35,8±12,3 iken; DEHB hasta grubunda 33,8±12,1 ve sağlıklı kontrol grubunda 34,8±11,7 olarak hesaplandı. Tüm gruplarda katılımcıların 22'si kadın, 29'u erkekti.

Gruplar arasında toplam öğrenim süresi (p=0,545) ve öğrenim durumu (p=0,149) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. BB grubunda toplam öğrenim süresi 12,2±3,8 iken; DEHB hasta grubunda 13,1±4,0 ve sağlıklı kontrol grubunda 12,8±3,9 olarak hesaplandı. BB grubunda hastaların 6'sı ilkokul (%11,8), 8'i ilköğretim (15,7), 16'sı lise (%31,4), 17'si yükseköğrenim (%33,3) ve 4'ünün ise yüksek lisans ve üzeri (%7,8) eğitim seviyesinde öğrenim gördükleri belirlendi. DEHB grubunda hastaların 6'sı ilkokul (%11,8), 1'i ilköğretim (%2), 17'si lise (%33,3), 22'si yükseköğrenim (%43,1) ve 5'inin ise yüksek lisans ve üzeri (%9,8) seviyesinde öğrenim gördükleri belirlendi. Kontrol grubunda ise katılımcıların 5'i ilkokul (%9,8), 3'ü ilköğretim (%5,9), 21'i lise (%41,2), 13'ü yükseköğrenim (%25,5) ve 9'unun ise yüksek lisans ve üzeri (%17,6) seviyesinde öğrenim gördükleri belirlendi.

Gruplar; medeni durum (p=0,633), evlilik sayısı (p=0,610), çocuk sayısı (p=0,527), annesinin hayatta olma durumu (p=0,081), babasının hayatta olma durumu (p=0,125) ve anne-babada boşanma öyküsü (p=0,478) bakımından karşılaştırıldığında

istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamıza katılan hastalardan BB grubunda %52,9'unun bekar, %39,2'sinin evli ve %7,8'inin boşanmış; DEHB grubunda hastaların %58,8'inin bekar, %35,3'ünün evli, %5,9'unun ise boşanmış ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan %47,1'inin bekar, %49'unun evli ve %3,9'unun boşanmış olduğu görüldü.

Grupların yaşadığı yer, kiminle yaşadığı, çalışma durumu ve sosyoekonomik düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi.

Gruplar arasında yaşadığı yer bakımında karşılaştırılma yapıldığında; BB tanılı hastaların 12'sinin köyde (%23,5), 9'unun ilçede (%17,6) ve 30'unun il merkezinde (%58,8) yaşadığı; DEHB tanılı hastaların 1'inin köyde (%2), 3'ünün ilçede (%5,9) ve 47'sinin il merkezinde (%92,2) yaşadığı; sağlıklı kontrollerin ise 1'inin köyde (%2), 5'inin ilçede (%9,8) ve 45'inin il merkezinde (%88,2) yaşadığı; bu şekilde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görüldü ($p<0,001$).

Katılımcıların kiminle yaşadıkları dikkate alındığında; BB tanılı hastaların 4'ünün yalnız (%7,8), 47'sinin ailesiyle (%92,2) yaşadığı ve bu grupta yalnız yaşayan katılımcı olmadığı; DEHB tanılı hastaların 7'sinin yalnız (%13,7), 36'sının ailesiyle (%70,6) ve 8'inin arkadaşlarıyla (%15,7) yaşadığı; sağlıklı kontrollerin ise 10'unun yalnız (%19,6), 39'unun ailesiyle (%76,5) ve 2'sinin arkadaşlarıyla (%3,9) yaşadığı; bu şekilde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görüldü ($p<0,05$).

Grupların çalışma durumu karşılaştırıldığında; BB tanılı hastaların 16'sının çalışıyor olduğu (%31,4), 5'inin öğrenci (%9,8), 10'unun ev hanımı (%19,6), 7'sinin emekli (%13,7) ve 13'ünün çalışmadığı (%25,5); DEHB tanılı hastaların 24'ünün çalışıyor olduğu (%47,1), 20'sinin öğrenci (%39,2), 4'ünün ev hanımı (%7,8), 3'ünün çalışmadığı (%5,9) ve hiçbir hastanın emekli olmadığı (%0); sağlıklı kontrollerin ise 34'ünün çalışıyor olduğu (%66,7), 6'sının öğrenci (%11,8), 6'sının ev hanımı (%11,8), 2'sinin emekli (%3,9) ve 3'ünün ise çalışmadığı (%5,9); böylece gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

Gruplar sosyoekonomik düzeylerine göre karşılaştırıldığında; BB grubunda 30 hastanın düşük gelir düzeyine sahip olduğu (%60), 13 hastanın orta gelir düzeyinde olduğu (%26) ve 7 hastanın yüksek gelir seviyesine sahip olduğu (%14); DEHB

grubunda 18 hastanın düşük gelir düzeyine sahip olduğu (%35,3), 17 hastanın orta gelir düzeyinde olduğu (%33,3) ve 16 hastanın yüksek gelir seviyesine sahip olduğu (%31,4); kontrol grubunda 14 hastanın düşük gelir düzeyine sahip olduğu (%27,5), 19 hastanın orta gelir düzeyinde olduğu (%37,3) ve 18 hastanın yüksek gelir seviyesinde olduğu (%35,3); gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü (p=0,01). BB, DEHB ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların sosyodemografik verilerine göre karşılaştırılması

Değişken	BB Grubu	DEHB Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Yaş	35,8±12,3 33(18-65)	33,8±12,1 31(18-63)	34,8±11,7 34(18-65)	0,660
Cinsiyet				
Erkek	29(%56,9)	29(%56,9)	29(%56,9)	1
Kadın	22(%43,1)	22(%43,1)	22(%43,1)	
Medeni Durum				
Bekar	27(%52,9)	30(%58,8)	24(%47,1)	0,633
Evli	20(%39,2)	18(%35,3)	25(%49,0)	
Boşanmış, Eşi Ölmüş	4(%7,8)	3(%5,9)	2(%3,9)	
Evlilik Sayısı	,5±,5 ,0(,0-1,0)	5±,5 ,0(,0-2,0)	5±,5 ,0(,0-2,0)	0,610
Çocuk Sayısı	1,1±1,5 ,0(,0-5,0)	,8±1,3 ,0(,0-4,0)	1,1±1,5 ,0(,0-8,0)	0,527
Yaşadığı Yer				
Köy	12(%23,5)	1(%2)	1(%2)	<0,001*
İlçe	9(%17,6)	3(%5,9)	5(%9,8)	
İl Merkezi	30(%58,8)	47(%92,2)	45(%88,2)	
Öğrenim Durumu				
İlkokul	6(%11,8)	6(%11,8)	5(%9,8)	
İlköğretim	8(%15,7)	1(%2)	3(%5,9)	0,149
Lise	16(%31,4)	17(%33,3)	21(%41,2)	
Yüksek Öğrenim	17(%33,3)	22(%43,1)	13(%25,5)	
Yüksek Lisans ve Üzeri	4(%7,8)	5(%9,8)	9(%17,6)	
Toplam Öğrenim Sayısı	12,2±3,8 12(5-18)	13,1±4 14(5-21)	12,8±3,9 12(3-19)	0,545
Çalışma Durumu				
Çalışıyor	16(%31,4)	24(%47,1)	34(%66,7)	
Öğrenci	5(%9,8)	20(%39,2)	6(%11,8)	
Ev Hanımı	10(%19,6)	4(%7,8)	6(%11,8)	<0,001*
Emekli	7(%13,7)	0(%0)	2(%3,9)	
Çalışmıyor	13(%25,5)	3(%5,9)	3(%5,9)	
Sosyoekonomik Düzey				
Düşük(<3000)	30(%60)	18(%35,3)	14(%27,5)	0,010*
Orta(3000-5000)	13(%26)	17(%33,3)	19(%37,3)	
Yüksek(>5000)	7(%14)	16(%31,4)	18(%35,3)	

Tablo 1. (Devamı)

Kiminle yaşıyor? Yalnız Ailesiyle Arkadaşlarıyla				
Annesi Hayatta Mı?				
Evet	39(%76,5)	47(%92,2)	42(%82,4)	0,081
Hayır	12(%23,5)	4(%7,8)	9(%17,6)	
Babası Hayatta Mı?				
Evet	37(%72,5)	40/%78,4)	45(%88,2)	0,125
Hayır	14(%27,5)	11(%21,6)	6(%11,8)	
Anne-Babada Boşanma Öyküsü				
Evet	48(%94,1)	46(%90,2)	49(%96,1)	0,478
Hayır	3(%5,9)	5(%9,8)	2(%3,9)	

Değerler ortalama ± standart sapma median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi. *=p<0,05

BB hasta grubunun klinik verileri incelendiğinde; hastalığın başlangıç yaşı 22,1±7,3 (11-49), teşhis konulma yaşı 23,5±7,5 (11-50), tedavi başlaması ile ilk epizot arasındaki süre 17,8±30,4 ay (0-144), toplam hastalık süresi 162,2±133,6 ay (6-492), remisyon süresi 40,4±62,6 ay (2-280), ilk hastaneye yatış yaşı 23,9±7,8 (15-50), ilk depresif atak yaşı 24,3±8,5 (15-48), ilk manik atak yaşı 23,5±7,6 (11-50), ilk karma özellikli atak yaşı 22,4±4,1 (16-30), toplam depresif atak sayısı 1,1±1,6 (0-9), toplam manik atak sayısı 2,9±2,9 (1-17), toplam hipomanik atak sayısı 2,2±2,7 (0-10), toplam karma özellikli atak sayısı 0,4±1,1 (0-5) ve toplam atak sayısı 6,2±5,4 (1-27) olarak saptandı. BB grubundaki hastaların 45'inin (%88,2) hastaneye yatış öyküsünün olduğu, hastaların 17'sinde (%33,3) ilk hastalık döneminin depresyon, 26'sının (%51) mani, 8'inin (%15,7) hipomani dönemi olduğu; 3 hastanın (%5,9) hızlı döngülülük öyküsüne sahip olduğu, hastaların 11'inde intihar girişim öyküsü (%21,6), 7'sinde ise (%13,7) kendine zarar verme davranışı öyküsü bulunduğu, 34 hastanın (%66,7) hastalık dönemlerinde psikotik özellikler gösterdiği, 5 hastanın (%9,8) herhangi bir hastalık döneminde EKT alarak tedavi edildiği değerlendirildi. BB grubundaki katılımcıların 30'unda (%58,8) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunduğu, 49 hastanın (%96,1) tedavi amaçlı ilaç kullanımının olup bunlar arasından 13 hasta (%25,5) tek ilaç kullanırken; 36 hastanın (%70,6) iki veya daha fazla ilaç aldığı, hastaların 18'inin (%64,7) lityum, 21'inin (%41,2) valproat, 19'unun (%37,3) ketiapin, 16'sının (%31,4) aripiprazol kullandığı; %24 katılımcının (%47,1) sigara kullandığı ve ortalama sigara kullanımının 5,8±10,5 (0-60) paket/yıl olduğu tespit edildi. Elde edilen veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

DEHB hasta grubunun klinik verileri incelendiğinde; hastaların 18'inin (%35,3) dikkat eksikliği baskın tipte, 8'inin aşırı hareketlilik ve dürtüsellik baskın tipte, 25'inin (%49) bileşik tipte olduğu belirlendi. Hastalığın teşhis konulma yaşı 31,7±12,9 (12-63) olarak tespit edilirken; hastaların 29'unda (%56,9) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu, 19 hastanın (%37,3) sigara kullanımı olduğu, 45 hastanın (%88,2) alkol kullanımı olduğu, 5 hastanın (%9,8) intihar girişim öyküsü olup 12 hastanın (%23,5) kendine zarar verme öyküsü olduğu ve tanı konulan hastaların 24'ünün (%47,1) herhangi bir tedavi almadığı, 27'sinin (%52,9) ise DEHB tedavisi aldığı; tedavi alan hastaların 12'si (%23,5) kısa etkili, 15'i (%29,4) uzun etkili metilfenidat kullanırken 1'inin (%2) atomoksetin kullandığı saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. BB ve DEHB Gruplarının klinik verileri

Değişken	BB Grubu	DEHB Grubu
Hastalığın başlangıç yaşı	21,6±7,2 20(1-40)	-
Teşhis konulma yaşı	23,5±7,2 21(11-50)	31,7±12,9 29(12-63)
Tedavinin başlaması ile ilk epizod arasındaki süre (ay)	17,8±30,4 6(0-144)	-
Toplam hastalık süresi (ay)	162,2±133,6 120(6-492)	-
Hastaneye yatış öyküsü **Yok** **Var**	 6(%11,8) 45(%88,2)	 - -
Dikkat Eksikliği baskın tip	-	18(%35,3)
Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	-	8(%15,7)
Bileşik tip	-	25(%49)
İlk yatiş yaşı	23,9±7,8 21(15-50)	-
Hastaneye yatış sayısı	2,9±3,4 2(0-19)	-
Remisyon süresi (ay)	40,4±52,9 12(2-280)	-
Toplam depresyon atak sayısı	1,1±1,6 1(0-9)	-
İlk depresif atak yaşı	24,3±8,5 20(15-48)	-
Toplam manik atak sayısı	2,9±2,9 2(1-17)	-
İlk mani dönemi yaşı	23,5±7,6 21(11-50)	-
Toplam hipomani atak sayısı	2,2±2,7 1(0-10)	-
İlk hipomani dönemi yaşı	23±8,1 21(15-50)	-
Toplam karma özellik gösteren atak sayısı	0,4±1,1 0(0-5)	-

Tablo 2. (Devamı)

İlk karma özellik gösteren atak yaşı		
Toplam atak sayısı	6,2±5,4 4(1-27)	-
Hastalığın ilk atağı		
Depresyon	17(%33,3)	-
Manik	26(%51)	-
Hipomanik	8(%15,7)	-
Hızlı döngülülük hikayesi		
Var	3(%5,9)	-
Yok	48(%94,1)	-
İntihar girişimi var mı?		
Var	11(%21,6)	5(%9,8)
Yok	40(%78,4)	46(%90,2)
İntihar girişimi sayısı	0,2±0,5 0(0-2)	0,2±0,6 0(0-3)
Hayatı boyunca kendisine zarar verme öyküsü		
Hayır	44(%86,3)	39(%76,5)
Evet	7(%13,7)	12(%23,5)
Herhangi bir atağında psikotik belirtisi olmuş mu?		
Hayır	17(%33,3)	-
Evet	34(66,7)	-
EKT almış mı?		
Hayır	46(%90,2)	-
Evet	5(%9,8)	-
EKT almışsa sayısı	0,1±0,4 0(0-2)	-
Ailede psikiyatrik hastalık var mı?		
Yok	30(%58,8)	22(%43,1)
Var	21(%41,2)	29(%56,9)
Kullandığı ilaç sayısı		
0	2(%3,9)	24(%47,1)
1	13(%25,5)	25(%49)
2	17(%33,3)	2(%3,9)
3	16(%31,4)	
4	2(%3,9)	
5	1(%2)	
Sigara kullanım durumu		
Var	24(%47,1)	32(%62,7)
Yok	27(%52,9)	19(%37,3)
Sigara kullanım miktarı	5,8±10,5 0(0-60)	3,7±6,8 0(0-30)
Alkol Kullanım durumu		
Var	?	45(%88,2)
Yok	?	6(%11,8)

Değerler ortalama ± standart sapma median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.

4.2. Grupların Ölçek Puanlarının Klinik Özelliklerle Beraber Değerlendirilmesi

BB, DEHB ve sağlıklı kontrol grubu Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) skoru, Erişkin DEHB Kendi Bildirim ölçeği (ASRS) dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik puanı ile toplam puanı ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği (MEQ) toplam puanlarına göre karşılaştırıldığında tüm parametreler arasında istatistiksel fark saptandı (Tablo 3). Buna göre; BB grubunun YMDÖ puanları, sağlıklı kontrol grubu ve DEHB grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). HDDÖ puanlarına bakıldığında ise; BB grubunda sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede artış olduğu belirlendi ($p<0,05$). BB ve DEHB hasta grupları arasında ise; HDDÖ ortalama puanları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ASRS dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik alt puanları ve toplam puanları; DEHB grubunda BB ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$). Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği değerlendirildiğinde ise; DEHB grubu ortalama puanlarının (43,7±14,2), BB (53,3±11,6) ve sağlıklı kontrollere (55,3±10,3) göre anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). BB ve kontrol grubu arasında Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği ortalama puanları arasında istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkmadı.

Tablo 3. Grupların YMDÖ, HDDÖ, ASRS ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği puanlarına göre karşılaştırılması

Değişken	BB Grubu	DEHB Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
YMDÖ	2,3±2,1 2(0-6)	1,3±1,7 0(0-5)	0,5±1,1 0(0-4)	$p<0,05^{a,b*}$ (p<0,001)
HDDÖ	2±1,8 2(0-5)	1,6±1,7 1(0-5)	0,8±1,2 0(0-4)	$p<0,05^{b*}$ (p=0,002)
ASRS **Dikkat Eksikliği puanı**	4,8±4,3 4(0-16)	23,6±5,4 23(12-35)	5,7±4,1 5(0-15)	$p<0,05^{a,c*}$ (p<0,001)
ASRS **Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı**	4,4±4,8 2(0-15)	22,1±7,6 23(7-35)	5,6±4,7 4(0-16)	$p<0,05^{a,c*}$ (p<0,001)
ASRS **toplam puanı**	9,1±8,8 6(0-29)	45,7±10,9 45(19-68)	11,3±8,1 9(0-28)	$p<0,05^{a,c*}$ (p<0,001)
Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanı	53,3±11,6 55(22-73)	43,7±14,2 46(19-73)	55,3±10,3 58(30-74)	$p<0,05^{a,c*}$ (p<0,001)

a: *BB Grubu ve DEHB Grubu arasındaki fark*
b: *BB Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*
c*: DEHB Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*
*=p<0,05

BB grubunda hastalığın başlangıç yaşı, tanı konulma yaşı, tedavinin başlaması ile ilk hastalık dönemi arasındaki süre, hastaneye yatış sayısı, remisyon süresi, depresyon atak sayısı, mani atak sayısı ve ilaç kullanım durumu ile YMDÖ, HDDÖ puanları arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. Hastalığın başlangıç yaşı ile YMDÖ skorları arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı. BB'da sigara içme durumu, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilgili veriler arasında ise istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. BB grubunda klinik verilerin YMDÖ, HDDÖ puanlarıyla lişkisi

BB Grubu		YMDÖ	HDDÖ
Başlangıç yaşı	r	-,300*	0,144
	p	0,032	0,312
Tanı yaşı	r	-0,24	0,238
	p	0,09	0,093
Tedavisiz süre (ay)	r	-0,083	0,088
	p	0,564	0,538
Hastaneye yatış sayısı	r	0,05	0,098
	p	0,727	0,492
Remisyon süresi (ay)	r	-0,039	0,183
	p	0,787	0,198
Depresif atak sayısı	r	-0,171	0,175
	p	0,231	0,22
Manik atak sayısı	r	0,01	0,044
	p	0,945	0,762
Toplam atak sayısı	r	0,067	-0,012
	p	0,639	0,931
İlaç kullanımı	r	-0,207	0,023
	p	0,144	0,875

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

DEHB grubunda tanı konulma yaşı ve ilaç kullanım durumu ile ASRS dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik ve toplam puanları arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. DEHB grubunda sigara içme durumu ile ASRS dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik ve toplam puanları arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. DEHB grubunda klinik verilerin ASRS puanlarıyla ilişkisi

		Tanı konulma yaşı	İlaç kullanım durumu
ASRS Dikkat Eksikliği	r	-0,064	0,025
	p	0,656	0,862
ASRS Aşırı Hareketlilik/Dürtüsellik	r	0,014	-0,23
	p	0,924	0,105
ASRS toplam puanı	r	-0,038	-0,147
	p	0,791	0,302
	Sigara içme durumu		**Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü**
ASRS Dikkat Eksikliği puanı	p>0,05 (p=0,997)		p>0,05 (p=0,476)
ASRS Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı	p>0,05 (p=0,385)		p>0,05 (p=0,396)
ASRS toplam puanı	p>0,05 (p=0,563)		p>0,05 (p=0,353)

DEHB alt tiplerine göre oluşturulan yeni gruplarda yaş, cinsiyet, ilaç kullanım durumu, YMDÖ, HDDÖ, Sabahçıl-Akşamcıl puanları karşılaştırıldığında; DEHB alt tipleri ile yaş, cinsiyet, ilaç kullanım durumu arasında anlamlı farklılık saptanmazken; YMDÖ, HDDÖ ve Sabahçıl-Akşamcıl puanı arasında istatistiksel fark saptandı. Buna göre; dikkat eksikliği grubunda aşırı hareketlilik/dürtüsellik ve bileşik tip gruplarına kıyasla YMDÖ puanları anlamlı düzeyde yüksekti. Bileşik tip grubunun HDDÖ puanları dikkat eksikliği grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekken; Sabahçıl-Akşamcıl puanları anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. DEHB Alt Tiplere Göre Klinik Veriler ve Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

		Mean	SD	Median	Min	Max	Kişi sayısı	Yüzde %	p değeri
Yaş	Dikkat Eksikliği baskın tip	34,8	12,5	36,5	18	57			p>0,05 (p=0,179)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	39,6	11,2	39,5	26	54			
	Bileşik tip	31,3	11,8	27	18	63			
YMDÖ	Dikkat Eksikliği baskın tip	0,6	1,5	0	0	5			p<0,05[a,b*] (p=0,047)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	1,9	2	1,5	0	5			
	Bileşik tip	1,6	1,7	1	0	5			
HDDÖ	Dikkat Eksikliği baskın tip	0,8	1,4	0	0	4			p<0,05[b*] (p=0,004)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	1	1,2	0,5	0	3			
	Bileşik tip	2,4	1,7	2	0	5			

Tablo 6. (Devamı)

Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanı	**Dikkat Eksikliği baskın tip**		**51,1**	**13,9**	**50,5**	**23**	**73**		**p<0,05[b*] (p=0,017)**
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip		41,1	12,8	44,5	22	60		
	Bileşik tip		39,3	13,2	39	19	70		
Cinsiyet	Dikkat Eksikliği baskın tip	Erkek						8	44,40%
		Kadın						10	55,60%
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	Erkek						6	75,00%
		Kadın						2	25,00%
	Bileşik tip	Erkek						15	60,00%
		Kadın						10	40,00%
İlaç kullanım durumu	Dikkat Eksikliği baskın tip	Yok						8	44,40%
		Var						10	55,50%
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	Yok						6	75,00%
		Var						2	25,00%
	Bileşik tip	Yok						10	40,00%
		Var						15	60,00%

Cinsiyet	Dikkat Eksikliği baskın tip	Erkek						8	44,40%	p>0,05 (p=0,307)
		Kadın						10	55,60%	
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	Erkek						6	75,00%	
		Kadın						2	25,00%	
	Bileşik tip	Erkek						15	60,00%	
		Kadın						10	40,00%	
İlaç kullanım durumu	Dikkat Eksikliği baskın tip	Yok						8	44,40%	p>0,05 (p=0,207)
		Var						10	55,50%	
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	Yok						6	75,00%	
		Var						2	25,00%	
	Bileşik tip	Yok						10	40,00%	
		Var						15	60,00%	

a: Dikkat Eksikliği baskın tip ve Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip arasındaki fark
b: Dikkat Eksikliği baskın tip ve Bileşik tip arasındaki fark
c: Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip ve Bileşik tip arasındaki fark

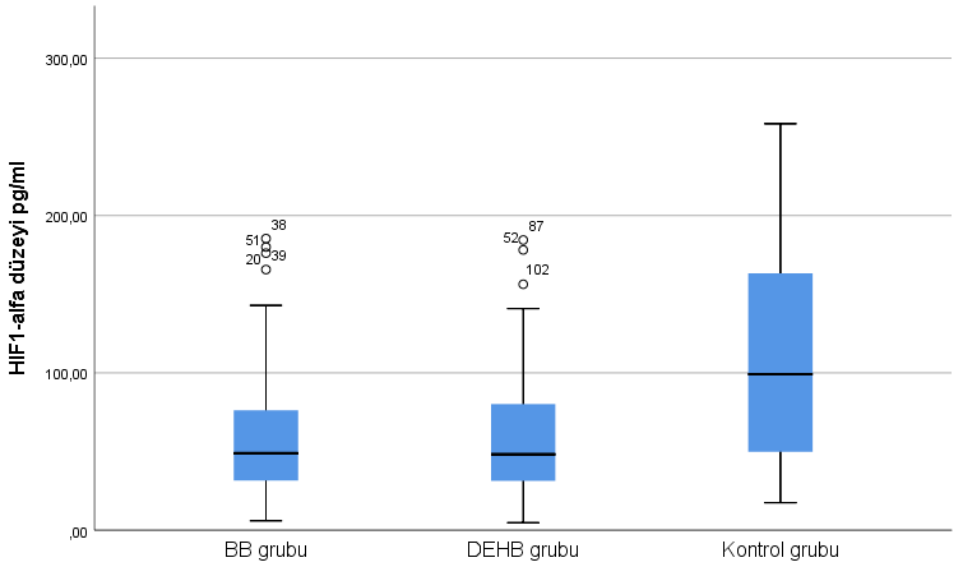
4.3. Bipolar Bozukluk, DEHB ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan BB ve DEHB gruplarıyla kontrol grubu HIF1-alfa düzeyleri arasında ayrı ayrı anlamlı istatistiksel fark saptandı (Tablo 7). HIF1-alfa düzeyleri BB grubunda 64,67±47,51 pg/ml, DEHB grubunda 60,52±41,36 pg/ml olarak tespit edilirken; sağlıklı kontrol grubunda ise 110,78±66,71 pg/ml olarak saptandı. Buna göre; BB grubu ve DEHB grubu HIF1-alfa düzeylerinin kontrol grubundaki düzeylere göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (p<0,05). Grupların HIF-1alfa verilerinin box-plot grafikleri Şekil 6'da gösterildi.

Tablo 7. Grupların HIF-1alfa ve miRNA verilerine göre karşılaştırılması

Değişken	**BB**	**DEHB**	**Kontrol**	**P**
HIF1-alfa	64,67±47,51	60,52±41,36	110,78±66,71	p<0,05[b,c*]
düzeyi pg/ml	48,92(5,94-185,36)	48,17(4,73-184,43)	99,13(17,45-258,32)	(p<0,001)

*=p<0,05
a: *BB Grubu ve DEHB Grubu arasındaki fark*
b: *BB Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*
c*: DEHB Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*



Şekil 6. Grupların HIF-1alfa değerleri box-plot grafiği

Hasta ve kontrol gruplarının miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429 ve miRNA-433 kat değişimi değerleri açısından karşılaştırılması sonucunda; DEHB grubunda kontrol grubuna göre 2.77 kat, miRNA-18a'nın ise 2.83 kat arttığı; BB grubunda kontrol grubuna göre miRNA-433'ün 2,73 kat, miRNA-155'in 4,65 kat, miRNA-429'un 5,19 kat, miRNA-18a'nın 5,97 kat ve miRNA-210'un 2,26 kat arttığı tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. DEHB ve BB Gupların Kontrol Grubuyla Karşılaştırıldığında Fold Change Değerleri

	Fold Change (Kat Değişimi)	
miRNA	**DEHB**	**BB**
miR-433	1.11	**2.73**
miR-155	**2.77**	**4.65**
miR-429	1.62	**5.19**
miR-18a	**2.83**	**5.97**
miR-210	1.18	**2.26**

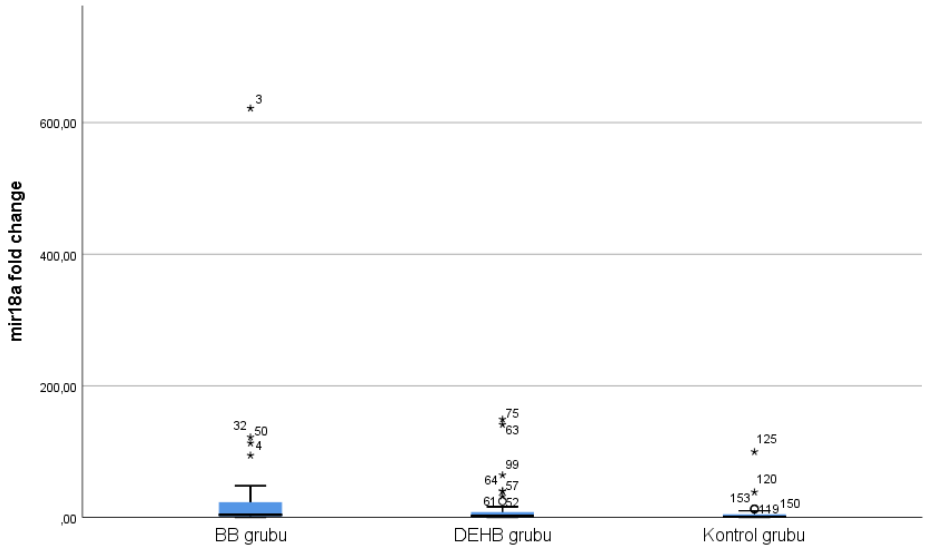
Çalışmaya alınan grupların miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429 ve miRNA-433 ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı. miRNA-155'in BB grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında; miRNA-18a (BB grubu için 3,97; kontrol grubu için 0,98), miRNA-155 (BB grubu için 0,42; kontrol grubu için 0,08), miRNA-429 (BB grubu için 0,03; kontrol grubu için 0,01) ve miRNA-433 (BB grubu için 1,91; kontrol grubu için 1,09) değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı. BB ile DEHB hastalarının miRNA ekspresyon değerleri karşılaştırıldığında ise; miRNA-429 (BB

grubu için 0,03; DEHB grubu için 0,01) ve miRNA-433'ün (BB grubu için 1,91; DEHB grubu için 0,85) BB'da DEHB'dekine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek seyrettiği tespit edildi. miRNA-210 dğerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9). Grupların miRNA verilerinin box-plot grafikleri Şekil 7-11'de gösterildi.

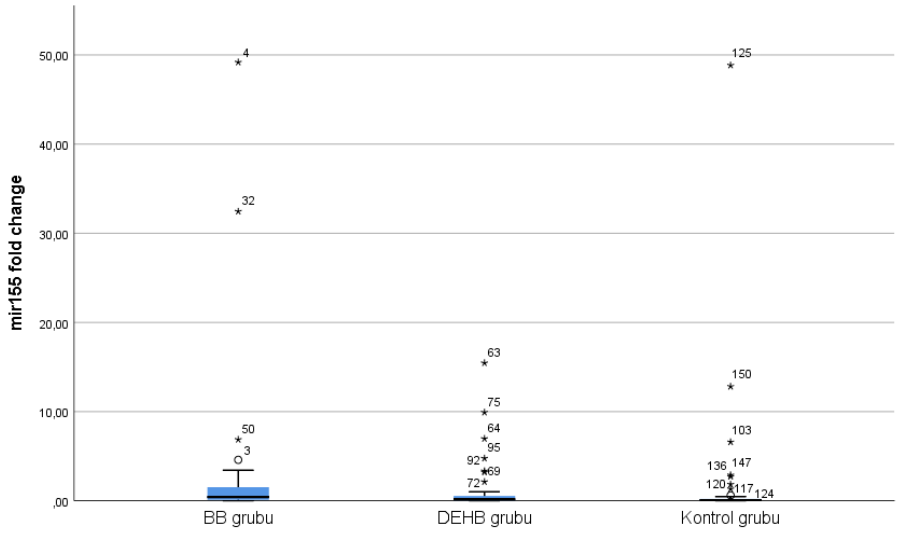
Tablo 9. Grupların HIF-1alfa ve miRNA verilerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	BB Grubu	DEHB Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
miRNA_18a düzeyi	27,86±89,01 3,97(0,09-621,67)	12,39±29,85 2,07(0-149,09)	5,29±14,87 0,98(0,01-99,73)	p<0,05[b,c*] (p=0,001)
miRNA_155 düzeyi	2,52±8,1 0,42(0-49,18)	1,11±2,75 0,16(0-15,45)	1,6±7,05 0,08(0-48,84)	p<0,05[b*] (p=0,001)
miRNA_210 düzeyi	46,33±214,89 1,44(0,01-1351,18)	2,56±3,61 0,62(0-16,11)	39,64±242,72 0,58(0,02-1734,13)	p>0,05 (p=0,123)
miRNA_429 düzeyi	3763,71±2687,33 0,03(0-191900,6)	5,7±32,96 0,01(0-229,13)	0,23±0,83 0,01(0-4,66)	p<0,05[a,b*] (p=0,004)
miRNA_433 düzeyi	6,61±12,41 1,91(0,06-64,45)	1,6±2,34 0,85(0-12,64)	9,71±46,91 1,09(0,01-333,14)	p<0,05[a,b*] (p<0,001)

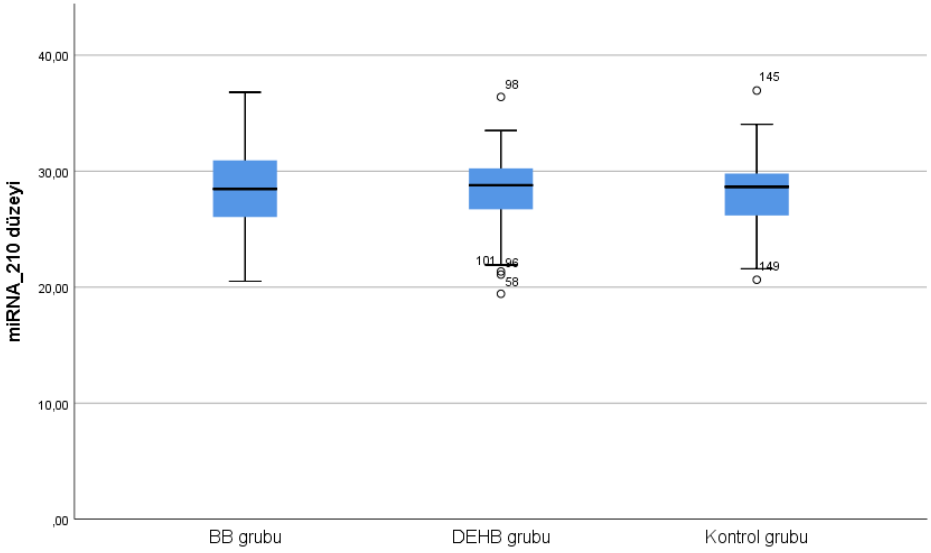
*=p<0,05
a: *BB Grubu ve DEHB Grubu arasındaki fark*
b: *BB Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*
c*: DEHB Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*



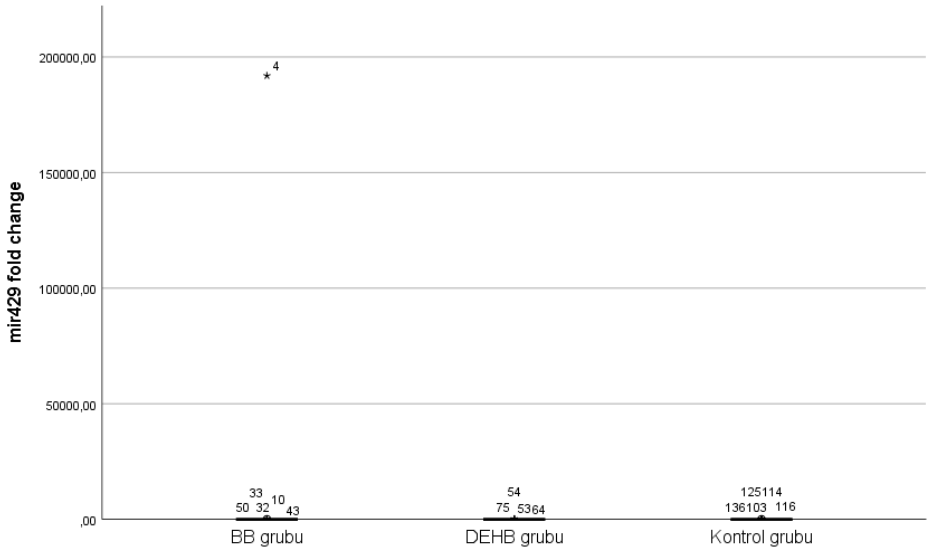
Şekil 7. Grupların miRNA 18a Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği



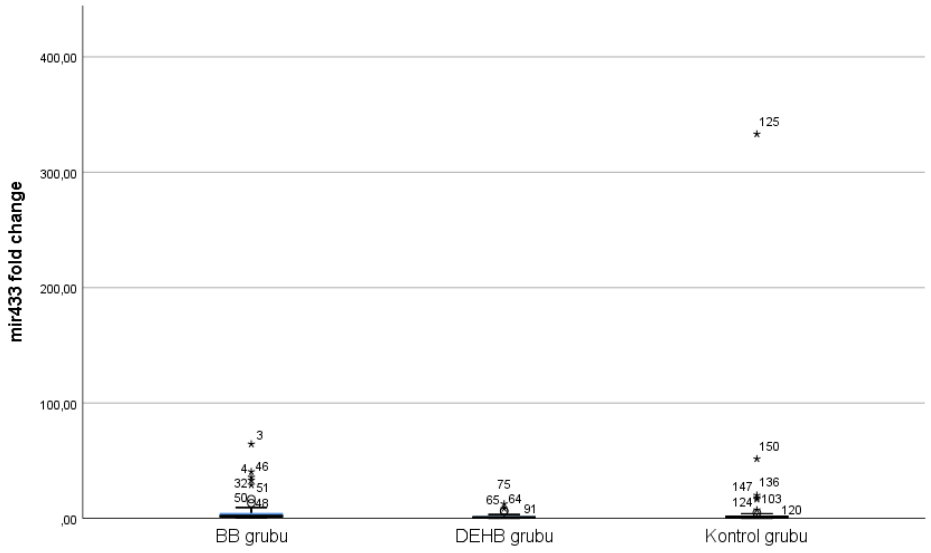
Şekil 8. Grupların miRNA-155 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği



Şekil 9. Grupların miRNA-210 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği



Şekil 10. Grupların miRNA-429 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği



Şekil 11. Grupların miRNA-433 Ekspresyon Düzeyleri Box-Plot Grafiği

BB, DEHB, kontrol gruplarında birlikte ve her bir grup içerisinde ayrı ayrı olmak üzere HIF1-alfa ve miRNA parametreleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. BB grubunda HIF1-alfa ve miRNA-429 ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptanırken; diğer

veriler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 10-13). HIF1-alfa düzeyi ile miRNA 429 ekspresyon düzeyi Scatter/Dot grafiği Şekil 12'de gösterildi.

Tablo 10. Tüm gruplarda HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi

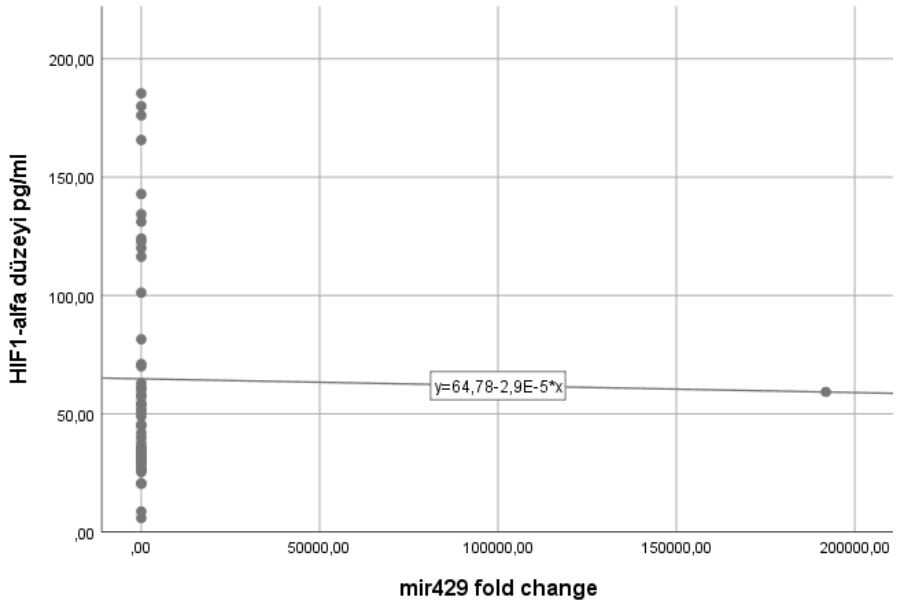
(n=152)		HIF1-alfa düzeyi pg/ml
miRNA_18a düzeyi	r	-0,146
	p	0,073
miRNA_155 düzeyi	r	-0,143
	p	0,079
miRNA_210 düzeyi	r	-0,031
	p	0,707
miRNA_429 düzeyi	r	-0,144
	p	0,076
miRNA_433 düzeyi	r	-0,041
	p	0,615

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Tablo 11. BB grubunun HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi

BB grubu (n=51)		**HIF1-alfa düzeyi pg/ml**
miRNA_18a düzeyi	r	-0,003
	p	0,982
miRNA_155 düzeyi	r	-0,009
	p	0,949
miRNA_210 düzeyi	r	0,061
	p	0,67
miRNA_429 düzeyi	r	-,304*
	p	0,03
miRNA_433 düzeyi	r	-0,051
	p	0,722

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı



Şekil 12. HIF1-alfa Protein Düzeyi ile miRNA 429 Ekspresyon Düzeyi Scatter/Dot Grafiği

Tablo 12. DEHB grubunun HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi

DEHB grubu (n=50)		**HIF1-alfa düzeyi pg/ml**
miRNA_18a düzeyi	r	0,086
	p	0,554
miRNA_155 düzeyi	r	-0,067
	p	0,645
miRNA_210 düzeyi	r	0,094
	p	0,517
miRNA_429 düzeyi	r	0,048
	p	0,74
miRNA_433 düzeyi	r	0,234
	p	0,102

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Tablo 13. Kontrol grubunun HIF-1alfa ve miRNA verilerinin Spearman's rho korelasyon analizi

Kontrol grubu (n=51)		**HIF1-alfa düzeyi pg/ml**
miRNA_18a düzeyi	r	-0,24
	p	0,089
miRNA_155 düzeyi	r	-0,103
	p	0,471
miRNA_210 düzeyi	r	-0,006
	p	0,964
miRNA_429 düzeyi	r	-0,125
	p	0,382
miRNA_433 düzeyi	r	-0,161
	p	0,258

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

DEHB grubu, ilaç kullanımı durumuna göre 2 ayrı gruba ayrılarak değerlendirildi ve BB, DEHB-ilaç negatif (n=24), DEHB-ilaç pozitif (n=27) ve Kontrol grupları olmak üzere 4 grupta HIF1-alfa ve miRNA ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel analiz yapıldı. Buna göre; hem DEHB-ilaç pozitif (56,21±35,18) hem de DEHB-ilaç negatif (65,19±47,49) gruplarda HIF1-alfa protein düzeyleri, kontrol grubuna (110,78±66,71) göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. BB grubunda daha önce de saptadığımız şekilde HIF1-alfa düzeyleri kontrol grubu düzeyleriyle kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük olarak tespit edildi. DEHB-ilaç pozitif ve ilaç negatif grupları arasında HIF1-alfa düzeyleri açısından istatistiki anlamlı farklılık yoktu. Ek olarak BB ve her iki DEHB grubu arasında da ayrı ayrı istatistiksel fark tespit edilmedi (Tablo 14).

Tablo 14. DEHB ilaç kullanım durumuna göre oluşturulan gruplarda HIF1-alfa Düzeyleri

Değişken		**BB**	**DEHB İlaç Pozitif**	**DEHB İlaç Negatif**	**Kontrol**	**P**
HIF1-alfa	Ort.±SS	64,67±47,51	56,21±35,18	65,19±47,49	110,78±66,71	$p<0,05^{b,c,d*}$
Protein Düzeyi	Medyan	48,92	48,31	48,17	99,13	(p<0,001)
	Min-Max	(5,94-185,36)	(4,73-156,31)	(20,79±184,43)	(17,45-258,32)	

*=p<0,05
a: *BB Grubu ve DEHB Grubu arasındaki fark*
b: *BB Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*
c*: DEHB-İlaç Pozitif Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark*
d: DEHB-İlaç Negatif Grubu ve Kontrol grubu arasındaki fark
e: DEHB-İlaç Pozitif ve DEHB-İlaç Negatif grupları arasındaki fark

4.4. HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Ölçek Puanları ve Klinik Özelliklerle İlişkisi

BB grubunda HIF1-alfa ve miRNA parametreleri ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) skoru, Erişkin DEHB Kendi Bildirim ölçeği (ASRS) dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik puanı ile toplam puanı ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği (MEQ) toplam puanları arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho ve Pearson korelasyon testleri ile araştırıldı. Ölçek puanlarıyla HIF1-alfa ve miRNA düzeyleri arasında anlamlı istatistiki fark belirlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. BB grubunda HIF1-alfa ve miRNA düzeyleriyle ölçek puanlarının korelasyon analizi

BB Grubu		**HIF1-alfa düzeyi pg/ml**	**miRNA 18a**	**miRNA 155**	**miRNA 210**	**miRNA 429**	**miRNA 433**
YMDÖ	r	0,068	0,059	0,133	-0,004	-0,114	-0,122
	p	0,635	0,683	0,351	0,976	0,427	0,392
HDDÖ	r	-0,236	0,213	0,228	0,107	0,091	0,223
	p	0,095	0,134	0,108	0,457	0,523	0,115
ASRS Dikkat Eksikliği puanı	r	-0,008	0,157	0,01	0,109	0,058	-0,044
	p	0,953	0,272	0,947	0,448	0,687	0,758
ASRS Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı	r	0,033	0,08	-0,024	0,061	-0,077	-0,11
	p	0,816	0,577	0,865	0,671	0,594	0,441
ASRS toplam puanı	r	0,025	0,133	-0,004	0,108	-0,002	-0,063
	p	0,862	0,351	0,979	0,449	0,987	0,659
Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanı	r	-0,104	-0,204	-0,078	-0,198	-0,147	-0,003
	p	0,466	0,151	0,585	0,163	0,305	0,982

rS: Spearman's rho korelasyon testi
r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

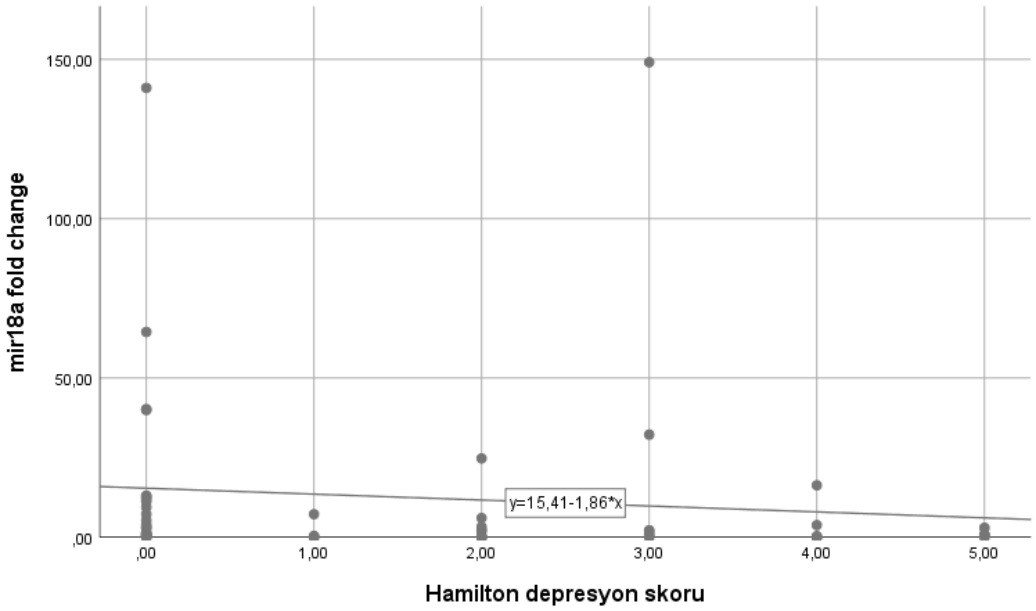
DEHB grubunda HIF1-alfa ve miRNA parametreleri ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) skoru, Erişkin DEHB Kendi Bildirim ölçeği (ASRS) dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik puanı ile toplam puanı ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği (MEQ) toplam puanları arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho testi ile araştırıldı.

HDDÖ puanı ile miRNA-18a ekspresyon düzeyi arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı (Tablo 16). HDDÖ puanı ile miRNA-18a ekspresyon düzeyi Scatter/Dot grafiği Şekil 13'de gösterildi.

Tablo 16. DEHB Grubunda HIF1-alfa ve miRNA Düzeyleriyle Ölçek Puanlarının Korelasyon Analizi

DEHB grubu		**HIF1-alfa düzeyi pg/ml**	**miRNA 18a**	**miRNA 155**	**miRNA 210**	**miRNA 429**	**miRNA 433**
YMDÖ	r	0,096	-0,061	-0,024	-0,041	-0,01	0,129
	p	0,506	0,67	0,866	0,777	0,947	0,367
HDDÖ	r	-0,113	-,287*	-0,184	-0,271	-0,104	-0,176
	p	0,436	0,041	0,197	0,054	0,467	0,218
ASRS Dikkat Eksikliği puanı	r	0,228	-0,117	-0,046	-0,022	0,004	0,07
	p	0,111	0,415	0,751	0,88	0,976	0,625
ASRS Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı	r	0,102	-0,006	-0,059	0,032	-0,044	0,122
	p	0,479	0,966	0,681	0,823	0,757	0,393
ASRS toplam puanı	r	0,166	-0,022	-0,03	0,019	-0,017	0,137
	p	0,251	0,881	0,835	0,895	0,907	0,336
Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanı	r	-0,085	0,056	-0,02	-0,013	-0,043	-0,132
	p	0,555	0,694	0,888	0,927	0,767	0,355

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı



Şekil 13. DEHB Grubunun HDDÖ Puanı ile miRNA 18a Ekspresyon Düzeyleri Scatter/Dot Grafiği

DEHB alt tiplerine göre oluşturulan yeni gruplarda HIF1-alfa ve miRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. DEHB Alt Tiplere Göre HIF1-alfa ve miRNA Düzeyleri

		Mean	SD	Median	Min	Max	p değeri
HIF1-alfa düzeyi pg/ml	Dikkat Eksikliği baskın tip	60,23	37,68	45,67	16,43	140,81	p>0,05 (p=0,985)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	77,39	67,74	49,01	20,79	184,43	
	Bileşik tip	55,32	32,93	48,36	4,73	156,31	
miRNA-18a düzeyi	Dikkat Eksikliği baskın tip	24,27	47,08	1,97	0	149,09	p>0,05 (p=0,889)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	6,89	13,63	1,01	0,03	39,95	
	Bileşik tip	5,59	8,25	2,16	0	32,22	
miRNA-155 düzeyi	Dikkat Eksikliği baskın tip	2,26	4,28	0,2	0	15,45	p>0,05 (p=0,780)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	0,21	0,26	0,07	0,01	0,69	
	Bileşik tip	0,56	1,08	0,2	0	4,76	
miRNA-210 düzeyi	Dikkat Eksikliği baskın tip	2,14	3,35	0,61	0	13	p>0,05 (p=0,829)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	1,92	2,46	0,76	0,01	6,77	
	Bileşik tip	3,06	4,11	0,82	0	16,11	
miRNA-429 düzeyi	Dikkat Eksikliği baskın tip	0,09	0,18	0,01	0	0,69	p>0,05 (p=0,629)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	0,02	0,03	0	0	0,1	
	Bileşik tip	11,56	46,83	0,01	0	229,13	
miRNA-433 düzeyi	Dikkat Eksikliği baskın tip	1,91	3,15	0,66	0	12,64	p>0,05 (p=0,878)
	Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik baskın tip	1,59	2,13	0,76	0,1	6,45	
	Bileşik tip	1,37	1,72	1	0	8,51	

Kontrol grubunda HIF1-alfa ve miRNA parametreleri ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) skoru, Erişkin DEHB Kendi Bildirim ölçeği (ASRS) dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik puanı ile toplam puanı ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği (MEQ) toplam puanları arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. Veriler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Kontrol grubunda HIF1-alfa ve miRNA düzeyleriyle ölçek puanlarının korelasyon analizi

Kontrol grubu		**HIF1-alfa düzeyi pg/ml**	**miRNA 18a**	**miRNA 155**	**miRNA 210**	**miRNA 429**	**miRNA 433**
YMDÖ	r	0,122	-0,023	0,119	0,147	-0,084	0,059
	p	0,396	0,872	0,404	0,305	0,56	0,679
HDDÖ	r	0,2	-0,23	-0,174	-0,01	-0,065	-0,267
	p	0,16	0,105	0,221	0,944	0,649	0,058
ASRS	r	-0,035	-0,123	0,229	-0,087	0,127	0,015
Dikkat Eksikliği puanı	p	0,806	0,39	0,107	0,545	0,375	0,918
ASRS	r	0,033	-0,208	0,129	-0,217	0,02	0,039
Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı	p	0,816	0,142	0,366	0,126	0,89	0,785
ASRS	r	0,013	-0,172	0,206	-0,159	0,096	0,043
toplam puanı	p	0,93	0,227	0,146	0,267	0,503	0,766
Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanı	r	-0,222	0,092	0,043	0,232	0,043	0,018
	p	0,117	0,521	0,762	0,101	0,764	0,898

BB grubunda hastalığın başlangıç yaşı, tanı konulma yaşı, tedavinin başlaması ile ilk atak arasındaki süre, hastaneye yatış sayısı, remisyon süresi, depresif atak sayısı, manik atak sayısı ve ilaç kullanım durumu ile HIF1-alfa ve miRNA düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. Hastaneye yatış sayısı ve toplam atak sayısı ile HIF1-alfa arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı. Toplam depresif atak sayısı ile miRNA-18a, miRNA-155 ve miRNA-433 ekspresyon düzeyleri arasında zayıf-orta korelasyon saptandı. Toplam manik atak sayısı ve toplam atak sayısı ile miRNA-210 arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. BB grubunda klinik verilerin HIF1-alfa ve miRNA düzeyleriyle ilişkisi

BB Grubu		HIF1-alfa düzeyi pg/ml	miRNA 18a	miRNA 155	miRNA 210	miRNA 429	miRNA 433
Hastalığın başlangıç yaşı	r	-0,15	-0,27	-0,234	-0,07	-0,081	-0,092
	p	0,293	0,055	0,099	0,625	0,574	0,52
Tanı konulma yaşı	r	-0,113	-0,159	-0,127	0,004	-0,122	0,017
	p	0,429	0,264	0,375	0,975	0,392	0,907
Tedavinin başlaması ile ilk atak arasındaki süre (ay)	r	0,212	-0,017	-0,064	0,003	-0,255	-0,02
	p	0,135	0,908	0,657	0,981	0,071	0,888
Hastaneye yatış sayısı	r	-,280*	-0,204	-0,125	-0,178	-0,047	-0,15
	p	0,047	0,15	0,381	0,212	0,741	0,295
Remisyon süresi kaç ay	r	-0,13	0,067	0,24	0,057	0,096	0,163
	p	0,365	0,643	0,09	0,692	0,502	0,253
Toplam depresif atak sayısı	r	0,038	,287*	,283*	0,139	0,112	,281*
	p	0,79	0,041	0,044	0,33	0,435	0,045
Toplam manik atak sayısı	r	-0,235	-0,195	-0,143	-,294*	-0,122	-0,091
	p	0,097	0,17	0,316	0,036	0,392	0,527
Toplam atak sayısı	r	-,305*	-0,134	-0,007	-,364**	-0,059	-0,063
	p	0,029	0,35	0,962	0,009	0,681	0,658
İlaç kullanım durumu	r	-0,211	-0,037	-0,164	-0,151	0,035	-0,083
	p	0,138	0,798	0,249	0,29	0,805	0,563

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

BB grubunda ailesinde psikiyatrik hastalık olanlarda miRNA-155 ve miRNA-429 ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Sigara içme durumu ile ilgili veriler arasında ististiksel fark saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. BB Grubunda Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü ve Sigara İçme Durumunun HIF1-alfa ve miRNA ile İlişkisi

BB Grubu	HIF1-alfa düzeyi pg/ml	miRNA 18a	miRNA 155	miRNA 210	miRNA 429	miRNA 433
Sigara içme durumu	p>0,05 (p=0,713)	p>0,05 (p=0,597)	p>0,05 (p=0,706)	p>0,05 (p=0,734)	p>0,05 (p=0,678)	p>0,05 (p=0,527)
Ailede psikiyatrik hastalık	p>0,05 (p=0,358)	p>0,05 (p=0,074)	p<0,05* (p=0,021)	p>0,05 (p=0,400)	p<0,05* (p=0,006)	p>0,05 (p=0,106)

*=p<0,05

DEHB grubunda tanı konulma yaşı ve ilaç kullanım durumu ile HIF1-alfa ve miRNA verileri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman's rho korelasyon testi ile araştırıldı. Veriler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. DEHB grubunda klinik verilerin ASRS puanları, HIF1-alfa ve miRNA Düzeyleriyle ilişkisi

		Tanı konulma yaşı	İlaç kullanım durumu
ASRS Dikkat Eksikliği puanı	Correlation Coefficient	-0,064	0,025
	Sig. (2-tailed)	0,656	0,862
ASRS Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı	Correlation Coefficient	0,014	-0,23
	Sig. (2-tailed)	0,924	0,105
ASRS toplam puanı	Correlation Coefficient	-0,038	-0,147
	Sig. (2-tailed)	0,791	0,302
HIF1-alfa düzeyi pg/ml	Correlation Coefficient	-0,163	-0,044
	Sig. (2-tailed)	0,257	0,762
miRNA_18a	Correlation Coefficient	-0,195	0,066
	Sig. (2-tailed)	0,17	0,643
miRNA_155	Correlation Coefficient	-0,119	0,14
	Sig. (2-tailed)	0,404	0,328
miRNA_210	Correlation Coefficient	-0,216	0,148
	Sig. (2-tailed)	0,127	0,299
miRNA_429	Correlation Coefficient	-0,084	0,047
	Sig. (2-tailed)	0,557	0,744
miRNA_433	Correlation Coefficient	-0,067	0,079
	Sig. (2-tailed)	0,643	0,58

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

DEHB grubunda sigara içme durumu ile ASRS Dikkat Eksikliği, Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı ve toplam puanı ile HIF1-alfa ve miRNA verileri arasında ististiksel fark saptanmadı. DEHB grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda miRNA-18a, miRNA-155 ve miRNA-210 ekspresyon düzeyleri psikiyatrik hastalık öyküsü olmayanlara göre düşük saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. BB Grubunda Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü ve Sigara İçme Durumunun HIF1-alfa ve miRNA ile İlişkisi

	Sigara içme durumu	**Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü**
ASRS Dikkat Eksikliği puanı	p>0,05 (p=0,997)	p>0,05 (p=0,476)
ASRS Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik puanı	p>0,05 (p=0,385)	p>0,05 (p=0,396)
ASRS toplam puanı	p>0,05 (p=0,563)	p>0,05 (p=0,353)
HIF1-alfa düzeyi pg/ml	p>0,05 (p=0,682)	p>0,05 (p=0,660)
miRNA_18a	p>0,05 (p=0,697)	p<0,05* (p=0,009)
miRNA_155	p>0,05 (p=0,489)	p<0,05* (p=0,018)
miRNA_210	p>0,05 (p=0,501)	p<0,05* (p=0,002)
miRNA_429	p>0,05 (p=0,192)	p>0,05 (p=0,057)
miRNA_433	p>0,05 (p=0,915)	p>0,05 (p=0,079)

*=p<0,05

Gruplarda topluca ve ayrı ayrı olarak HİF-1alfa düzeyi ve miRNA ekspresyon düzeyleri ile yaş ve cinsiyet ilişkisi araştırıldı.

HİF-1alfa düzeyi ile cinsiyet açısından tüm gruplara bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Gruplar topluca değerlendirildiğinde; miRNA-433 ekspresyon düzeyinin kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubunda miRNA-18a ve miRNA-210 kadınlarda, miRNA-155 ve miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Cinsiyet ile HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması

	miRNA 18a	miRNA 155	miRNA 210	miRNA 429	miRNA 433
Tüm gruplar (n=153)	p>0,05 (p=0,323)	p>0,05 (p=0,467)	p>0,05 (p=0,363)	p>0,05 (p=0,075)	p<0,05* (p=0,045)
BB grubu (n=51)	p>0,05 (p=0,947)	p>0,05 (p=0,464)	p>0,05 (p=0,555)	p>0,05 (p=0,754)	p>0,05 (p=0,376)
DEHB grubu (n=51)	p>0,05 (p=1,000)	p>0,05 (p=0,977)	p>0,05 (p=0,524)	p>0,05 (p=0,183)	p>0,05 (p=0,842)
Kontrol grubu (n=51)	p<0,05* (p=0,045)	p<0,05* (p=0,024)	p<0,05* (p=0,045)	p>0,05 (p=0,159)	p<0,05* (p=0,020)

*=p<0,05

Yaş ile HİF-1alfa düzeyi ve miRNA ekspresyon düzeyleri arasında Spearman' rho testi ile korelasyon analizi yapıldı. Gruplar topluca analiz edildiğinde; yaş ile miRNA-18a ve miRNA-210 ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı. BB grubunda ise yaş ile HIF1-alfa düzeyi arasında negatif yönlü zayıf-orta korelasyon saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. Yaş ile HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması

			HIF1-alfa düzeyi pg/ml	miRNA 18a	miRNA 155	miRNA 210	miRNA 429	miRNA 433
Tüm gruplar (n=153)	Yaş	r	-,212	-,219**	-0,155	-,254**	-0,061	-0,094
		p	0,009	0,007	0,055	0,002	0,45	0,249
BB grubu (n=51)	Yaş	r	-,424**	-0,233	-0,073	-0,241	0,036	0,087
		p	0,002	0,1	0,611	0,089	0,804	0,544
DEHB grubu (n=51)	Yaş	r	-0,094	-0,258	-0,166	-0,279	-0,128	-0,115
		p	0,514	0,067	0,243	0,047	0,372	0,422
Kontrol grubu (n=51)	Yaş	r	-0,186	-0,254	-0,25	-0,246	-0,102	-0,303
		p	0,192	0,072	0,076	0,082	0,478	0,031

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.5. Grupların Kronotiplerinin HIF1-alfa, miRNA Düzeyleri ve Ölçek Puanlarıyla Birlikte Değerlendirilmesi

Katılımcıların tamamı ve gruplar ayrı ayrı Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği (MEQ) toplam puanına göre Akşamcıl, Ara ve Sabahçıl tip olarak üç gruba ayrıldı. Buna göre; BB tanılı hastaların 13'ünün (%25,5) akşamcıl, 20'sinin (%20) ara ve 18'inin (%35,3) sabahçıl tipte olduğu; DEHB tanılı hastaların 23'ünün (%45,1) akşamcıl, 21'inin (%41,2) ara ve 7'sinin (%13,7) sabahçıl tipte olduğu öğrenildi. Kontrol grubundaki katılımcıların 7'sinin (%13,7) akşamcıl, 21'inin (%41,2) ara, 23'ünün (%45,1) sabahçıl kronotipe sahip olduğu; tüm katılımcılar arasında ise 43 kişinin (%28,1) akşamcıl, 62 kişinin (%40,5) ara ve 48 kişinin (%31,4) sabahçıl kronotip özellikleri bulundurduğu belirlendi (Tablo 25).

Tablo 25. Grupların Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanına göre karşılaştırılması

Değişken	BB Grubu	DEHB Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Akşamcıl Tip	13(%25,5)	23(%45,1)	7(%13,7)	43(%28,1)
Ara Tip	20(%39,2)	21(%41,2)	21(%41,2)	62(%40,5)
Sabahçıl Tip	18(%35,3)	7(%13,7)	23(%45,1)	48(%31,4)

Değerler ortalama ± standart sapma median (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.

Oluşturulan bu yeni gruplarda; Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) skoru, Erişkin DEHB Kendi Bildirim ölçeği (ASRS) dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik puanı ile toplam puanı, HIF1-alfa ve miRNA verileri karşılaştırıldı (Tablo 26).

Buna göre; tüm katılımcılar arasında akşamcıl tipte (1,8±1,9) olanların ara tipte (1,1±1,9) olanlara kıyasla daha yüksek YMDÖ ortalama puanına sahip oldukları ($p<0,05$); HDDÖ ölçek puanlarında ise gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadığı analiz edildi ($p=0,141$).

Katılımcıların ASRS dikkat eksikliği bölümü ortalama puanları akşamcıl tipte 18,4±9,9, ara tipte 10,7±9, sabahçıl tipte 5,8±6,8 iken; aşırı hareketlilik/dürtüsellik bölümü ortalama puanları akşamcıl tipte 18,3±10, ara tipte 10,2±9, sabahçıl tipte 4,5±5,8'di. Katılımcıların ASRS toplam puanların ortalamaları akşamcıl tipte

36,7±18,8, ara tipte 21±17,4, sabahçıl tipte 10,3±12 olarak sonuçlandı. Gruplar arasında ASRS puanlarının istatistiksel değerlendirilmesinde; akşamcıl tipte olan katılımcıların ara tipte ve sabahçıl tipte olanlara göre, ara tipte olanların ise sabahçıl tipte olan katılımcılara göre hem ASRS dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik alt puanları hem de ASRS toplam puanlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p<0,05) (Tablo 26).

Tablo 26. Tüm katılımcıların Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanına göre HIF1-alfa, miRNA düzeyleri ve ölçek puanlarıyla karşılaştırılması

Değişken	Akşamcıl Tip	Ara Tip	Sabahçıl Tip	p değeri
	Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)
YMDÖ	1,8±1,9 1(0-6)	1,1±1,9 0(0-6)	1,3±1,7 0(0-6)	p<0,05[a*] (p=0,048)
HDDÖ	1,9±1,8 2(0-5)	1,2±1,5 0,5(0-5)	1,4±1,7 1(0-5)	p>0,05 (p=0,141)
ASRS Dikkat Eksikliği	18,4±9,9 19(0-35)	10,7±9 7,5(0-33)	5,8±6,8 3(0-24)	p<0,05[a,b,c*] (p<0,001)
ASRS Hiperaktivite Dürtüsellik	18,3±10 16(0-35)	10,2±9 8,5(0-32)	4,5±5,8 2(0-26)	p<0,05[a,b,c*] (p<0,001)
ASRS Toplam Puan	36,7±18,8 41(0-68)	21±17,4 17(0-63)	10,3±12 6(0-45)	p<0,05[a,b,c*] (p<0,001)
HIF1-alfa düzeyi pg/ml	72,6±45,2 56,2 (20,8-189,9)	78,8±61,7 50,1 (5,9-258,3)	84,1±61,7 54,5 (4,7-233,8)	p>0,05 (p=0,851)
miRNA-18a	8,18±16,52 2,3 (0-94,35)	23,14±82,54 2,6 (0-621,67)	11,16±25,86 1,78 (0-141,04)	p>0,05 (p=0,813)
miRNA-155	1,64±7,47 0,11 (0-49,18)	1,74±4,85 0,21 (0-32,45)	1,85±7,18 0,13 (0-48,84)	p>0,05 (p=0,671)
miRNA-210	20,87±116,39 0,56 (0-765,36)	25,75±171,34 1,19 (0-1351,13)	42,11±250,13 0,91 (0-1734,13)	p>0,05 (p=0,695)
miRNA-429	4462,96±29264,55 0,01 (0-191900,64)	5,45±30,21 0,02 (0-229,13)	0,13±0,55 0,01 (0-3,76)	p>0,05 (p=0,277)
miRNA-433	2,51±5,28 0,99 (0-33,13)	5,81±12,6 1,36 (0-64,45)	9,29±47,89 1,21 (0-333,14)	p>0,05 (p=0,644)

a: *Akşamcıl tip ve Ara tip arasındaki fark*
b: *Akşamcıl tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
c*: Ara tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
*=p<0,05

DEHB, BB ve kontrol gruplarında Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği baz alınarak yapılan değerlendirmelerde; kronotiple YMDÖ, HDDÖ puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Grupların Kronotiplere Göre YMDÖ ve HDDÖ ölçek puanlarıyla karşılaştırılması

Değişken		Akşamcıl Tip	Ara Tip	Sabahçıl Tip	p değeri
		Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)
YMDÖ	BB	2,5±2,1 2(0-6)	1,8±2,5 0(0-6)	2,6±1,8 2,5(0-6)	p>0,05 (p=0,293)
	DEHB	1,6±1,7 1(0-5)	1,1±1,8 0(0-5)	0,7±1,3 0(0-3)	p>0,05 (p=0,298)
	Kontrol	1±1,7 0(0-4)	0,3±1 0(0-4)	0,5±1 0(0-4)	p>0,05 (p=0,560)
HDDÖ	BB	1,7±1,6 1(0-5)	1,7±1,7 1(0-5)	2,4±1,9 2(0-5)	p>0,05 p=0,387)
	DEHB	2,2±1,9 2(0-5)	1,3±1,5 1(0-4)	0,7±1,5 0(0-4)	p>0,05 (p=0,103)
	Kontrol	1,3±1,7 0(0-4)	0,7±1,1 0(0-4)	0,9±1,3 0(0-4)	p>0,05 (p=0,768)

a: *Akşamcıl tip ve Ara tip arasındaki fark*
b: *Akşamcıl tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
c*: Ara tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
*=p<0,05

BB grubunda akşamcıl tiplerde ara tip ve sabahçıl tiplere kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek ASRS dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik alt puanları ve toplam puanları saptandı (p<0,05) (Tablo 27).

DEHB grubunda da akşamcıl tiplerde ara tip ve sabahçıl tiplere kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek ASRS dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik alt puanları ve toplam puanları saptandı (p<0,05) (Tablo 28).

Kontrol grubu Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği toplam puanına göre değerlendirildiğinde; ASRS dikkat eksikliği puanlarında sadece akşamcıl ve sabahçıl tipte olanlar arasında; aşırı hareketlilik/dürtüsellik puanları ve toplam puanlarda ise akşamcıl ile sabahçıl kronotipe sahip olanlar ve sabahçıl ile ara kronotipe sahip olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 28).

Tablo 28. Grupların Kronotiplere Göre ASRS puanlarıyla karşılaştırılması

Değişken		Akşamcıl Tip	Ara Tip	Sabahçıl Tip	p değeri
		Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)	Ort±SD Med(min-max)
ASRS Dikkat Eksikliği	BB	8,5±4,2 9(0-16)	3,9±3,4 3(0-10)	3,1±4 2,5(0-13)	p<0,05[a,b*] (p=0,002)
	DEHB	26,5±5,2 28(16-35)	21,9±4,6 2(12-33)	19,4±3,4 19(13-24)	p<0,05[a,b*] (p=0,001)
	Kontrol	10,4±2,9 12(6-13)	6,1±3,5 6(0-12)	3,8±3,8 3(0-15)	p<0,05[b*] (p=0,001)
ASRS Hiperaktivite Dürtüsellik	BB	8,4±4,5 9(0-15)	3,3±4 1,5(0-11)	2,6±4,4 0(0-15)	p<0,05[a,b*] (p=0,003)
	DEHB	25,9±6,7 28(8-35)	20,4±6,8 21(7-32)	14,6±5,9 13(9-26)	p<0,05[a,b*] (p<0,001)
	Kontrol	11,9±3,9 12(4-16)	6,5±4,1 8(0-13)	3±3,2 2(0-11)	p<0,05[b,c*] p<0,001)
ASRS Toplam Puan	BB	16,8±7,7 17(0-29)	7,2±6,9 5(0-20)	5,7±8,3 2,5(0-28)	p<0,05[a,b*] (p<=0,002)
	DEHB	52,3±8,8 53(31-68)	42,3±9,4 44(19-63)	34±6 32(26-45)	p<0,05[a,b*] (p<0,001)
	Kontrol	22,3±6,2 25(11-28)	12,7±6,8 14(0-23)	6,8±5,9 5(0-26)	p<0,05[b,c*] (p<0,001)

a: *Akşamcıl tip ve Ara tip arasındaki fark*
b: *Akşamcıl tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
c*: Ara tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
*=p<0,05

DEHB, BB ve kontrol gruplarında Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği baz alınarak yapılan değerlendirmelerde; HIF1-alfa düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Grupların Kronotiplere Göre HIF1-alfa düzeyi ile Karşılaştırılması

Değişken		Akşamcıl Tip	Ara Tip	Sabahçıl Tip	p değeri
		Ort±SD Med (min-max)	Ort±SD Med (min-max)	Ort±SD Med (min-max)	
HIF1-alfa düzeyi pg/ml	BB	74,4±44,4 59,2 (30,3-180)	50±40 35,5 (5,9-165,7)	74±55,2 54,1 (20,4-185,4)	p>0,05 (p=0,104)
	DEHB	60,4±34,1 49,9 (20,8-156,3)	57,4±43,4 42,5 (16,4-184,4)	70,2±58,9 45,7 (4,7-178,1)	p>0,05 (p=0,685)
	Kontrol	107,7±62,8 115,8 (35,3-189,9)	127,6±66,3 106,8 (34,9-258,3)	96,3±67,4 63,5 (17,5-233,8)	p>0,05 (p=0,249)

a: *Akşamcıl tip ve Ara tip arasındaki fark*
b: *Akşamcıl tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
c*: Ara tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*

DEHB, BB ve kontrol gruplarında Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği baz alınarak yapılan değerlendirmelerde; yalnızca BB grubunda ara tipte olanların miRNA-429 ekspresyon düzeylerinin sabahçıl tipte olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (Tablo 30).

Tablo 30. Grupların Kronotiplere Göre miRNA Düzeyleriyle Karşılaştırılması

Değişken		Akşamcıl Tip	Ara Tip	Sabahçıl Tip	p değeri
		Ort±SD Med (min-max)	Ort±SD Med (min-max)	Ort±SD Med (min-max)	
miRNA-18a düzeyi	BB	14±25,92 2,79 (0,33-94,35)	53,77±138,07 9,74 (0,09-621,67)	9,08±14,49 2,03 (0,11-48,17)	p>0,05 (p=0,121)
	DEHB	5,42±8,36 2 (0-32,22)	14,16±34,68 2,07 (0-149,09)	29,94±51 11,24 (0-141,04)	p>0,05 (p=0,684)
	Kontrol	6,46±14,27 0,45 (0,01-38,59)	2,96±3,92 0,44 (0,03-12,47)	7,06±20,59 1,23 (0,01-99,73)	p>0,05 (p=0,782)
miRNA-155 düzeyi	BB	4,41±13,49 0,17 (0-49,18)	2,98±7,16 0,5 (0,04-32,45)	0,65±0,89 0,32 (0-3,43)	p>0,05 (p=0,170)
	DEHB	0,48±0,76 0,16 (0-3,2)	1,28±3,57 0,14 (0-15,45)	2,62±3,75 0,27 (0-9,92)	p>0,05 (p=0,910)
	Kontrol	0,3±0,68 0,04 (0-1,84)	1±2,83 0,07 (0-12,82)	2,55±10,18 0,09 (0-48,84)	p>0,05 (p=0,860))
miRNA-210 düzeyi	BB	63,06±211,21 0,86 (0,12-765,36)	75,01±300,75 2,42 (0,01-1351,13)	2,38±3,88 1,19 (0,05-16,68)	p>0,05 (p=0,207)
	DEHB	3,06±4,2 0,82 (0-16,11)	1,68±2,16 0,54 (0-6,68)	3,53±4,83 0,62 (0-13)	p>0,05 (p=0,706)
	Kontrol	1,02±2,38 0,09 (0,03-6,41)	2,9±4,68 1,07 (0,02-18,25)	84,9±360,5 0,88 (0,02-1734,13)	p>0,05 (p=0,099)
miRNA-429 düzeyi	BB	14761,63±53223,6 0,01 (0-191900,64)	2,35±8,63 0,12 (0,01-38,85)	0,04±0,05 0,02 (0-0,13)	p<0,05^{c*} (p=0,012)
	DEHB	0,06±0,08 0,01 (0-0,34)	13,75±50,99 0,01 (0-229,13)	0,12±0,26 0,01 (0-0,69)	p>0,05 (p=0,914)
	Kontrol	0,68±1,75 0 (0-4,66)	0,1±0,18 0,01 (0-0,63)	0,2±0,78 0,01 (0-3,76)	p>0,05 (p=0,568)
miRNA-433 düzeyi	BB	4,47±8,96 1,28 (0,06-33,13)	11,12±17,43 3,06 (0,47-64,45)	3,15±4,07 1,84 (0,25-16,68)	p>0,05 (p=0,131)
	DEHB	1,61±2,08 0,85 (0-8,51)	1,17±1,44 0,77 (0-6,45)	2,84±4,51 0,9 (0-12,64)	p>0,05 (p=0,778)
	Kontrol	1,8±2,59 0,99 (0,03-7,41)	5,39±11,95 1,32 (0,04-51,63)	16,07±69,2 0,9 (0,01-333,14)	p>0,05 (p=0,959)

a: *Akşamcıl tip ve Ara tip arasındaki fark*
b: *Akşamcıl tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
c*: Ara tip ve Sabahçıl tip arasındaki fark*
*=p<0,05

5. TARTIŞMA

5.1. Hasta ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik Verilerin ve Klinik Özelliklerin İncelenmesi

BB tip I ve DEHB tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında HIF1-alfa protein ve miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 düzeylerini karşılaştırmayı ve bu sonuçların klinik değişkenlerle ilişkisini incelemeyi amaçladığımız çalışmamıza DEHB tanılı 51 hasta ve BB tip I tanılı 51 hasta ile hastalara yaş, cinsiyet ve öğrenim özellikleri benzer 51 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri incelendiğinde; her bir grubun %58,8'inin erkek, %41,2'sinin kadın olduğu belirlendi. Literatüre bakıldığında; sonuçlarımızla uyumlu şekilde bipolar tip 1 bozuklukta cinsiyetler arasında yaygınlıkta belirgin farklılıklar olmadığı; DEHB'de ise ergenlikte erkeklerde daha yaygınken; yetişkinlik döneminde kadın erkek cinsiyet farklılığının belirgin olmadığı belirtilmiştir(43,58,127).

BB grubunda toplam öğrenim süresi ortalamasının 12,2±3,8 yıl, DEHB grubunda 13,1±4,0 yıl ve sağlıklı kontrol grubunda 12,8±3,9 yıl olduğu; gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. BB grubunda hastaların %41,1'inin; kontrol grubunun %43,1'inin yükseköğrenim ve üzeri seviyesinde öğrenim gördükleri belirlendi. DEHB grubunda ise yükseköğrenim ve üzeri seviyesinde öğrenim görenlerin oranı %52,9'du. Literatüre bakıldığında; DEHB'de genel olarak daha düşük eğitim seviyeleri rapor edilirken; çalışmamızda hastaların yarısından çoğunun yüksek eğitim düzeylerine sahip olduğu görülmektedir(128). Yine kaynaklarda DEHB tanılı üniversite öğrencilerinin sağlıklı öğrencilere göre daha düşük not ortalamaları olduğu, daha çok sınıf tekrarı yaşadıklarına dair veriler bulunmaktadır(129). Aynı zamanda 21 takip çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde; DEHB tanısının yetişkinlerde gençlere oranla belirgin düşüş gösterdiği ve bu düşüşün yaşla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır(60). Bu bozukluğun gençler arasında daha yaygın olması ve eğitim sürecinde olan gençlerin tedavi ihtiyaçlarının belirgin olması gibi nedenler hastane başvuru yoğunluklarını ve çalışmamızdaki yüksek eğitim düzeylerini açıklayabilir. BB'da yapılan epidemiyolojik çalışmalar ise hastaların genel olarak toplum

ortalamasıyla benzer düzeyde eğitim aldıklarını; ancak daha düşük sosyal statüye sahip olabildiklerini göstermektedir(130). Çalışmamıza bu iki hasta grubuyla benzer eğitim düzeyleri olan sağlıklı gönüllülerin alınmış olması eğitim düzeyleriyle ilgili verilerin poliklinik başvurusu olan hastaların özelliklerine göre şekillendiğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan katılımcılar yaşadıkları yer bağlamında değerlendirildiğinde; BB tanılı hastaların %58,8'inin il merkezinde yaşadığı; DEHB tanılı hastaların %92,2'sinin il merkezinde yaşadığı; sağlıklı gönüllülerin %88,2'inin il merkezinde yaşadığı; bu şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğu tespit edildi. BB tanılı hastaların DEHB tanılı hastalar ve kontrol grubundan farklı olarak daha yoğun şekilde kırsal bölgede yaşadığı, DEHB tanılı hastaların ise çoğunlukla kentsel yerleşim alanında yaşadığı anlaşıldı. Epidemiyolojik çalışmalar, düşük sosyoekonomik durumun BB için hem bir risk faktörü hem de hastalığın sonucu olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. DEHB ile ilgili mevcut çalışmalar da DEHB'nin düşük sosyoekonomik düzeylerle ilişkili olduğunu bildirmiştir ancak yaşam alanıyla ilgili net veriler bulunmamaktadır(127). Son yıllarda ise özellikle çocukluk döneminde kırsal ve doğal yaşama uzun süreli maruziyetin DEHB riskinin azalmasında etkili olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır(131).

Çalışmamızın bulguları incelendiğinde; BB hastalarının %9,8'inin öğrenci olduğu, %31,4'ünün çalışıyor olduğu, %25,5'inin ise çalışmadığı saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BB'da daha yüksek işsizlik oranlarının görülmesi önceki bilgilerimizle uyumludur(132). DEHB grubunda çalışmamıza katılan hastaların %39,2'sinin öğrenci olduğu tespit edildi. Bu oran sağlıklı kontrollerin üç katından, BB hasta grubunun ise dört katından daha fazladır. Erişkin DEHB tanılı hastalarda tedavi uyumunun öngörücülerini araştırmayı amaçlayan ve ülkemizde yapılan bir çalışmada; ailesinde DEHB tanısı olan ve üniversite eğitimi alan bireylerin tedavi uyumu daha yüksek bulunmuştur(133). Bizim çalışmamızda da üniversite öğrencilerinin yoğunlukta olması, tedavi uyumu ve artan tedavi ihtiyacıyla ilişkili olabilir. Ek olarak DEHB hastalarının %47,1'inin çalıştığı, %5,9'unun ise çalışmadığı belirlendi. Yapılan çalışmalar DEHB hastalarının topluma göre daha yüksek işsizlik oranlarına sahip olduğunu göstermektedir(127). Ancak çalışmamıza katılan hastalar arasında yüksek işsizlik oranları saptanmamıştır. Örneklemimizin bu

grupta çoğunlukla öğrencilerden oluşması ve bu grubun henüz çalışma hayatına başlamamış olması bu sonuçla ilişkili olabilir.

Katılımcıların sosyoekonomik düzeyleri incelendiğinde; BB hastalarının %60'ının, DEHB hastalarının ise %35,3'ünün düşük gelir düzeyine sahip olduğu belirlenmiş olup bu oranının sağlıklı bireylerde %27,5 olduğu görüldü. Düşük sosyoekonomik düzey psikiyatrik hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle BB hastalarında artan işsizlik oranlarının sosyoekonomik düzeyin düşmesinde etkili olduğu düşünülebilir(132). DEHB hastaları arasında ise daha dengeli bir gelir seviyesi dağılımı dikkat çekmektedir. Literatürde DEHB'li bireylerin işsizlik oranlarının yüksek olduğu ve düşük gelir seviyesine sahip olduklarıyla ilgili veriler mevcuttur(127). Çalışmamızdaki DEHB tanılı hastalar arasında öğrencilerin yoğunlukta olması sosyoekonomik verilerin değişkenliğini artırmış olabilir.

Araştırma bulgularımıza göre; BB'da hastalığın başlangıç yaşı ortalama 21,6±7,2, teşhis konulma yaşı 23,5±7,5, tedavi başlaması ile ilk hastalığın başlaması arasındaki süre 17,8±30,4 ay olarak saptandı. Sonuçlarımıza göre; yaşanan ilk hastalık dönemi hastaların %33,3'ünde depresyon, %51'inde mani, %15,7'sinde hipomani dönemiydi. BB ile ilgili araştırmalara bakıldığında; verilerimizle uyumlu şekilde hastalığın 20'li yaşların başlarında başladığı belirtilmektedir(55). Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen sürenin ortalama 5-10 yıl olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda ise bu süre 1,4±2,5 yıl olarak saptanmıştır. Bu sürenin kısalması kaynaklarda ilk hastalık döneminin mani olması; böylece hastane başvurularının hızlıca gerçekleşmesiyle ilişkilendirilmiş olup araştırmamızda da hastaların %51'inde ilk hastalık döneminin mani olarak saptanması bu durumla bağlantılı olabilir. Yine literatüre bakıldığında; ilk hastalık döneminin çoğunlukla depresyon olduğu ve depresyon dönemiyle hastaneye başvuran hastaların ilk yıl içinde yalnızca %20'sine BB tanısı konulabildiği belirtilmektedir(1,2). Çalışmamızda mani dönemlerinin ilk hastalık dönemi olarak ön plana çıkmış olmasıyla; mani öncesinde yaşanması muhtemel diğer bulgular için tıbbi başvuruların yetersizliği veya başvuru halinde dahi tanısal yanılmalarla ilişki kurulabilir(55).

Çalışma verilerimiz, BB hastaların %66,7'sinin hastalık dönemlerinin en az birinde psikoz özellikleri gösterdiğini saptamış olup; bu anlamda yayınlanmış raporlarla uyumludur(134). Çalışmamızda %5,9 olarak tespit edilen hızlı döngülülük oranı, literatürdeki hızlı döngülülük oranlarından görece daha düşüktür. BB'da hızlı döngülülük için risk faktörlerinin araştırıldığı bir takip çalışmasında bu oran %16,6 bulunmuştur ve gelişiminde antidepresan kullanımının payı olduğu belirtilmiştir(135). Bizim çalışmamızdaki düşük oranlar, geçmiş hastalık dönemlerine dair aktarılan bilgiler ve tıbbi kayıtlardaki kopukluklarla ilgili olabilir.

Hastaların intihar girişim öyküsü değerlendirildiğinde; BB hastalarının %21,6'sında, geçmişte intihar girişim öyküsü bulunduğu görüldü. Çalışmalardan elde edinilen bilgiler ışığında BB hastaların %30-50'sinin hayatlarında en az bir kez suisidal girişimde bulunduğu ve %15-20'sinin ölümle sonuçlandığı bilinmektedir. Sonuçlarımıza göre BB'da hastalar arasında hayatı boyunca kendine zarar verme davranışının görülme oranları %13'dü. Buna göre; çalışma grubumuzdaki oranlar genel bilgilerle uyuşmamaktadır; bu sonuçlarda toplumumuzun kültürel özelliklerinin etkili olduğu düşünülmüştür. Araştırma verilerimize göre;, DEHB'de kendine zarar verici davranışların görülme oranları çalışmalarla uyumlu olarak % 23,5 olarak belirlendi. İntihar girişimi öyküsü ise %5'di. Bir meta-analiz DEHB tanılı bireylerin normal populasyondan 2 kat daha fazla intihar girişiminde bulunduğunu ve 6 kat daha fazla intihar nedeniyle yaşamlarını kaybettiklerini bildirmiştir(136). Çalışma popülasyonumuzda ise literatürdeki verilere göre DEHB'de intihar girişimi oranlarında artış tespit edilmemiştir. BB'da da olduğu gibi bu verinin toplumumuzun kültürel özellikleriyle açıklanabileceği kanısındayız.

BB hastalarının %96,1'i BB için farmakolojik tedavi almaktaydı. Tıbbi önerilere uyum olarak tanımlanan tedavi uyumunun BB'da yaklaşık %40 olduğu bilinmektedir(137). Çalışmamız dahilinde oldukça yüksek çıkan ilaç kullanımı oranının, çalışmamızın kesitsel dizaynı ve çalışmamıza yalnızca BB remisyon dönemindeki hastaların dahil edilmesiyle ilişkili olması muhtemeldir. DEHB hastalarının ise yalnızca %52,9'u başvuru sırasında ilaç kullanmaktaydı Elimizde DEHB'de tedavi uyumu oranlarının %11-90 arasında değiştiğine dair geniş aralıkta veriler bulunmaktadır. DEHB tanılı hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların 8-12 haftalık takibinde tedavi uyumunun %58,8 oranında olduğu ve

%25,5'inin çocukluk döneminde DEHB tanı ve tedavisiyle tanıştığı bilgilerine ulaşılmıştır. İlgili çalışmada hastaların kullandıkları ilaçlar ise; %73,5 ile metilfenidat, %26,5 ile atomoksetin olarak kaydedilmiştir(133). Çalışmamızda ise tedavi alan hastalar içinde %96,3'ünün metilfenidat tedavisi alırken %4,1'inin atomoksetin kullandığı saptandı. Bu durumun kliniğimizde kılavuzlarla uyumlu şekilde stimülanların tedavide ilk basamak olarak tercih edildiğinin bir göstergesi olabilmesi mümkünken; ilaç kullanan hasta popülasyonunun yetersiz sayısıyla da ilişkili olabilir.

Çalışmamız verilerine göre; DEHB grubundaki hastaların %37,3'ünün sigara kullanımı olduğu, %88,2'sinin alkol kullanımı olduğu tespit edilirken hastalarda madde kullanım öyküsü saptanmadı. Yetişkin DEHB tanılı hastalarda madde kullanım bozukluklarının seyrinin araştırıldığı bir takip çalışmasında; hastaların % 34,9'unda nikotin kullanımı olduğu, %62,3'ünde riskli alkol kullanımının olduğu ve hastaların %23,7'sinde madde kullanımı bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır(138). Bilindiği üzere DEHB'de eştanıların varlığında madde kullanım bozuklukları riskinde belirgin bir artış olmaktadır(139). Çalışmamız sonuçlarında literatürün aksine hastalarda madde kullanım öyküsü tespit edememiz eştanılı hastaların çalışmaya dahil edilmemesiyle ilişkisi olabileceği gibi; hastalar tarafından çeşitli sebeplerle bu konuda tarafımıza bilgi sunulmamasıyla da bağlantılı olabilir.

DEHB hasta grubunun klinik verileri incelendiğinde; hastaların %35,3'ünün dikkat eksikliği baskın tipte, %15,7'sinin aşırı hareketlilik ve dürtüsellik baskın tipte, %49'unun ise bileşik tipte olduğu belirlendi. Mevcut çalışmalar; DEHB tanılı yetişkin hastaların %62'sinin bileşik alt tip, %31'inin dikkat eksikliği; %7'sinin ise hiperaktivite/dürtüsellik alt tipi gösterdiğini; bu şekilde sonuçlarımızla kısmen uyumlu bir tablo çizdiğini ifade etmektedir(140). Sonuçlarımıza göre yetişkinlerde en yaygın klinik görünümün bileşik tip olduğu, sonrasında dikkat eksikliği klinik görünümünün geldiği görülmektedir. Örneklemimizde aşırı hareketlilik ve dürtüsellik klinik görünümünün mevcut çalışmalara göre kısmen fazla saptanması, poliklinik başvurusunda bulunan hastalar arasında tedavi almayan hastaların da olması, hiperaktivite belirtilerinin daha fark edilebilir karakterde olması ve hiperaktivite semptomlarının yaşla azaldığını göz önünde bulundurursak DEHB hasta grubumuzun daha genç yetişkinlerden oluşmasıyla ilişkili olabilir(127).

5.2. Grupların Ölçek Puanlarının Klinik Özelliklerle Birlikte Değerlendirilmesi

Araştırmamızda her üç gruba da Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Erişkin DEHB Kendi Bildirim ölçeği (ASRS) ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği (MEQ) uygulandı.

BB grubunun YMDÖ puanları, hem sağlıklı kontrol grubu hem de DEHB grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; HDDÖ puanlarının BB grubunda yalnızca sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. YMDÖ ve HDDÖ, remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalarımızda eşik altı hipomani ve depresyon belirtilerini; dolayısıyla hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. YMDÖ ve HDDÖ puanlarının BB hastalarımızda sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptanması beklenen ve bu gruptaki eşik altı belirtileri gösteren bir sonuçtur. DEHB ve BB hasta grupları arasında ise HDDÖ ortalama puanları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmaması ilgi çekicidir. Bu sonuç, çalışmamıza psikiyatrik ek tanısı olmayan DEHB hastaları dahil edilmesine rağmen; DEHB'de tanı düzeyinde olmasa da depresif belirtilerin eşlik edebileceğini ifade edebilir. Powell ve arakadaşları, tekrarlayan depresyonu olan hastalarda DEHB tanısını araştırmış ve DEHB varlığıyla eşik altı depresif belirtilerin kalıcılığı arasında bağlantı bulmuşlardır(141). Yine depresyon ile DEHB arasındaki ilişkide sosyal değişkenlerin etkisinin incelendiği bir çalışmada; DEHB'li yetişkinlerde eşik altı depresif belirtilerin varlığı gösterilmiştir(142). Bu bilgiler doğrultusunda; DEHB tanılı hastalarımızın HDDÖ puanlarındaki sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde olmayan ancak BB hastalarından da belirgin farklı olmayan bu yükseklik, tedavisiz ve semptomatik olan DEHB hastalarının varlığıyla açıklanabilir.

ASRS dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik alt puanları ve toplam puanlarının değerlendirilmesi sonucunda; DEHB grubunda BB sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ASRS, DEHB'de hem tarama ve tanı amacıyla hem de semptomların şiddetini belirleme amacıyla kullanılan bir değerlendirme ölçeğidir. Haliyle DEHB tanılı bireylerde diğer katılımcılara göre yüksek çıkması beklediğimiz bir sonuçtur. Ancak gruplar arasındaki ortalama

puanlarda belirgin farklılıklar olması, DEHB grubunda tedavisiz hastaların da bulunmasıyla ilişkili olabilir.

Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği (MEQ) değerlendirildiğinde ise; DEHB grubu ortalama puanlarının, BB ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği, bireylerin kronotip tercihlerinin öğrenilmesinde kullanılan ve puan düştükçe akşamcıl olma eğilimini ifade eden bir değerlendirme aracıdır. İlerde de tartışılacağı gibi DEHB hastaları arasında akşamcıl olma eğiliminin diğer gruplara göre daha belirgin olması mevcut bilgilerimizle uyumludur(113). BB ve kontrol grubu arasında bu anlamda farklılık tespit edilmedi. Bugüne kadar BB'da kronotiple ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. BB'da sirkadiyen ritmi irdeleyen bir derlemede; hastalar arasında akşam kronotipinin daha yaygın olduğunu gösteren sonuçların yanı sıra özellikle ötimi dönemindeki hastalar ve kontroller arasında kronotip tercihleri açısından farklılık gözlenmediğini belirleyen ve akşam kronotipinin çoğunlukla kliniğe yansımaları üzerinde duran araştırmalara da yer verilmiştir(112).

5.3. Grupların HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda BB, DEHB grupları ve kontrol grubu HIF1-alfa düzeyleri istatistiksel olarak analiz edildi ve hem BB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında hem de DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında HIF1-alfa düzeylerinde anlamlı ölçüde istatistiksel fark saptandı. Sonuçlar incelendiğinde; BB grubu HIF1-alfa düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre ve DEHB grubu HIF1-alfa düzeylerinin yine sağlıklı kontrol grubundaki düzeylere kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi.

DEHB grubunda ilaç kullanımının olası etkilerini saptamak amacıyla; DEHB grubu DEHB-ilaç kullanımı pozitif ve DEHB-ilaç kullanımı negatif olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılarak değerlendirildi. Yapılan analizler sonucunda; hem DEHB-ilaç kullanımı pozitif hem de DEHB-ilaç kullanımı negatif grubunda HIF1-alfa protein düzeyleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük saptandı. DEHB-ilaç kullanımı pozitif ve DEHB-ilaç kullanımı negatif grupları arasında ise HIF1-alfa düzeyleri açısından istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi. DEHB'de ilaç kullanımı olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel farklılık saptanmaması azalan

HIF1-alfa düzeylerinin ilaç tedavisinden bağımsız olarak hastalığın patogeneziyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Günümüzde DEHB ve BB'un patogenezinde hipoksi ve oksidatif stresin rolüne dair kanıtlar artmakta ve çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Çalışmamız yaptığımız literatür araştırmasına göre; DEHB ve BB tanılı hastalarda hipoksi adaptasyonunun merkezi molekülü olan HIF1-alfa protein düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

DEHB'de doğrudan HIF düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma olmasa da hastalığın gelişiminde hipoksinin etkisini vurgulayan birçok araştırma bulunmaktadır. Sciberras ve arkadaşlarının yayınladığı bir gözden geçirmede DEHB etiyolojisinde değerlendirilen prenatal risk faktörleri arasından prematürite, düşük doğum ağırlığı ile gebelik komplikasyonlarının DEHB etiyolojisinde hipoksi ekseninde daha güçlü bir ilişkiye sahip oldukları belirtilmiştir(75). Yakın tarihli bir meta-analizde ise; DEHB gelişiminde doğum sırasındaki akut komplikasyonların sanıldığı kadar etkili olmadığı; bunların yerine maternal obezite, anne karnında testesteron maruziyeti veya preeklampsi gibi hamilelik süresince devam eden faktörlerin DEHB gelişimiyle daha güçlü bir ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar, gelişimsel süreçte akut değişikliklerin muhtemel daha kolay tolere edilebildiği; artan, uzayan ve tolere edilemeyen sınırlara ulaşan kronik etkilerin ise DEHB ile daha yakın ilişkili olabileceği yönünde yorumlanmıştır(143). Uzun dönemli hipoksi durumunda HIF1-alfa düzeylerinde düşüş olabileceği daha öncesinde çalışmalarda tespit edilmiştir(14). Bizim çalışmamızda da HIF1 düzeylerinin DEHB hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha düşük olması kronik hipoksinin DEHB patofizyolojisindeki rolü için yol gösterici bir işaret olabilir. Düşük doğum ağırlığı ve DEHB şiddeti arasındaki ilişkide olası genetik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada; tek nükleotid polimorfizmleri saptanan anjiyogenik, nörotrofik ve inflamatuar genlerin aynı zamanda iskemi-hipoksi yanıtında da yer aldıkları ortaya çıkarılmıştır(91). Smith ve arkadaşlarının prenatal/perinatal dönemdeki hipoksi yanıtı ile DEHB riski arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri bir derlemede; fetus beyninin gelişimi sırasında hipoksinin etrafında belirmesiyle gen-çevre etkileşimlerinin ve epigenetik değişikliklerin başlayacağı; HIF1'in bu eksende başlatıcı rolünde olduğunu ve diğer genetik değişiklikleri regüle ettiği; başta koruyucu olan bu değişikliklerin ise kalıcı hale gelebileceği; böylece fetusun sonraki yaşamında nörogelişimsel hastalıklar için

yatkınlık oluşturabileceğinden bahsedilmektedir. Aynı makalede hipoksinin 4 yoldan nörogelişimi bozabileceği ve DEHB riskini artırabileceğine değinilmektedir. Bunlar; serebral vasküler yanıt, nöroinflamasyon artışı, nörotransmitter düzeyindeki bozulmalar ve nöroanatomik değişiklikler olarak ifade edilmektedir(10). Yapılan hayvan çalışmalarında; substantia nigra, VTA, hipokampüs gibi bölgelerde dopaminerjik nöronlarda HIF'ın beta alt üniteleri olan ARNT ve ARNT2 düzeylerinin değişkenlik gösterdiği ve bu değişkenliğin beyinde bazı alanları hipoksiye karşı daha korunaklı hale getirebileceği saptanmış; böylece hipoksinin dopaminerjik sistem üzerindeki etkilerinin bölgesel olarak değişebileceği ve aynı etiyolojik faktör altında farklı klinik yansımaların gelişebileceği ifade edilmiştir(144). McClendon ve arkadaşları ise striatumun hipoksik koşullara fazlaca duyarlı olduğunu ve striatal bağlantıların zayıflamasının bilişsel ve motor belirtilere neden olabileceğini açıklamışlardır(145). DEHB'de yapılan nörogörüleme çalışmaları, fronto-striatal ağlardaki işlev yetersizlikleri; ilgi, motivasyon ve dikkat yanlılığı gibi fonksiyonları olduğu bilinen striatumun işlevinde, dopamin iletiminde ve hacminde azalmalar olduğunu ortaya çıkarmaktadır(65,72,146,147). Mevcut verilere dayanarak striatumun nörogelişimsel hipoksi duyarlılığıyla DEHB patogenezi arasındaki olası bağlantılar dikkat çekicidir.

BB'da HIF1 ve ilişkili olduğu metabolik süreçler son derece dikkat çekmektedir. Shibata ve arkadaşları duygudurum bozukluklarında HIF1 mRNA ve hedef genlerinin mRNA ekspresyon düzeylerini depresyon ve remisyon dönemleri özelinde incelemişlerdir. Bu çalışmada; MDB hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında hem depresyon döneminde hem de remisyon döneminde HIF1-alfa düzeylerinin arttığı tespit edilmiş, bu anlamda HIF1-alfanın durumdan bağımsız MDB tanısıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. BB'da ise depresyon döneminde HIF1-alfa ve HIF1-beta mRNA ekspresyon düzeylerinin yüksek seyrettiği bulunduğu için BB'da HIF1'in hastalık dönemleriyle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır(20). Bu çalışmada BB remisyon döneminde olan 32 hasta ve 28 sağlıklı bireyin HIF1 mRNA düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır(20). İlgili çalışmada nispeten düşük örneklem sayısı ve HIF1-alfa protein düzeylerinin değerlendirilmemiş olması, çalışmamız neticesinde elde ettiğimiz farklı ve anlamlı sonuçları açıklayabilir. Campbell ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları bir

makalede BB'da ketojenik diyetin olumlu etkilerini ele alırken; BB ile insülin direncinin ilişkisine vurgu yapmışlardır. Hiperinsülineminin PI3K/AKT/HIF1-alfa yolu üzerinden glikolitik enzimleri uyardığı, pirüvat dehidrogenaz emzim kompleksini baskıladığı, mitokondriyal ATP üretiminde görevli trikarboksilik asit döngüsünün (TCA) işlevinin bozulduğu, böylece hücrelerde gelişen enerji açığı ve oksidatif stresin duygudurum dalgalanmalarıyla ilişkisinin olabileceği üzerinde durulmuştur(17). Bunun yanı sıra lityum ile nötrofil artışı arasındaki mekanizmanın ele alındığı kaynaklarda; lityumun glikojen sentaz kinaz-3'ü (GSK-3) baskılayarak HIF1-alfanın düzeyini artırdığı; artan HIF1-alfa'nın hematolojik hücrelerdeki artıştan sorumlu olduğu üzerinde durulmuştur(148). Lityumun bu şekilde HIF1-alfa düzeylerini artırıcı etkisinin BB'daki tedavi edici etkisine katkı sunabileceğini düşündürmektedir. Literatüre geniş bir çerçeveden baktığımızda; BB'da HIF1'in çok yönlü bir şekilde ele alındığı; bu ilişkide hastalık dönemleriyle, ilaç tedavisiyle, eşlik eden metabolik problemlerle birlikte patofizyolojik bir bağın olabileceğine dair farklı verilerin yer aldığı görülmektedir. BB'da HIF1-alfa'nın protein düzeyleri üzerinden daha önce değerlendirilmediği dikkat çekmektedir. Çalışmamızın sonuçlarının bu açıdan literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

HIF1'e dair psikiyatri alanında elde edilen veriler, depresyon üzerinde yoğunlaşmış ve yapılan preklinik çalışmalarda; hipoksik kalan farelerde artan HIF1 ve HIF1'in hedeflerinden biri olan artan VEGF düzeylerinin antidepresan etkilerden sorumlu olabileceği vurgulanmıştır(149). Bu alandaki klinik araştırmalar, çoğunlukla depresif semptomların varlığında HIF1 ve hedef moleküllerinin düzeylerinin arttığı yönünde bilgi sunmuşlardır(20,150,151). MDB'da yüksek CRP düzeyleri, değişen glukoz metabolizması ve azalan tirozin seviyelerinin anhedonia ile ilişkisi saptanmış ve bu hastalarda yapılan genetik analizlerde HIF1'in de içinde bulunduğu inflamatuar ve insülin sinyal yollarına ait gen bölgelerinin aktifleştiği tespit edilmiştir(152). Kang ve arkadaşlarının yakın tarihte yayınlanan makalelerinde; HIF1 ile ilişkili gelişen kısa dönem adaptasyon mekanizmaları gözden geçirilmiş ve depresyonda HIF1 düzeyini artırmanın oksidatif stresi azaltarak yeni bir tedavi hedefi olabileceği yönünde fikir belirtmişlerdir(153). Stresin adrenal sistem üzerindeki tetikleyici etkilerinin incelendiği araştırmalar, HIF1-alfa düzeylerinin artarak epinefrinin üretim basamağındaki feniletanolamin-N-metiltransferaz (PNMT) enzim üretimini

tetiklediğini ve HIF1-alfa'nın katekolaminlerin stres cevabında bir anahtar görevi gördüğünü bulmuşlardır(154). Yine stresle ilişkili olarak artan HIF'in glukokortikoid reseptörleriyle aynı hedefleri paylaştığı, kortikosteroid yanıtını artırdığı, CRH gen promotor bölgelerini doğrudan etkilediği ve bifazik etkileriyle kalıcı HPA aks düzensizliğine neden olabileceği saptanmıştır(155,156). Burtscher ve arkadaşları yayınladıkları yakın tarihli bir derlemede; hipoksik koşullar ve zihinsel stresin ortak moleküler süreçlere yol açtığı; HIF1'in de bu süreçlere temel oluşturduğunu; kronik stres, anksiyete ve depresyon bağlamında açıklamışlardır(157). Şizofreni de obstetrik komplikasyonlarla bilinen ilişkisi nedeniyle prenatal hipoksi ve beynin iskemi-hipoksi cevabının araştırıldığı bir diğer hastalıktır. Şizofreni aday genleri ile hipoksi-iskemi yanıtında rol oynayan gen setlerinin analiz edildiği bir çalışmada; HIF ile ilişkili 33 adet iskemi-hipoksi geni tespit edilmiş ve hipoksinin nörogelişimsel süreçte bu genler üzerinden şizofreni riskinde artışa neden olabileceği üzerinde durulmuştur(158). Şizofreni hayvan modellerinde embriyonik gelişimin 17. gününde maruz bırakılan prenatal hipoksinin uzun dönem etkilerini test etmek amacıyla doğum sonrası 6. ayda değerlendirme yapılmış ve hipokampüs ve frontal kortekste HIF1-alfa düzeylerinde azalma ancak hedef genlerinden biri olan VEGF düzeylerinde artış saptanmıştır(159). Otizm spektrum bozukluğu hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında HIF1-alfa proteini , VEGF ve IGF-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre; hastalarda IGF-1 düzeylerinde artış saptanmış, HIF1-alfa protein düzeylerinin ise sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur(160). Hipoksinin uzun dönem etkilerini değerlendirme amaçlı şizofrenide oluşturulan preklinik çalışma ve hipoksik maruziyetin nörogelişimsel süreçlerden geçerek bozuklukla sonuçlandığı varsayılan klinik populasyondaki bu çalışmanın verileri; HIF1-alfa düzeylerinde düşüş gösterdiğimiz araştırmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Bu uyumun muhtemel sebeplerinin, hipoksik maruziyet ile hipoksiye yanıt arasındaki ilişkinin uzun süreli olması ve kalıcılık göstermesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda BB ve DEHB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında HIF1-alfa protein düzeyinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, hipoksinin etkilerine nörogelişimsel dönemde maruz kaldığını ve kronik süreçlerden geçtiğini varsaydığımız DEHB ve BB tanılı hastalarımızın geliştirdikleri adaptasyon mekanizmalarıyla ilişkili olabilir. Çalışmalardan elde edilen

bulgulara göre; hipoksi maruziyeti halinde artan HIF1-alfa düzeyleriyle oksidatif fosforilasyon baskılanır ve mitokondriyal elektron taşıma sisteminin elemanları yavaşlatılır. Böylece normal çalışan bir hücrede ROS üretim merkezi olan mitokondrinin yavaşlamasıyla kısa süreli olarak ROS üretimi azaltılmış olur. Hipoksik koşulların uzaması ve hipoksik koşullara uyumlanan hücrenin yeniden oksijenizasyonun sağlanması halinde ise başlangıçta uyum sağlayıcı görünen bu süreç hücrenin aleyhine işlemeye başlar. Hipoksik koşullara uyumlanarak yavaşlamış olan mitokondride elektronlar oyalanmaya başlar ve boşta kalan elektronlar oksijenle etkileşime girerek her zamankinden daha fazla ROS oluşumuna neden olur. ROS'un hücrede nükleik asitleri, proteinleri, polisakkaritleri ve lipidleri oksitlediği ve tüm bunların sonucunda mitokondriyal ve hücresel DNA hasarına, hücre membranının yapısının bozulmasına ve bütünlüğünü kaybeden hücrelerin ölümüne yol açtığı bilinmektedir(96–98). HIF1-alfa'nın etkisiyle oluşan hipoksi yanıtının mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres artışı ve apoptozis gibi etkileri nedeniyle uzayan süreçlerde ek adaptasyon mekanizmaları geliştirildiği ortaya çıkarılmıştır. Vücutta hipoksinin bu şekilde kronikleşmesi durumunda HIF1'in azalarak HIF2 ve HIF3'e geçiş yapıldığı, bu sayede HIF1 düzeylerinin uzun dönem yüksek kalmasının ortaya çıkarabileceği inflamatuar yanıt artışı, ATP üretiminde azalma, oksidatif streste artış ve apoptozis gibi zararların azaltıldığı ve HIF'lar arasındaki geçişin önemi anlaşılmıştır(14). Çalışmalar, HIF'lar arasındaki geçişin embriyonik dönemde de mutlak görevleri olduğunu, nöronların çevresel koşullardan korunmasında rol oynadığını göstermiştir(161,162). Üstelik HIF yolaklarının yalnızca hipoksiyle değil inflamatuar süreçlerle olan karşılıklı etkileşimleriyle de uyarılabileceği keşfedilmiş ve vücutta HPA ekseni veya adrenerjik sistem gibi stres yanıtlarını aktifleştiren tüm fiziksel ve psikiyatrik stresör faktörlerin akut dönemde iyileştirici ve uyum sağlayıcı karakterde HIF'ı aktifleştirebileceği, bu şekilde anksiyolitik etki oluşturabileceği; ancak tıpkı hipoksinin uzamasında da olduğu gibi stresörlerin kronikleşmesi halinde nöroinflamasyon, anksiyete ve depresyon ile ilgili bozukluklar gelişebileceği belirtilmiştir(157,163). Bu doğrultuda; BB ve DEHB'de yetersiz oksijenizasyonun erken döneminde HIF1 düzeyi yükselmiş, süreç uzadıkça HIF1'in beraberinde getirdiği moleküler değişiklikler gerçekleşmiş; çeşitli nörolojik, metabolik, sistemik hasarlar meydana gelmiş olabilir. Bu bireylerde ilerleyen dönemde ise artık vücudun

aleyhine işleyen bu sistemin etkilerini minimuma düşürebilmek için HIF1'in HIF2 ve HIF3'e dönüşüm mekanizmaları aktifleşmiş ve böylece HIF1 düzeyleri düşürülmüş olabilir. BB ve DEHB tanılı hastalarda sağlıklı bireylere göre; HIF1-alfa düzeylerinde düşüş saptadığımız sonuçlarımız bu hipotezi destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızın kesitsel yapısı gereği; düşük HIF1-alfa düzeylerinin süreklilik gösterip göstermediği veya eklenen sistemik hastalıklarda HIF1-alfa değişim kapasitesinde farklılık olup olmadığı değerlendirilemiştir. Bugüne kadar HIF1-alfa düzeyleri birçok kardiyovasküler, solunumsal, metabolik, onkolojik ve nörolojik hastalıkta değerlendirilmiş olup bu hastalıklarda genellikle artan düzeyleriyle ilişkili bulgular elde edilmiştir(164). Hastalıklara cevabın ve belki de uyum sürecinin bir parçası olan bu değişikliklerin BB veya DEHB bağlamında nasıl etkileneceği ise araştırılması gereken konulardan biri olabilir. Araştırmamızda karıştırıcı olabilecek bu problemlere sahip DEHB ve BB tanılı hastalar dışlanmıştır. DEHB ve BB'da eşlik eden metabolik, inflamatuar ve immünolojik problemlerin yoğunluğunun, bu bozuklukların bağlamında düşen HIF1 düzeyleri ve bozulan hipoksi cevabının bir yansıması olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak BB ve DEHB'de sağlıklı kontrollere göre azaldığı tespit edilen HIF1-alfa düzeylerinin bu kişilerde yetişkinlik döneminde yaşanan akut stresörlere yetersiz cevap verilmesi ve ek psikiyatrik hastalıklara yatkınlık gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir. Gelecekte bu alanda yapılacak yeni çalışmalarla daha detaylı bilgilere ulaşılması umut edilmektedir.

HIF'ın değişen oksijenizasyon koşullarına uyum sürecinde oksijene duyarlı birçok protein-enzim sisteminin bulunduğu; ancak uzayan hipoksi durumlarında HIF'ların düzenlenmesinde miRNA'ların belirgin rol oynadığı bilinmektedir(14). Çalışmamızda da BB ve DEHB hastalarında HIF1'in hipoksiye adaptasyonunda miRNA'ların muhtemel etkilerini incelemek amacıyla miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429 ve miRNA-433 ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı. Araştırmamız, DEHB ve BB hastalarda hipoksi adaptasyonu bağlamında ilgili miRNA'ların değerlendirildiği ilk çalışmadır. Buna göre; BB grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-429 ve miRNA-433 değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı. BB ile DEHB hastalarının miRNA değerleri karşılaştırıldığında ise; miRNA-429 ve miRNA-433'ün BB'da DEHB'dekine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek seyrettiği tespit edildi. DEHB grubuyla

sağlıklı kontroller arasında miRNA'ların ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda anlamlı veriler elde edilmedi.

Hücre kültürü çalışmalarında; miRNA-18a'nın 24 saatlik hipoksiden sonra düzeylerinin artarak doğrudan HIF1-alfa mRNA'sı ve protein düzeylerini azalttığı, HIF1-alfa'nın neden olduğu oksidatif fosforilasyonun baskılanması, glikoliz artışı, vaskülarizasyon artışı gibi etkileri tersine çevirebildiği gösterilmiştir(105,165). Farelerde yapılan bazı çalışmalarda; artan miRNA-18a ekspresyon düzeylerinin glukokortikoid reseptörlerini azaltarak stres ve depresyon duyarlılığı oluşturabileceği öne sürülmüştür(166,167). Bu alanda elimizde farklı veriler de mevcuttur. Buna göre; farelerde uygulanan depresyon modelinde antidepresan tedavi sonrasında hipokampüs ve frontal bölgede miRNA-18a düzeylerinin arttığı bulunurken; strese duyarlı farelerde yapılan başka bir çalışma hipokampüste artmış 5-HT1A reseptör seviyeleri, azalmış miRNA-18a düzeyleri açığa çıkarmış ve miRNA-18a'nın seratonin reseptörleri için düzenleyici bir mekanizma olabileceği vurgulanmıştır(168,169). Çalışmamız sonuçlarına göre BB hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bulunan miRNA-18a 'ın uzayan hipoksi durumunda HIF1-alfa düzeylerini baskılamış olabileceğini ve onarıcı etkiler oluşturmaya çalışmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda DEHB grubunda kontrol grubuna göre azalan HIF1-alfa değerlerine karşılık miRNA-18 düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmaması belki de nörogelişimsel süreçlerde yetersiz hipoksik adaptasyonunun göstergesi olabilir. Kandemir ve arkadaşlarının tedavisiz DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde miRNA düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada; DEHB'de kontrol grubuna göre miRNA-18a düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir(104). Bu çalışmada miRNA-18a'nın DNA hasarına karşı koruyucu etkisine atıfta bulunulmuş ve azalan değerlerinin glukokortikoid reseptörleri üzerinden HPA aksını aktifleşebileceği üzerinde durulmuştur. Bu şekilde DEHB'de miRNA-18'nın farklı işlev ve ilişkilerinin olması sonuçlarımız üzerinde karıştırıcı etki yapmış olabilir ve miRNA-18 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik elde edilmemesine sebep olmuş olabilir.

Yapılan hayvan ve insan hücre kültürü çalışmalarında; HIF1-alfa ile miRNA-155 arasında negatif bir feedback mekanizmasının olduğu ve hipoksinin ortaya çıkmasıyla artan HIF1-alfa düzeylerinin hipoksi uzadıkça miRNA-155 sentezini uyardığı, artan miRNA-155 düzeyleriyle ise HIF1-mRNA ve protein düzeylerinin

düşürüldüğü anlaşılmıştır(106). Farelerde oluşturulan depresyon modelleri üzerinde yapılan incelemelerde hipocampüs miRNA-155 düzeylerinin yüksek seyrettiği, miRNA-155'in nöronlarda apoptozise, inflamatuar faktörlerin artışına ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde azalmaya neden olduğu; miRNA-155 delesyonu olan farelerde anksiyete benzeri davranışların azaldığı tespit edilmiştir(170–172). MDB tanılı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde MDB'da serum miRNA-155 düzeylerinin arttığı, ayrıca antidepresan tedavi sonrası remisyona ulaşan hastaların remisyona ulaşmayanlara göre daha düşük periferik eksozomal miRNA-155 düzeyleri sergilediği ve bu şekilde miRNA-155'in depresyon patofizyolojisinde rol oynadığını, depresyonda yeni tedaviler için potansiyel bir hedef olabileceği ve tedaviye yanıtın öngörücüsü olabileceği sonuçlarına varılmıştır(173,174). BB hastalarından alınan lenfoblastoid hücre dizilerinde yapılan genom analizlerinde lityuma iyi yanıt veren hastaların iyi yanıt vermeyenlere göre daha yüksek düzeyde miRNA-155 ekspresyonu olduğu tespit edilmiştir(175). Araştırmamızda da miRNA-155 ekspresyon düzeylerinin BB hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması mevcut çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olup aynı zamanda bu hastalardaki kronik hipoksinin bir göstergesi olabilir. Araştırmamız sonuçlarına DEHB grubu açısından bakıldığında ise; hem BB hem de kontrol grubuyla kıyaslandığında miRNA-155 düzeylerinde anlamlı fark olmadığı görüldü. DEHB tanılı hastalarda periferik miRNA düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; DEHB'de kontrol grubuna göre miRNA-155 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir(104). Literatüre baktığımızda miRNA-155 ile ilgili elde edilen farklı sonuçları, DEHB'de de henüz bilmediğimiz farklı biyolojik süreçlerin yaşanmış olabileceği yönünde yorumlamaktayız.

Tıpkı miRNA-155 gibi miRNA-429'un da ilgili çalışmalarda akut hipoksi sırasında HIF1-alfa tarafından uyarıldığı ve uzun süreli hipokside miRNA-429'un artan düzeyleriyle HIF1-alfa yanıtlarını zayıflattığı, HIF3'ün stabilizasyonunu artırdığı belirtilmiştir(108). miRNA-155 ve miRNA-429'un; doğrudan HIF1-alfa'yı hedeflemeleri ve uzayan hipokside artan düzeyleriyle HIF1'den HIF2 ve 3'e geçişleri düzenlenmeleri açısından oldukça benzerlik gösterdiği fark edilmektedir(14).DEHB ile %60 gibi yüksek düzeyde eş tanı gösteren Tourette Sendromunda periferik miRNA analizlerinin yapıldığı bir çalışmada; miRNA-429 düzeylerinin kontrollere kıyasla

anlamlı ölçüde düşük olduğu ve miRNA-429 hedef genlerinin sinaptik iletimde görev aldıkları saptanmıştır(176). Çalışmamızda miRNA-429 düzeyleri BB grubunda hem sağlıklı kontrollere göre hem de DEHB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. BB grubundaki yüksek değerler yukarıda belirtilen kronikleşen hipoksik yanıtın bir göstergesi olarak yorumlanabilir. DEHB grubunda BB grubuna göre daha düşük düzeyde saptanan miRNA-429 düzeyleri ise; DEHB'de devreye giren farklı sinaptik iletim patolojileriyle ilişkili olabilir(63).

miRNA-433'ün hipoksideki rolünü araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada; miRNA-433'ün HIF1-alfa'yı doğrudan hedef alarak aktivitesini azaltabileceği, miRNA-433'ün hipoksik hücrelerde azalmış düzeylerde bulunduğu; buna bağlı olarak akut hipokside HIF1-alfa artışıyla ilişkili olabileceği ve azalmış miRNA-433 düzeylerinin nöronların çoğalması ile nöron göçü üzerine olumlu etkisi olabileceğinden bahsedilmiştir(109). Her ne kadar miRNA-433 ve HIF1-alfa ekspresyon düzeyleri arasında ters bir ilişkinin varlığı belirgin olsa da miRNA-433'ün HIF'lar arası geçişte izlediği yol net değildir. Çalışmamızda miRNA-433 düzeylerinin BB grubunda sağlıklı kontrol grubuna ve DEHB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde miRNA-433 ile ilgili kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. Sonuçlarımız miRNA-433 düzeylerinin HIF1-alfa ile ters yöndeki ilişkisi bağlamında ele alındığında; BB'da nörogelişimsel süreçlerde hipoksiye adaptasyon mekanizmalarının daha belirgin kullanılması veya DEHB'de bu mekanizmaların yetersiz kalmasıyla açıklanabilir. Ayrıca miRNA-433'ün HIF'ların dönüşüm mekanizmalarındaki yerinin diğer çalıştığımız miRNA'lar kadar açık olmaması ve henüz bilmediğimiz görevleriyle bağlantılı olabilir.

miRNA-210'un insan hücrelerinde doğrudan HIF3 protein düzeyini azalttığı keşfedilmiştir. miRNA-210'un aynı zamanda çalışmamızdaki diğer miRNA'lardan farklı olarak akut hipokside düzeylerinin arttığı; bu artışa hem HIF1-alfa hem de HIF2-alfa'nın uyarılarının neden olduğu; böylece HIF3'ün akut hipokside baskıda tutulduğu; kronik hipoksi durumunda ise tam ters süreçlerin işlediği anlaşılmıştır(177,178). Gillet ve arkadaşlarının gestasyonel diyabeti olan gebelerde yaptıkları çalışmada aralarında miRNA-210'un da yer aldığı 10 miRNA'nın düzeylerini kontrol grubundakilere göre daha yüksek bulmuşlardır ve hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir(179). Çalışmamız kapsamında değerlendirdiğimiz diğer miRNA'lar

arasında yalnızca akut hipoksik koşullarda HIF1-alfa ile beraber artış gösterdiği bilinen miRNA-210'un tıpkı diyabetin patofizyolosinde yer alan HIF1-alfa gibi gestasyonel diyabetle ilişkisinin ortaya çıkarılması şaşırtıcı olmayabilir. İskemik inmede reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu bilinen vagus sinir stimülasyon (VSS) tedavisinin iyileştirici etkilerinin farelerde yapılan bir deneyde araştırılması sonucunda; miRNA-210 ekspresyonunun artarak antioksidan ve anti-apoptoz etkilere aracılık ettiği gösterilmiştir(180). Alzheimer hastalığında oksidatif hasara dair yapılan değerlendirmelerde; beyinde miRNA-210 ekspresyon düzeyinin azaldığı gösterilmiş ve azalan miRNA-210 ekspresyonunun oksidatif hasara ve nöron ölümüne karşı koruyucu olabileceği yönünde bir saptama yapılmıştır(181). Birbiriyle çelişkili gibi görünen bu sonuçlar aslında miRNA-210'un iskemide artan ekspresyonunun akut hipoksi durumuna denk olarak; alzheimer hastalığında azalan ekspresyonları ise uzayan hipoksik süreçlere denk olarak yorumlanabilir. Araştırmamızda miRNA-210 düzeyleri baz alındığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmaması; hipoksi adaptasyonunda miRNA-210'un çalışmamız dahilindeki diğer miRNA'lardan farklı karakter göstermesi ile ilişkili olabilir. Elimizdeki verilere göre uzayan hipokside miRNA-210'un düzeylerinin azalması beklenmekte olup azalan düzeyleri göstermede örneklem sayımızın yetersiz kalması çalışmamızda anlamlı bir sonuç elde edilmemesini açıklayabilir.

Her biri HIF1'in düzenlenmesinde rol oynayan miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429 ve miRNA-433'ün çalışmamızdaki HIF1-alfa düzeyleri üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek amacıyla HIF1-alfa ile korelasyonlarına bakıldı. BB ve DEHB'de HIF1-alfa düzeyleri ve ilgili miRNA'ların korelasyonlarının incelendiği çalışmamız bu anlamda da ilk olma özelliği taşımaktadır. Buna göre; yalnızca BB grubunda HIF1-alfa ve miRNA-429 ekspresyon düzeyi arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı. BB grubunda diğer miRNA'larla yapılan değerlendirmelerde HIF1-alfa protein düzeyleriyle korelasyon saptanmazken; DEHB grubu, kontrol grubu ve tüm katılımcıları içine alarak yaptığımız analizlerde seçilen miRNA ekspresyon düzeyleri ile HIF1-alfa protein düzeyleri arasında korelasyon belirlenmedi. HIF1'in hipoksik koşullar altında düzenlenmesini sağlayan oksijen duyarlı bir dizi enzimatik reaksiyon, protein sistemleri ve epigenetik mekanizmalar arasında miRNA'ların etkisini BB ve DEHB hastaları özelinde yaptığımız literatür taramasına göre ilk defa

bu çalışmada biz değerlendirdik. HIF1'in çalışma sürecinde negatif feedback mekanizmalarıyla dönüşüm süreçlerini şekillendirdiği belirlenen bu moleküllerin birçok başka metabolik etkileşimleri bulunmaktadır. miRNA-429 gibi doğrudan HIF1-alfa'yı hedefleyen miRNA-18a veya miRNA-155 ile bu korelasyonun bulunmamış olması dikkat çekicidir. HIF1-alfa ile aralarında korelasyon saptanmayan miRNA'ların başka patofizyolojik süreçlerden etkilenmiş olabileceği veya BB ve DEHB bağlamında etkilenen hipoksi adaptasyonunun bir parçası olarak HIF1 ile normal fizyolojik ilişkilerinin bozulmuş olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızdan elde edilen miRNA-429'un HIF1-alfa ilişkisi, gelecekteki çalışmalara BB'da miRNA-429'un onarıcı etkisini terapötik bir hedef haline getirmeleri konusunda yol gösterici olabilir.

5.4. HIF1-alfa ve miRNA Düzeylerinin Ölçek Puanları ve Klinik Özelliklerle İlişkisinin İncelenmesi

Çalışmamızda DEHB ve BB hastalarda HIF1-alfa ve ilgili miRNA düzeylerinin YMDÖ, HDDÖ, ASRS, Sabahcıl-Akşamcıl ölçek puanları ve hastaların klinik özellikleriyle ilişkilerini araştırdık. Literatürü incelediğimizde; çalışmamızın bu bağlamda ilk olduğunu söyleyebiliriz. Tüm gruplarda HIF1-alfa ve miRNA düzeyleri ile YMDÖ, HDDÖ, ASRS ve Sabahcıl-Akşamcıl ölçeği puanları arasındaki olası ilişkiler araştırıldığında; yalnızca DEHB grubunda HDDÖ puanları artıkça miRNA-18a ekspresyon düzeylerinin azalacağı yönünde negatif bir ilişki saptandı. Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgularda miRNA-18a düzeylerinin strese duyarlı farelerde azalma gösterdiği, azalan miRNA-18a'nın 5-HT1A reseptör seviyelerini arttırdığı ve depresyon gelişiminde etkili olduğu, antidepresan tedaviyle ise miRNA-18a düzeylerinde artış olduğu belirtilmektedir(168,169). Çalışmamızda elde ettiğimiz DEHB tanılı hastalarda depresif semptomlarda artış oldukça azalan miRNA-18a düzeyleri bu anlamda literatürle uyum göstermektedir.

BB grubunda klinik verilerle HIF1-alfa ve miRNA parametrelerinin değerlendirilmesi sonucunda; toplam hastaneye yatış sayısı, toplam atak sayısı ve ilerleyen yaş ile HIF1-alfa arasında negatif yönlü bir korelasyon saptandı. Çalışmalardan elde edilen verilere göre; BB'da hastane yatış sayısının ve toplam atak sayısının artması hastalık yükünün bir göstergesidir. Nöroprogresif özellik gösteren

BB'da aynı zamanda yaşla birlikte hastalık dönemleri arasındaki süre kısalmakta ve hastalık daha kronik bir seyir almaktadır(4). Bu doğrultuda; hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilendirebileceğimiz düşük HIF1-alfa düzeylerinin allostatik yükün bir göstergesi olarak azalması tutarlı kabul edilebilir. DEHB'de ise bu yönde bir ilişki tespit edilmemesi, yaşla birlikte semptomların azalmasından hatta bazı nörogörüntüleme çalışmalarında gösterildiği gibi bazı serebral bölgelerdeki değişikliklerin yaşla ve tedaviyle normale dönmesinden kaynaklanıyor olabilir.

BB'da toplam depresif atak sayısı ile miRNA-18a, miRNA-155 ve miRNA-433 değerleri arasında pozitif yönde korelasyon; toplam manik atak ve toplam atak sayısı ile miRNA-210 arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu. miRNA-18a, miRNA-155 ve miRNA-433'ün depresyonla ilişkilerine dair birçok araştırma yer almaktadır. Buna göre artan miRNA-18a değerleriyle artan depresif atak sayısı arasında aynı yönde bir ilişki olması elimizdeki verilerde depresif durumlarda azalan miRNA-18a düzeyleri göz önüne alındığında şaşırtıcı bir sonuçtur. miRNA-155 ile ilgili çalışmaları değerlendirdiğimizde çelişkili sonuçlara denk gelmekteyiz. MDB'da serum miRNA-155 düzeylerinin arttığını belirtilen çalışmaların yanısıra; MDB tanılı intihar eden hastalarda yapılan postmortem bir çalışmada olduğu gibi miRNA-155 düzeylerinin azaldığını tespit eden sonuçlar da yer almaktadır(173,174,182). Bizim sonuçlarımız ise depresif atak sayılarının artışıyla miRNA-155 düzeylerinde artış olabileceği yönündedir. miRNA-433 ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. MDB hastaları arasında yineleyici özellikte olanlarla tek atak geçirenlerin miRNA profillerinin incelendiği bir araştırmada miRNA-433 düzeylerinin atak sayısı ve hastalık şiddetiyle değişmediği belirlenmiştir(183). Bizim araştırmamız neticesinde ise miRNA-433 düzeylerinin depresif ataklarla artış gösterdiği bulunmuştur. BB'da toplam atak sayısı ve toplam manik atak sayısındaki artışla miRNA-210 ekspresyon düzeylerinin azalması arasında elde ettiğimiz ilişki; elimizdeki miRNA-210'un antioksidan ve anti-apoptoz etkileri olduğuna dair verilerle uyumludur(180). Ancak bazı çalışmalarda azalan miRNA-210 ekspresyonunun oksidatif hasara ve nöron ölümüne karşı koruyucu olabileceği yönündeki bulgularla çelişiyor gibi görünmektedir(181). Çalışmamızda hastalık şiddetinin bir yansıması olarak artan manik ataklar ve toplam atak sayısıyla ilişkili olarak azaldığı gösterilen

miRNA-210, bu hastalarda hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak değil de hastalığın yıkıcı etkilerine karşı bir koruma mekanizması olarak çalışmış olabilir.

Gruplarda topluca ve ayrı ayrı olarak HİF-1alfa düzeyi ve miRNA ekspresyon düzeyleri ile yaş ve cinsiyet ilişkisi araştırıldı. HİF-1alfa düzeyi ile cinsiyet açısından 3 grupta ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Grupları topluca değerlendirdiğimizde ise; miRNA-433 ekspresyon düzeyinin kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubunda miRNA-18a ve miRNA-210 kadınlarda, miRNA-155 ve miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin erkeklerde anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. BB ve DEHB hasta gruplarında ise cinsiyete göre farklılıklar tespit edilmedi. miRNA ekspresyonlarında cinsiyetin etkisinin doğrudan araştırıldığı çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Tüm katılımcılarımızın ortak değerlendirmesinde ve kontrol grubunda miRNA düzeylerinde cinsiyetin etkisine dair elde ettiğimiz sonuçlarımızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Bu konuda elimizdeki veriler genel olarak hastalıklarda araştırılan miRNA'ların aynı hastalık gruplarındaki cinsiyet dağılımlarına dayanmaktadır. Cinsiyetin miRNA'lar üzerine olası etkisi hormonal zeminde gelişebilir. Literatüre bakıldığında; miRNA-433'ün hipofizde FSH ekspresyonunu azaltabileceği yönünde veriler bulunmaktadır ve parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada miRNA-433 düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek seviyelerde olduğu ifade edilmiştir(184). Çalışmamızda kontrol grubunda erkeklerde daha yüksek düzeyde bulunan miRNA-433 değerlerinin katılımcılarımızın geneli değerlendirildiğinde kadınlarda daha yüksek düzeyde saptanması; hasta gruplarının sonucu değiştirdiğini ve miRNA-433'ün hormonal etkilerinin hastalık bağlamında etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Polikistik over sendromu tanılı kadınların polikistik over sendromu olmayan kadınlarla kıyaslandığında; miRNA-155 düzeylerinin yüksek seyretmesi, bu hastalarda yüksek serbest testesteron düzeylerinin uyarıcı etkisiyle ilişkilendirilmiştir(185). Östrojen tarafından düzenlenen miRNA'ların değerlendirildiği bir derlemede; hormon duyarlı meme kanseri hücrelerinde miRNA-18a ve miRNA-155 ekspresyonunun östrojen tarafından artırıldığı saptanmıştır (186). Maternal obezitede miRNA-210'un etkilerinin incelendiği bir çalışmada dişi fetuslarda miRNA-210'un erkek fetuslara göre daha yüksek düzeyde bulunduğu ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu tespit

edilmiştir(187). Araştırmamızın sonuçlarına tekrar baktığımızda; kontrol grubunda kadınlarda miRNA-18a ve miRNA-210'un; erkeklerde ise miRNA-155 ve miRNA-433'ün daha yüksek düzeyde saptanması diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu gibi görünmektedir. Kontrol grubunda saptanan bu sonuçların hasta gruplarında elde edilmemesi ise ilgili miRNA'ların DEHB ve BB'da rol oynadığı olası farklı mekanizmalarla bağlantılı olabilir.

Grupları topluca değerlendirdiğimizde; yaşa göre yapılan analizlerde yaş ile miRNA-18a ve miRNA-210 ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptandı. Yaşlanma ile ilgili süreçlerde miRNA'nın düzenleyici işlevleri olduğu düşünülmektedir ve kardiyak sistem, kas iskelet sistemi gibi birçok yapıda miRNA'ların yaşlanma üzerindeki etkileri bulunmuştur(188). Beynin yaşlanma mekanizması üzerine yapılan çalışmalarda; yanlış katlanan proteinlerin birikimi, vasküler yapının değişimi, mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen moleküllerinin artışı, DNA hasarı, telomerlerin kısalması gibi birbiriyle iç içe geçen etkenler karşımıza çıkmaktadır(103). Pek çoğu hipoksik hasarla bağlantılı bu etkenlere baktığımızda hipoksiye adaptasyonda rol oynayan miRNA'ların beyinde yaşlanma süreçlerinde rol oynaması ve yaşla düzeylerinin değişmesi beklenen bir durumdur. Yaşlanmada miRNA'ların düzenleyici rolü üzerine yapılan bir derlemede; miRNA-18a'nın yaşlanan kardiyak hücrelerde azaldığı ve yaşa bağlı kalp yetmezliğinde etkili olduğu gösterilmiştir(188). Çalışmamızda da gruplara spesifik olmaksızın yaşla miRNA-18a düzeylerinin azaldığı saptanmış olup bu sonucun kardiyak yaşlanmanın bir göstergesi olabileceği gibi yaşla birlikte hipoksi adaptasyonlarının aksayabileceğinin sinyali de olabilir. Araştırmamızda miRNA-210 düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi ancak tüm katılımcılarda yaşla zıt yönlü bir ilişki göstermesi dikkat çekicidir. Yaşlanmanın hücresel mekanizmalarının gözden geçirildiği bir incelemede; miRNA-210'un artan düzeyleriyle mitokondriyal fonksiyonları bozabileceğine, hücrelerin ömrünü kısaltabileceğine yer verilmiştir(189). Çalışmamızda miRNA-210'un yaşla azaldığına dair elde ettiğimiz sonuç, yaşla birlikte artan ve uzayan hipoksik maruziyetlere karşı geliştirilen bir savunma mekanizması olabilir. miRNA-210'un yaşlanma sürecinde rolünü gösteren başka bir çalışmada ise plasental dokuda artan miRNA-210 ekspresyon düzeylerinin yenidoğan kız çocuklarda daha uzun telomerlerle korelasyonu saptanmıştır (190). Bu

bulgu çerçevesinde yaşla azalan telomer uzunlukları ve yaşla azalan miRNA-210 düzeyleri arasında mantıklı bir bağ kurulabilir. DEHB ve BB gruplarında yapılan değerlendirmelerde; gruplarımızın yaş ortalamasının düşük olması ve genç bireylerde henüz yaşlanma süreçlerine dair miRNA değişikliklerinin başlamamış olması nedeniyle miRNA düzeyleri ve yaş arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmamış olabilir.

5.5. Grupların Kronotiplerinin HIF1-alfa, miRNA Düzeyleri ve Ölçek Puanlarıyla Birlikte Değerlendirilmesi

Çalışmamızda katılımcılar, Sabahçıl-Akşamcıl ölçeğinin hem toplam puanları üzerinden hem de kesme puanlarına göre Akşamcıl, Ara ve Sabahçıl tip şeklinde gruplara ayrılarak değerlendirildi. Akşamcıl, Ara ve Sabahçıl tip şeklindeki sınıflandırılma neticesinde; katılımcıların çoğunluğunun %40,5 oranıyla ara tipte olduğu, %31,4'ünün sabahçıl, %28,1'inin akşamcıl tipte olduğu belirlenmiştir. Sonuçlarımızın genel popülasyonda yapılan araştırmalarla uyum gösterdiği görülmüştür(111). Toplam puanlar üzerinden gruplar arasında yaptığımız istatistiksel karşılaştırmada; DEHB grubunun puanlarında BB ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma mevcutken; BB ve kontrol grubu puanları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Sabahçıl-Akşamcıl ölçeğinin toplam puanları azaldıkça akşamcıl kronotipi, arttıkça sabahçıl kronotipi yansıttığı düşünüldüğünde DEHB tanılı hastaların BB ve sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde akşamcıl kronotipe sahip oldukları gösterildi. Benzer şekilde DEHB grubu %45,1 ile yüksek oranda akşamcıl, %41,2 oranında ara kronotipe sahip olurken; sabahçıl tiplerin bu grubun yalnızca %13,7'sini oluşturduğu tespit edildi. Bu verilerimiz DEHB'li yetişkinlerin %40'ından fazlasının akşam kronotipi gösterdiğini belirten çalışmalarla uyumludur(113). Araştırma verilerimize göre; BB tanılı hastalar arasında %35,3 oranında sabahçıl kronotipinin çoğunlukta olduğu, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında kronotiplerinin farklılık göstermediği saptandı. Çalışmalara baktığımızda ise BB'da akşamcıl kronotipinin daha yaygın olduğu belirtilmiştir(112). Araştırmamıza dahil edilen BB hastalarımızın görece uzun remisyon dönemleri içinde ve tedavi altında olmaları hastalar arasında daha fizyolojik olarak tanımlanabilecek sabahçıl kronotipin yerleşmesini sağlamış olabilir(191).

Çalışmamız dahilinde tüm katılımcıların kronotiplerine göre değerlendirilmesi sonucunda dikkat çekici veriler elde edilmiştir. Buna göre; akşamcıl tiptekilerin YMDÖ puanlarının daha yüksek olduğu; dolayısıyla eşik altı hipomanik belirtilerle daha yakından ilişkili olabilecekleri saptandı. Kronotip ve psikiyatrik bozukluklar üzerine yapılan çalışmalarda, akşam kronotipinin genellikle depresyonla bağı üzerinde durulmaktadır ve BB'da da akşamcıl olmanın maniden ziyade depresif belirtilerle ilişkili olduğu belirtilmektedir(111). Öte yandan sağlıklı yetişkinlerde hipomanik deneyimlerin ve duygudurum dalgalanmalarının akşam kronotipiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak mizaç özelliklerinin akşamcıl kronotip tercihleri ve yoğun duygudurum dalgalanmaları arasında bağ oluşturduğu bilinmektedir ve çalışma populasyonumuzun mizaç özellikleri elde ettiğimiz sonuçlarda etkili olmuş olabilir(192). DEHB, BB ve kontrol gruplarında kronotiple YMDÖ, HDDÖ puanları arasında yapılan ayrı ayrı değerlendirmelerde ise istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Araştırmamızdan elde ettiğimiz diğer bir sonuç ise akşamcıl tipte olan katılımcıların daha yüksek ASRS toplam ve alt puanlarıyla daha fazla dikkatsizlik ve hiperaktivite belirtileri gösterdikleriydi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar ortaya çıktı. Hem BB hem de DEHB grubunda akşamcıl kronotipinde olan hastaların ara tip ve sabahçıl tiplere kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek ASRS toplam ve alt puanlarına sahip oldukları belirlendi. Korman ve arkadaşları DEHB'de sirkadiyen sistem üzerine yaptıkları bir derlemede; hastalarda akşamcıl kronotipin yetersiz gece uykusuna, dikkat eksikliği, hiperaktivite, dürtüsellik semptomlarında ve sonuç olarak hastalık şiddetinde artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Artan hiperaktivite belirtilerinin de gece saatlerinde belirginleşerek uyku yoksunluğu ve faz kaymalarına yol açabileceğine işaret etmişlerdir(113). Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar ise; toplumda daha geç yatan ve sosyal uyumu sağlamak amacıyla erken uyanan akşamcıl bireylerin kronik uyku yoksunluğu çektiklerine, gün içinde daha çok dikkat ve konsantrasyon problemleri yaşadıklarına, ödül mekanizmalarının bozulabildiğine ve motor inhibisyonu sağlamakta zorlandıklarına işaret etmektedir(193). Bu anlamda akşamcıl kronotipine sahip bireylerin yaşadıkları deneyimlerin DEHB semptomlarına benzediği görülmektedir ve çalışmamızda tüm gruplarda akşamcıl kronotipteki kişilerde daha yüksek ASRS puanları saptanmasını

açıklamaktadır. Kontrol grubu ayrıca değerlendirildiğinde; ASRS dikkat eksikliği puanlarındaki artışın sadece akşam ve sabah kronotipi arasında farklılık gösterdiği, aşırı hareketlilik/dürtüsellik puanları ve toplam puanlarının ise akşamcıl-sabahçıl ve ara-sabahçıl kronotipleri arasında istatistiksel farklılık gösterdiği anlaşıldı. Kontrol grubunda ASRS alt puanlarına dair sonuçların ayrıştığı görüldü. Bu sonuçlar, sağlıklı kontrollerde hasta gruplarına göre DEHB belirtileriyle kronotip ilişkisinin kısmen zayıfladığı anlamına gelebilir. Ayrıca hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarının dikkat eksikliği belirtilerine göre kronotiple daha bağlantılı olduğunu düşündürebilir.

DEHB, BB ve kontrol gruplarında HIF1-alfa düzeylerinin kronotiple ilişkisini incelediğimizde anlamlı verilere ulaşamadık. Yaptığımız literatür araştırmasına göre; insanlarda HIF1-alfa protein düzeyleriyle kronotip ilişkisini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Önceki çalışmalarda fizyolojik aralıklardaki oksijenizasyonun sirkadiyen sistemi düzenleyebildiği, bu yola HIF1-alfa'nın saat genleriyle olan etkileşimlerinin aracılık ettiği keşfedilmiş ve prenatal hipoksiye maruz bırakılan farelerin ilerleyen dönemde faz gecikmesi şeklinde sirkadiyen ritim bozuklukları yaşabileceği sonucuna ulaşılmıştır(114–116). Benzer şekilde çalışmamızda saptanan BB ve DEHB hasta gruplarındaki azalmış HIF1-alfa düzeylerinin, bu hastalarda görülen bozulmuş sirkadiyen ritimleri açıklayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda bu amaçla değerlendirilen HIF1-alfa düzeyleri ve kronotip arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Sirkadiyen sistemin biyolojik ve çevresel etkileşimlerle bireysel olarak özelleşmesi şeklinde ifade edebileceğimiz kronotipi kavramının hastalarda bozulan hücresel ritmi ne ölçüde yansıtabildiği bilinmemektedir. Araştırmamızda kronotipin melatonin, kortizol düzeyleri gibi daha nesnel değerlendirme araçlarıyla incelenmemiş olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Üstelik kronotipi, çoğunlukla sirkadiyen sisteme uyumlanan fizyolojik bir spektrumun yansımasıdır. HIF1-alfa düzeylerinin klinik tanı düzeyinde gecikmiş uyku fazı bozukluğu gibi sirkadiyen ritim bozuklukları çerçevesinden değerlendirilmesi halinde anlamlı ilişkiler kurulabilir.

DEHB, BB ve kontrol gruplarında Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği baz alınarak yapılan değerlendirmelerde; yalnızca BB grubunda ara tipte olanların miRNA-429 ekspresyon düzeylerinin sabahçıl tipte olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda miRNA-429 ekspresyon düzeyleri BB grubunda DEHB ve

kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve HIF1-alfa ile arasında korelasyon saptanan tek miRNA olmuştur. miRNA-429'un aynı zamanda kronik hipokside HIF1-alfa protein düzeyini azaltarak hipoksiye yanıtta görev aldığı bilinmektedir. Sabahçıl tipe göre daha gecikmiş bir sirkadiyen fazı simgeleyen ara tiplerde miRNA-429'un daha yüksek düzeylerde bulunması, prenatal hipoksi maruziyetinin ilerleyen yaşlarda faz gecikmesiyle sonuçlanabileceği düşünüldüğünde; uyumlu ve dikkat çekici bir bulgudur(108,116).

5.6. Çalışmamızın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızın güçlü yönleri; DEHB, BB hasta grupları ve kontrol gruplarının benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri olan katılımcılardan oluşturulması ve bu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmaması; HIF1-alfa protein ve ilgili miRNA ekspresyon düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir fiziksel ve ek psikiyatrik hastalığı olan katılımcıların çalışmaya dahil edilmemesi; katılımcılardan kan örneklerinin belli bir protokol dahilinde, her birey için standardize edilmiş şartlarda alınmış olmasıdır. Bunun yanında, bilebildiğimiz kadarıyla, çalışmamız BB ve DEHB'nin patofizyolojisinde hipoksiyle ilişkili süreçlerin HIF1- alfa protein ve HIF1 alfa protein ile ilişkili olabilecek miRNA'lar üzerinden değerlendirdiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını değerlendirdiğimizde belirli kısıtlılılar dikkat çekmektedir. Her bir grupta 51 katılımcının yer aldığı araştırmamız daha büyük bir örneklem büyüklüğünde de gerçekleştirilebilir. BB grubu remisyon döneminde yer alan hastalardan oluşurken DEHB grubundaki katılımcıların remisyonda olma şartı yoktu. Ayrıca HIF1-alfa protein ve ilgili miRNA ekspresyon düzeylerinin hastaların kullandığı farmakolojik ajanlardan, kan örneklerinin alındığı koşullardan, anlık stresörlerden ve birbirlerinden etkilenme potansiyeli mevcuttur. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik belirti şiddet düzeyi ve kronotipler geçerlilik ve güvenilirlilikleri yapılmış özbildirime dayalı ölçeklerle değerlendirilmiştir. Kronotiple ilgili daha biyolojik değerlendirmelerin yapılabileceği bilinmektedir. Çalışmamızın kesitsel tarzda bir çalışma olması nedensel sonuçlarla ilgili yorumlarda bulunurken kesin değerlendirmelerden uzak durmamız mecburiyetini ortaya çıkarmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, DSM-V kriterlerine göre değerlendirilen BB tip I tanılı remisyon dönemindeki hastalar ve DEHB tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında HIF1-alfa protein düzeyi ve miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 ekspresyon düzeylerini karşılaştırmayı ve bu sonuçların klinik değişkenlerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Araştırmamız; BB ve DEHB'nin patogenezinde hipoksinin olası yerini araştırmak amacıyla hipoksiye cevapta temel rol oynayan HIF1-alfa protein düzeyi ve hipoksi gibi bir çevresel faktörün uzayan ve genetik etkileşimlerine aracılık ettiği varsayılan her biri HIF1 ve dönüşüm mekanizmalarıyla ilişkisi olduğu saptanmış miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. HIF1-alfa protein düzeyi ve miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 ekspresyon düzeyleri arasındaki arasındaki ilişki de BB ve DEHB bağlamında ilk kez çalışmamız dahilinde incelendi. Çalışmamız ile aynı zamanda HIF1-alfa ve ilgili miRNA'ların BB ve DEHB'de başta kronotip olmak üzere hastalık şiddeti, eşik altı belirtiler, yaş, cinsiyet ve diğer klinik özelliklerle ilişkilerini ilk kez değerlendirdik.

Çalışmamız sonuçlarına genel olarak baktığımızda; BB grubu ve DEHB grubunda HIF1-alfa protein düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundaki düzeylere göre anlamlı düzeyde düşük seviyede seyrettiğini saptadık. Ayrıca DEHB grubunda azalan HIF1-alfa protein düzeylerinin ilaç kullanım durumundan bağımsız olduğunu tespit ettik. BB grubuyla sağlıklı kontroller kıyaslandığında miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-429 ve miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin BB grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu; BB grubuyla DEHB tanılı hastalar kıyaslandığında ise miRNA-429 ve miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin BB grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirledik. Ek olarak BB grubundaki hastaların HIF1-alfa protein düzeyleri ve miRNA-429 ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişkinin varlığını bulduk.

HIF1-alfa ve ilgili miRNA parametrelerinin hastalarda klinik veriler, ölçek puanları ile ilişkilerinin değerlendirilmesi sonucunda; BB grubunda artan yatış sayısı,

toplam atak sayısı ve ilerleyen yaşla birlikte HIF1-alfa protein düzeylerinin azaldığını; depresif atak sayısındaki artış ile miRNA-18a, miRNA-155 ve miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin de arttığını; artan manik atak ve toplam atak sayısı ile miRNA-210 ekspresyon düzeylerinin ise azaldığını belirledik. DEHB grubunda HDDÖ puanları daha yüksek olan dolayısıyla eşik altı depresif belirtileri daha fazla olan hastaların miRNA-18a ekspresyon düzeylerinin daha düşük seyrettiğini bulduk.

Grupların cinsiyet ve yaş üzerinden HIF1-alfa protein ve ilgili miRNA ekspresyon düzeylerini değerlendirdiğimizde; tüm katılımcılar genelinde kadınların miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin anlamlı ölçüde daha yüksek; kontrol grubu özelinde ise kadınlarda miRNA-18a ve miRNA-210, erkeklerde miRNA-155 ve miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin anlamlı seviyede yüksek olduğunu saptadık. Ek olarak tüm katılımcılar genelinde yaş ile miRNA-18a ve miRNA-210 ekspresyon düzeylerinin azaldığını belirledik.

Kronotipler baz alınarak yaptığımız incelemelerde; tüm katılımcıların genelinde akşamcıl kronotipe sahip bireylerin daha yüksek YMDÖ puanları; dolayısıyla daha fazla eşik altı hipomanik belirtiler sergileyebileceğini tespit ettik. Hem DEHB, BB ve kontrol grupları özelinde ayrı ayrı hem de tüm katılımcıların genelinde akşamcıl tiplerin, daha yüksek ASRS toplam ve alt puanlarıyla daha fazla dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sergilediğini bulduk. Ayrıca BB grubunda ara tipte olan hastaların sabahçıl tiptekilerle kıyaslandığında miRNA-429 ekspresyon düzeylerinin anlamlı seviyede yüksek olduğunu saptadık. Gruplarda HIF1-alfa protein düzeyleri ve kronotip arasındaki olası ilişkileri değerlendirdiğimizde anlamlı veriler elde edemedik.

Tüm verilerimiz göz önüne alındığında; BB ve DEHB'de saptadığımız azalmış HIF1-alfa düzeylerinin bu hastalıklarda kronik prenatal hipoksik maruziyetin bir göstergesi olabileceği, BB'da yükselen miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-429 ve miRNA-433 ekspresyon düzeylerinin uzayan hipoksik koşullara bir adaptasyon mekanizması olarak belirmiş olabileceği ve BB'da özellikle azalan HIF1-alfa protein düzeyleri ile uyumlu ve korele şekilde artan miRNA-429 ekspresyon düzeylerinin hipoksi adaptasyonunda etkin görevleri olabileceği düşünülmektedir. BB'da miRNA-429'un ara kronotipi olanlarda sabahçıl kronotipi olanlara göre anlamlı düzeyde daha

yüksek saptanması; miRNA-429'un daha gecikmiş bir sirkadiyen fazla ilişkisinin olabileceğine ve BB'un patofizyolojisinde hipoksik koşullar altında miRNA-429'un bir rolünün olabileceğine işaret etmektedir. DEHB'de ise azaldığı tespit edilen HIF1-alfa protein düzeylerine karşılık ilgili miRNA'larda anlamlı farklılıklar saptanmaması, hastalığın nörogelişimsel düzeyde hipoksiye adaptasyon mekanizmalarının bozulmuş olabileceği veya henüz bilmediğimiz başka moleküler süreçlerin devreye girmiş olabileceği yönünde yorumlanabilir. Araştırma sonuçlarımız; DEHB ve BB'un patofizyolojisinde hipoksinin ve HIF1-alfa'nın rolüne dair literatüre önemli bir katkıda bulunmakta; BB'da ilgili miRNA'ların hipoksiye adaptasyondaki olası görevlerine ilgi çekmektedir. Klinik veriler, yaş, cinsiyet ve kronotip bağlamında tespit ettiğimiz miRNA farklılıklarının her birinin ilgili konularda kısıtlı veri bulunan literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Bununla birlikte gelecekteki çalışmalarda DEHB ve BB'da HIF1-alfa ve hipoksi adaptasyonunun moleküler süreçlerinin aydınlatılması için hipoksi ile ilişkili başka parametrelere de odaklanılması ve daha geniş örneklemlerde araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak çalışmalarla HIF1-alfa ve ilgili miRNA'lardan yararlanarak BB ve DEHB'de erken müdahale yöntemleri geliştirebilir; tanı, klinik seyir ve tedavi süreçlerinde kullanılmak üzere yeni stratejiler sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet Lond Engl. 2016 Apr 9;387(10027):1561–72.
2. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. N Engl J Med. 2020 Jul 2;383(1):58–66.
3. Ludwig B, Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. Mol Psychiatry. 2016 Nov;21(11):1490–8.
4. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. Nat Rev Dis Primer. 2018 Mar 8;4:18008.
5. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet Lond Engl. 2020 Feb 8;395(10222):450–62.
6. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. 2007 Jun;164(6):942–8.
7. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry. 2006 Apr;163(4):716–23.
8. Acosta MT, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): complex phenotype, simple genotype? Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2004 Feb;6(1):1–15.
9. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. Curr Psychiatry Rep. 2011 Oct;13(5):333–44.
10. Smith TF, Schmidt-Kastner R, McGeary JE, Kaczorowski JA, Knopik VS. Pre- and Perinatal Ischemia-Hypoxia, the Ischemia-Hypoxia Response Pathway, and ADHD Risk. Behav Genet. 2016 May;46(3):467–77.
11. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry. 2005 Jan;10(1):40–68; image 5.
12. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. Front Neurosci. 2014;8:19.

13. Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. Am J Psychiatry. 2000 Feb;157(2):196–202.
14. Serocki M, Bartoszewska S, Janaszak-Jasiecka A, Ochocka RJ, Collawn JF, Bartoszewski R. miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target. Angiogenesis. 2018 May;21(2):183–202.
15. Kim J whan, Gao P, Liu YC, Semenza GL, Dang CV. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. Mol Cell Biol. 2007 Nov;27(21):7381–93.
16. Kim J whan, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. Cell Metab. 2006 Mar;3(3):177–85.
17. Campbell I, Campbell H. Mechanisms of insulin resistance, mitochondrial dysfunction and the action of the ketogenic diet in bipolar disorder. Focus on the PI3K/AKT/HIF1-a pathway. Med Hypotheses. 2020 Dec;145:110299.
18. Adamovich Y, Ladeuix B, Golik M, Koeners MP, Asher G. Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1α. Cell Metab. 2017 Jan 10;25(1):93–101.
19. Haukvik UK, McNeil T, Lange EH, Melle I, Dale AM, Andreassen OA, et al. Pre- and perinatal hypoxia associated with hippocampus/amygdala volume in bipolar disorder. Psychol Med. 2014 Apr;44(5):975–85.
20. Shibata T, Yamagata H, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Higuchi F, et al. The alteration of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes in mood disorder patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Jun 3;43:222–9.
21. Roy B, Yoshino Y, Allen L, Prall K, Schell G, Dwivedi Y. Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. Mol Diagn Ther. 2020 Jun;24(3):279–98.
22. Srivastav S, Walitza S, Grünblatt E. Emerging role of miRNA in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. Atten Deficit Hyperact Disord. 2018 Mar;10(1):49–63.

23. Fries GR, Carvalho AF, Quevedo J. The miRNome of bipolar disorder. J Affect Disord. 2018 Jun;233:110–6.
24. Fries GR, Lima CNC, Valvassori SS, Zunta-Soares G, Soares JC, Quevedo J. Preliminary investigation of peripheral extracellular vesicles' microRNAs in bipolar disorder. J Affect Disord. 2019 Aug 1;255:10–4.
25. Ceylan D, Tufekci KU, Keskinoglu P, Genc S, Özerdem A. Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder. J Affect Disord. 2020 Feb 1;262:99–107.
26. Joo EJ, Lee KY, Choi KS, Kim SH, Song JY, Bang YW, et al. Childhood attention deficit hyperactivity disorder features in adult mood disorders. Compr Psychiatry. 2012 Apr;53(3):217–23.
27. Michelini G, Kitsune GL, Hosang GM, Asherson P, McLoughlin G, Kuntsi J. Disorder-specific and shared neurophysiological impairments of attention and inhibition in women with attention-deficit/hyperactivity disorder and women with bipolar disorder. Psychol Med. 2016 Feb;46(3):493–504.
28. Brus MJ, Solanto MV, Goldberg JF. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians. J Psychiatr Pract. 2014 Nov;20(6):428–37.
29. O'Connell KS, Shadrin A, Bahrami S, Smeland OB, Bettella F, Frei O, et al. Identification of genetic overlap and novel risk loci for attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2021 Aug;26(8):4055–65.
30. Brancati GE, Perugi G, Milone A, Masi G, Sesso G. Development of bipolar disorder in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Affect Disord. 2021 Oct 1;293:186–96.
31. Goldney RD. From mania and melancholia to the bipolar disorders spectrum: a brief history of controversy. Aust N Z J Psychiatry. 2012 Apr;46(4):306–12.
32. Berrios GE. The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the nineteenth century. Cambridge University Press; 1996.
33. Association AP, Nomenclature C on, Statistics. Diagnostic and statistical manual: mental disorders. American Psychiatric Association; 1952.

34. Spitzer RL, Md KK, Williams JB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In: American psychiatric association. Citeseer; 1980.
35. American Psychiatric Association (Third Edition), Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, American Psychiatric Press, Washington, DC (1987) Revised.
36. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed). Washington, DC: American Psychiatric Association.
37. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed–text rev). Washington, DC: American Psychiatric Association.
38. Mason BL, Brown ES, Croarkin PE. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. Behav Sci Basel Switz. 2016 Jul 15;6(3):E14.
39. Birliği AP. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El kitabı (Çev. Ed.: E. Köroğlu)[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5]. Hekimler Yayın Birliği Ank. 2013;
40. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011 Mar;68(3):241–51.
41. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. J Psychiatr Res. 2017 Jan;84:310–7.
42. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007 May;64(5):543–52.
43. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. J Affect Disord. 2011 Oct;133(3):443–9.
44. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2003 Nov 15;123C(1):48–58.

45. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia--bipolar disorder boundary. Neurosci Biobehav Rev. 2010 May;34(6):897–921.
46. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet Lond Engl. 2013 May 11;381(9878):1654–62.
47. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2020 Mar;25(3):544–59.
48. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. Nat Genet. 2021 Jun;53(6):817–29.
49. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Oxford (Oxford University Press) 2007. 2007;
50. Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, Tsang TM, Huang JTJ, Yuan P, et al. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2009 Mar;14(3):269–79.
51. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. 2005 Jun;28(2):469–80.
52. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999. 2020 Oct;42(5):536–51.
53. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. 2005 Jun;28(2):443–67.
54. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. Neurosci Biobehav Rev. 2009 May;33(5):699–771.
55. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. Ther Adv Psychopharmacol. 2018;8(9):251–69.
56. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2000 Sep 15;48(6):445–57.

57. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97–170.
58. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2009 Mar;194(3):204–11.
59. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Deficit Hyperact Disord. 2010 Dec;2(4):241–55.
60. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. Psychol Med. 2006 Feb;36(2):159–65.
61. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2005 Jun 1;57(11):1313–23.
62. Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C, Zayats T, Klein M, Mota NR, et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2020 Sep;45(10):1617–26.
63. Thapar A. Discoveries on the genetics of ADHD in the 21st century: new findings and their implications. Am J Psychiatry. 2018;175(10):943–50.
64. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. Biol Psychiatry. 2005;57(11):1215–20.
65. Af A. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. J Clin Psychiatry [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 7];67 Suppl 8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16961424/
66. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. Behav Brain Sci. 2005 Jun;28(3):397–419; discussion 419-468.

67. Cabral P. Attention deficit disorders: are we barking up the wrong tree? Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. 2006 Mar;10(2):66–77.
68. Elliott BL, D'Ardenne K, Mukherjee P, Schweitzer JB, McClure SM. Limbic and Executive Meso- and Nigrostriatal Tracts Predict Impulsivity Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2022 Apr;7(4):415–23.
69. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? Neurochem Int. 2015 Mar;82:52–68.
70. SM S. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. T Alkın Çev Ed İstanbul Tıp Kitabevi. 2015;79.
71. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA. 2002 Oct 9;288(14):1740–8.
72. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. Am J Psychiatry. 2012 Mar;169(3):264–72.
73. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. Acta Psychiatr Scand. 2012 Feb;125(2):114–26.
74. Bozhilova NS, Michelini G, Kuntsi J, Asherson P. Mind wandering perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Sep;92:464–76.
75. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. Curr Psychiatry Rep. 2017 Jan;19(1):1.
76. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. Lancet Psychiatry. 2016 Jun 1;3(6):568–78.
77. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Eur Arch

Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Oct;257(7):371–7.

78. Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. J Nerv Ment Dis. 2002 Mar;190(3):147–57.
79. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Nat Rev Dis Primer. 2015 Aug 6;1(1):1–23.
80. Sibley MH, Arnold LE, Swanson JM, Hechtman LT, Kennedy TM, Owens E, et al. Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD. Am J Psychiatry. 2022 Feb;179(2):142–51.
81. Fischer AG, Bau CHD, Grevet EH, Salgado CAI, Victor MM, Kalil KLS, et al. The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. J Psychiatr Res. 2007 Dec;41(12):991–6.
82. Goodman DW, Thase ME. Recognizing ADHD in adults with comorbid mood disorders: implications for identification and management. Postgrad Med. 2009 Sep;121(5):20–30.
83. Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. Am J Addict. 2007;16 Suppl 1:24–32; quiz 33–4.
84. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [cited 2022 Jun 9]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493361/
85. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? J Affect Disord. 2003 Feb 1;73(3):211–21.
86. Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, Vargas-Cáceres S, Matura S, et al. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2021 May 1;124:100–23.
87. Pinna M, Visioli C, Rago CM, Manchia M, Tondo L, Baldessarini RJ. Attention deficit-hyperactivity disorder in adult bipolar disorder patients. J Affect Disord.

2019 Jan 15;243:391–6.

88. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J. Examining the Comorbidity Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Bipolar I Disorder: A Meta-Analysis of Family Genetic Studies. Am J Psychiatry. 2012 Dec;169(12):1256–66.
89. Tole F, Kopf J, Schröter K, Palladino VS, Jacob CP, Reif A, et al. The role of pre-, peri-, and postnatal risk factors in bipolar disorder and adult ADHD. J Neural Transm Vienna Austria 1996. 2019 Sep;126(9):1117–26.
90. van Hulzen KJE, Scholz CJ, Franke B, Ripke S, Klein M, McQuillin A, et al. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. Biol Psychiatry. 2017 Nov 1;82(9):634–41.
91. Smith TF, Anastopoulos AD, Garrett ME, Arias-Vasquez A, Franke B, Oades RD, et al. Angiogenic, neurotrophic, and inflammatory system SNPs moderate the association between birth weight and ADHD symptom severity. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet. 2014 Dec;165B(8):691–704.
92. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010 Sep;49(9):863–73.
93. Scott J, McNeill Y, Cavanagh J, Cannon M, Murray R. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: Systematic review. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2006 Jul;189:3–11.
94. Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, Cnattingius S, Lambe MP, Yin L, et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. Arch Gen Psychiatry. 2012 Jun;69(6):E1-8.
95. Pugliese V, Bruni A, Carbone EA, Calabrò G, Cerminara G, Sampogna G, et al. Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. Psychiatry Res. 2019 Jan;271:23–30.
96. Wang B, Zeng H, Liu J, Sun M. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases. Front Neurosci. 2021;15:755554.

97. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. Trends Endocrinol Metab TEM. 2009 Sep;20(7):332–40.
98. Fuhrmann DC, Brüne B. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. Redox Biol. 2017 Aug;12:208–15.
99. Marchi D, van Eeden FJM. Homeostatic Regulation of Glucocorticoid Receptor Activity by Hypoxia-Inducible Factor 1: From Physiology to Clinic. Cells. 2021 Dec 7;10(12):3441.
100. Wang G, Wang JJ, Fu XL, Guang R, To SST. Advances in the targeting of HIF-1α and future therapeutic strategies for glioblastoma multiforme (Review). Oncol Rep. 2017 Feb;37(2):657–70.
101. Varela RB, Cararo JH, Tye SJ, Carvalho AF, Valvassori SS, Fries GR, et al. Contributions of epigenetic inheritance to the predisposition of major psychiatric disorders: Theoretical framework, evidence, and implications. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Apr;135:104579.
102. Issler O, Chen A. Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2015 Apr;16(4):201–12.
103. Danka Mohammed CP, Park JS, Nam HG, Kim K. MicroRNAs in brain aging. Mech Ageing Dev. 2017 Dec;168:3–9.
104. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öİ, Karababa IF, Kandemir SB, et al. Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. Neurosci Lett. 2014 Sep 19;580:158–62.
105. Han F, Wu Y, Jiang W. MicroRNA-18a Decreases Choroidal Endothelial Cell Proliferation and Migration by Inhibiting HIF1A Expression. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2015 Jun 5;21:1642–7.
106. Bruning U, Cerone L, Neufeld Z, Fitzpatrick SF, Cheong A, Scholz CC, et al. MicroRNA-155 promotes resolution of hypoxia-inducible factor 1alpha activity during prolonged hypoxia. Mol Cell Biol. 2011 Oct;31(19):4087–96.
107. Chan SY, Loscalzo J. MicroRNA-210: a unique and pleiotropic hypoxamir. Cell Cycle Georget Tex. 2010 Mar 15;9(6):1072–83.
108. Janaszak-Jasiecka A, Bartoszewska S, Kochan K, Piotrowski A, Kalinowski L, Kamysz W, et al. miR-429 regulates the transition between Hypoxia-Inducible

Factor (HIF)1A and HIF3A expression in human endothelial cells. Sci Rep. 2016 Mar 8;6:22775.

109. Zhang L, Zhang Y, Zhang X, Zhang Y, Jiang Y, Xiao X, et al. MicroRNA-433 Inhibits the Proliferation and Migration of HUVECs and Neurons by Targeting Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha. J Mol Neurosci MN. 2017 Feb;61(2):135–43.
110. Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. Curr Psychiatry Rep. 2014 Oct;16(10):483.
111. Kivelä L, Papadopoulos MR, Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. Curr Sleep Med Rep. 2018;4(2):94–103.
112. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Sep;72(9):673–82.
113. Korman M, Palm D, Uzoni A, Faltraco F, Tucha O, Thome J, et al. ADHD 24/7: Circadian clock genes, chronotherapy and sleep/wake cycle insufficiencies in ADHD. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2020 Mar;21(3):156–71.
114. Adamovich Y, Dandavate V, Asher G. Circadian clocks' interactions with oxygen sensing and signalling. Acta Physiol Oxf Engl. 2022 Feb;234(2):e13770.
115. Kiyan HF, Kiyan T. Yaşlanma ve Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizmaları. Türkiye Klin Sağlık Bilim Derg. 2019;4(3):400–10.
116. Joseph V, Mamet J, Lee F, Dalmaz Y, Van Reeth O. Prenatal hypoxia impairs circadian synchronisation and response of the biological clock to light in adult rats. J Physiol. 2002 Aug 15;543(Pt 1):387–95.
117. Gabryelska A, Sochal M, Turkiewicz S, Białasiewicz P. Relationship between HIF-1 and Circadian Clock Proteins in Obstructive Sleep Apnea Patients-Preliminary Study. J Clin Med. 2020 May 25;9(5):E1599.
118. Elbir M, Alp Topbas O, Bayad S, Kocabas T, Topak OZ, Cetin S, et al. Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language. Turk J Psychiatry. 2019;
119. First MB, Williams JB, Karg RS, Spitzer RL. SCID-5-CV: structured clinical

interview for DSM-5 disorders; research version. Arlingt VA Am Psychiatr Assoc Publ. 2015;

120. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56.
121. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı | TR Dizin [Internet]. [cited 2022 Jun 17]. Available from: https://app.trdizin.gov.tr/makale/TkRFMU16TXo/hamilton-depresyon-derecelendirme-olcegi-hddo-nin-gecerliligi-guvenirliligi-ve-klinikte-kullanimi
122. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133(5):429–35.
123. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Derg. 2001;13(2):107–14.
124. Doğan S, Öncü B, Saraçoğlu Varol G, Kucukgoncu S. Validity and reliability of the Turkish version of the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1. 1). Anadolu Psikiyatri Derg-Anatol J Psychiatry. 2009;
125. Pündük Z, Gür H, Ercan İ. Sabahçil-Akşamcil Anketi Türkçe uyarlamasinda güvenilirlik çalişmasi. Türk Psikiyatri Derg. 2005;
126. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. Nat Protoc. 2008;3(6):1101–8.
127. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2021 Sep;128:789–818.
128. Schmengler H, Peeters M, Stevens GWJM, Kunst AE, Hartman CA, Oldehinkel AJ, et al. Educational level, attention problems, and externalizing behaviour in adolescence and early adulthood: the role of social causation and health-related selection-the TRAILS study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2021 Nov 19;
129. Henning C, Summerfeldt LJ, Parker JDA. ADHD and Academic Success in University Students: The Important Role of Impaired Attention. J Atten Disord. 2022 Apr;26(6):893–901.

130. Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, et al. Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population. J Affect Disord. 2011 Mar;129(1–3):68–74.
131. Donovan GH, Michael YL, Gatziolis D, Mannetje A 't, Douwes J. Association between exposure to the natural environment, rurality, and attention-deficit hyperactivity disorder in children in New Zealand: a linkage study. Lancet Planet Health. 2019 May;3(5):e226–34.
132. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. Curr Psychiatry Rep. 2020 Jan 18;22(2):6.
133. Semerci B, Taskıran S, Tufan E, Şanlı I. Factors predicting treatment adherence in patients with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary study. Atten Deficit Hyperact Disord. 2016 Sep;8(3):139–47.
134. Burton CZ, Ryan KA, Kamali M, Marshall DF, Harrington G, McInnis MG, et al. Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more "severe" illness? Bipolar Disord. 2018;20(1):18–26.
135. Valentí M, Pacchiarotti I, Undurraga J, Bonnín CM, Popovic D, Goikolea JM, et al. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2015 Aug;17(5):549–59.
136. Septier M, Stordeur C, Zhang J, Delorme R, Cortese S. Association between suicidal spectrum behaviors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2019;103:109–18.
137. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. J Clin Psychopharmacol. 2016 Aug;36(4):355–71.
138. Estévez-Lamorte N, Foster S, Eich-Höchli D, Moggi F, Gmel G, Mohler-Kuo M. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder, risky substance use and substance use disorders: a follow-up study among young men. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Sep;269(6):667–79.
139. Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, et

al. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Eur Addict Res. 2018;24(1):43–51.

140. Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. J Clin Psychiatry. 2009 Nov;70(11):1557–62.
141. Powell V, Agha SS, Jones RB, Eyre O, Stephens A, Weavers B, et al. ADHD in adults with recurrent depression. J Affect Disord. 2021 Dec 1;295:1153–60.
142. Kroeger RA, Umberson D, Powers DA, Forrest DL. The Effects of Family Transitions on Depressive Symptoms: Differences among Young Adults with and without Childhood Symptoms of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. Soc Ment Health. 2020 Nov;10(3):237–56.
143. Bitsko RH, Holbrook JR, O'Masta B, Maher B, Cerles A, Saadeh K, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Prenatal, Birth, and Postnatal Factors Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. Prev Sci Off J Soc Prev Res. 2022 Mar 18;
144. Dela Cruz J a. D, Schmidt-Kastner R, Stevens J a. A, Steinbusch HWM, Rutten BPF. Differential distribution of hypoxia-inducible factor 1-beta (ARNT or ARNT2) in mouse substantia nigra and ventral tegmental area. J Chem Neuroanat. 2014 Nov;61–62:64–71.
145. McClendon E, Chen K, Gong X, Sharifnia E, Hagen M, Cai V, et al. Prenatal cerebral ischemia triggers dysmaturation of caudate projection neurons. Ann Neurol. 2014;75(4):508–24.
146. Emond V, Joyal C, Poissant H. [Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. L'Encephale. 2009 Apr;35(2):107–14.
147. Blackwood NJ, Howard RJ, Bentall RP, Murray RM. Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. Am J Psychiatry. 2001 Apr;158(4):527–39.
148. Kast RE. How lithium treatment generates neutrophilia by enhancing phosphorylation of GSK-3, increasing HIF-1 levels and how this path is important during engraftment. Bone Marrow Transplant. 2008 Jan;41(1):23–6.

149. Nowacka MM, Obuchowicz E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. Neuropeptides. 2012 Feb;46(1):1–10.
150. Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, et al. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9(5):607–12.
151. Iga J ichi, Ueno S ichi, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, et al. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(3):658–63.
152. Bekhbat M, Treadway MT, Goldsmith DR, Woolwine BJ, Haroon E, Miller AH, et al. Gene signatures in peripheral blood immune cells related to insulin resistance and low tyrosine metabolism define a sub-type of depression with high CRP and anhedonia. Brain Behav Immun. 2020 Aug;88:161–5.
153. Kang I, Kondo D, Kim J, Lyoo IK, Yurgelun-Todd D, Hwang J, et al. Elevating the level of hypoxia inducible factor may be a new potential target for the treatment of depression. Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110398.
154. Wong DL, Tai TC, Wong-Faull DC, Claycomb R, Siddall BJ, Bell RA, et al. Stress and adrenergic function: HIF1α, a potential regulatory switch. Cell Mol Neurobiol. 2010 Nov;30(8):1451–7.
155. Shi YJ, Ma ZQ, Tang JW, Zhao Y, Wang X, Liu Q, et al. The integration of multiple signaling pathways provides for bidirectional control of CRHR1 gene transcription in rat pituitary cell during hypoxia. Mol Cell Endocrinol. 2017 Oct 15;454:12–22.
156. Harrell CS, Rowson SA, Neigh GN. Pharmacological stimulation of hypoxia inducible factor-1α facilitates the corticosterone response to a mild acute stressor. Neurosci Lett. 2015 Jul 23;600:75–9.
157. Burtscher J, Niedermeier M, Hüfner K, van den Burg E, Kopp M, Stoop R, et al. The interplay of hypoxic and mental stress: Implications for anxiety and depressive disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Jul;138:104718.
158. Schmidt-Kastner R, Guloksuz S, Kietzmann T, van Os J, Rutten BPF. Analysis

of GWAS-Derived Schizophrenia Genes for Links to Ischemia-Hypoxia Response of the Brain. Front Psychiatry. 2020;11:393.

159. Howell KR, Pillai A. Long-Term Effects of Prenatal Hypoxia on Schizophrenia-Like Phenotype in Heterozygous Reeler Mice. Mol Neurobiol. 2016 Jul;53(5):3267–76.
160. Şimşek F, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Şirin FB, Bozkurt M. Comparison of Serum VEGF, IGF-1, and HIF-1α Levels in Children with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls. J Autism Dev Disord. 2021 Oct;51(10):3564–74.
161. Tomita S, Ueno M, Sakamoto M, Kitahama Y, Ueki M, Maekawa N, et al. Defective brain development in mice lacking the Hif-1alpha gene in neural cells. Mol Cell Biol. 2003 Oct;23(19):6739–49.
162. Koh MY, Powis G. Passing the baton: the HIF switch. Trends Biochem Sci. 2012 Sep;37(9):364–72.
163. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and Inflammation: Insights From High-Altitude Physiology. Front Physiol. 2021;12:676782.
164. Choudhry H, Harris AL. Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. Cell Metab. 2018 Feb 6;27(2):281–98.
165. Wu K, Guo C, Li Y, Yang J, Zhou Q, Cheng S, et al. MicroRNA-18a-5p regulates the Warburg effect by targeting hypoxia-inducible factor 1α in the K562/ADM cell line. Exp Ther Med. 2021 Oct;22(4):1069.
166. Uchida S, Nishida A, Hara K, Kamemoto T, Suetsugi M, Fujimoto M, et al. Characterization of the vulnerability to repeated stress in Fischer 344 rats: possible involvement of microRNA-mediated down-regulation of the glucocorticoid receptor. Eur J Neurosci. 2008 May;27(9):2250–61.
167. Xu J, Wang R, Liu Y, Wang W, Liu D, Jiang H, et al. Short- and long-term alterations of FKBP5-GR and specific microRNAs in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats induced by adolescent stress contribute to depression susceptibility. Psychoneuroendocrinology. 2019 Mar;101:204–15.
168. Pan B, Liu Y. Effects of duloxetine on microRNA expression profile in frontal lobe and hippocampus in a mouse model of depression. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(11):15454–61.
169. Zurawek D, Gruca P, Antkiewicz-Michaluk L, Dziedzicka-Wasylewska M.

Resilient Phenotype in Chronic Mild Stress Paradigm Is Associated with Altered Expression Levels of miR-18a-5p and Serotonin 5-HT1a Receptor in Dorsal Part of the Hippocampus. Mol Neurobiol. 2019 Nov;56(11):7680–93.

170. Fonken LK, Gaudet AD, Gaier KR, Nelson RJ, Popovich PG. MicroRNA-155 deletion reduces anxiety- and depressive-like behaviors in mice. Psychoneuroendocrinology. 2016 Jan;63:362–9.
171. Dai J, Pan JY, Liao N, Shi J, Zeng Q, Huang L, et al. Influence of miR-155 on behaviors of depression mice through regulating Wnt/β-catenin signaling pathway. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Feb;24(3):1398–407.
172. Huan Z, Mei Z, Na H, Xinxin M, Yaping W, Ling L, et al. lncRNA MIR155HG Alleviates Depression-Like Behaviors in Mice by Regulating the miR-155/BDNF Axis. Neurochem Res. 2021 Apr;46(4):935–44.
173. Wang X, Wang B, Zhao J, Liu C, Qu X, Li Y. MiR-155 is involved in major depression disorder and antidepressant treatment via targeting SIRT1. Biosci Rep. 2018 Dec 21;38(6):BSR20181139.
174. Hung YY, Chou CK, Yang YC, Fu HC, Loh EW, Kang HY. Exosomal let-7e, miR-21-5p, miR-145, miR-146a and miR-155 in Predicting Antidepressants Response in Patients with Major Depressive Disorder. Biomedicines. 2021 Oct 9;9(10):1428.
175. Pisanu C, Merkouri Papadima E, Melis C, Congiu D, Loizedda A, Orrù N, et al. Whole Genome Expression Analyses of miRNAs and mRNAs Suggest the Involvement of miR-320a and miR-155-3p and their Targeted Genes in Lithium Response in Bipolar Disorder. Int J Mol Sci. 2019 Nov 30;20(23):E6040.
176. Rizzo R, Ragusa M, Barbagallo C, Sammito M, Gulisano M, Calì PV, et al. Circulating miRNAs profiles in Tourette syndrome: molecular data and clinical implications. Mol Brain. 2015 Jul 25;8:44.
177. Kai AKL, Chan LK, Lo RCL, Lee JMF, Wong CCL, Wong JCM, et al. Down-regulation of TIMP2 by HIF-1α/miR-210/HIF-3α regulatory feedback circuit enhances cancer metastasis in hepatocellular carcinoma. Hepatol Baltim Md. 2016 Aug;64(2):473–87.
178. Li Z, Meng D, Li G, Xu J, Tian K, Li Y. Overexpression of microRNA-210 promotes chondrocyte proliferation and extracellular matrix deposition by

targeting HIF-3α in osteoarthritis. Mol Med Rep. 2016 Mar;13(3):2769–76.

179. Gillet V, Ouellet A, Stepanov Y, Rodosthenous RS, Croft EK, Brennan K, et al. miRNA Profiles in Extracellular Vesicles From Serum Early in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Nov 1;104(11):5157–69.
180. Jiang Y, Li L, Tan X, Liu B, Zhang Y, Li C. miR-210 mediates vagus nerve stimulation-induced antioxidant stress and anti-apoptosis reactions following cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. J Neurochem. 2015 Jul;134(1):173–81.
181. Nunomura A, Perry G. RNA and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Focus on microRNAs. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:2638130.
182. Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Torvik VI, Turecki G, Dwivedi Y. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. PloS One. 2012;7(3):e33201.
183. Bobińska K, Szemraj J, Mossakowska-Wójcik J, Gałecki P, Talarowska M. The significance of microRNAs in the course of rDD. Pharmacol Rep PR. 2017 Apr;69(2):206–12.
184. Ravanidis S, Bougea A, Papagiannakis N, Koros C, Simitsi AM, Pachi I, et al. Validation of differentially expressed brain-enriched microRNAs in the plasma of PD patients. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Sep;7(9):1594–607.
185. Murri M, Insenser M, Fernández-Durán E, San-Millán JL, Escobar-Morreale HF. Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones, and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103, and miRNA-155 expression. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Nov;98(11):E1835-1844.
186. Klinge CM. miRNAs regulated by estrogens, tamoxifen, and endocrine disruptors and their downstream gene targets. Mol Cell Endocrinol. 2015 Dec 15;418 Pt 3:273–97.
187. Muralimanoharan S, Guo C, Myatt L, Maloyan A. Sexual dimorphism in miR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity. Int J Obes 2005. 2015 Aug;39(8):1274–81.
188. Kinser HE, Pincus Z. MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process. Hum Genet. 2020 Mar;139(3):291–308.

189. Williams J, Smith F, Kumar S, Vijayan M, Reddy PH. Are microRNAs true sensors of ageing and cellular senescence? Ageing Res Rev. 2017 May;35:350–63.
190. Tsamou M, Martens DS, Cox B, Madhloum N, Vrijens K, Nawrot TS. Sex-specific associations between telomere length and candidate miRNA expression in placenta. J Transl Med. 2018 Sep 12;16(1):254.
191. Rohr KE, McCarthy MJ. The impact of lithium on circadian rhythms and implications for bipolar disorder pharmacotherapy. Neurosci Lett. 2022 Aug 24;786:136772.
192. Chrobak AA, Tereszko A, Dembinska-Krajewska D, Arciszewska A, Dopierała E, Siwek M, et al. Corrigendum to ``The role of affective temperaments assessed by the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A) in the relationship between morningness-eveningness and bipolarity'' [Journal of Affective Disorders 232 (2018) 83-88]. J Affect Disord. 2018 Dec 1;241:637.
193. Taillard J, Sagaspe P, Philip P, Bioulac S. Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. Biochem Pharmacol. 2021 Sep;191:114438.

EKLER

EK-1. EtiK Kurul Onayı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/31
Konu : Etik Kurul Kararı

04.03.2021

Sayın:Dr.Öğr.Üy.Esat Fahri AYDIN
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Bipolar Bozukluk ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında HIF1-alfa ve HIF1 ile İlişkili miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Dr.Öğr.Üy.Esat Fahri AYDIN
2.

Yardımcı Araştırmacı :
1-Arş.Gör.Dr.Tuğba Koca LAÇİN
2-Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Yüce KAHRAMAN
3-Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Dr.Öğr.Üy.Esat Fahri AYDIN**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Bipolar Bozukluk ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında HIF1-alfa ve HIF1 ile İlişkili miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 01 Karar No: 5**	**Tarih:** 04.03.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Bipolar Bozukluk ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında HIF1-alfa ve HIF1 ile İlişkili miRNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi.
Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. Öğr.Üyesi Esat Fahri Aydın
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş.Gör.Dr. Tuğba Koca Laçin
Destekleyici (varsa):

"**BİPOLAR BOZUKLUK İLE DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU HASTALARINDA HIF1-ALFA VE HIF1 İLE İLİŞKİLİ MİRNA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Bipolar Bozukluk veya Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Dr. Öğr.Üyesi Esat Fahri Aydın sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Bu araştırmada, BAB ve DEHB'de HIF1-alfa protein düzeyi ve HIF1-alfa ile ilişkili miRNA'ların düzeylerini değerlendirerek her iki hastalıkta benzerliklerini saptayabilmek amaçlanmıştır.
- Bu çalışmaya 50 Bipolar Bozukluk remisyon dönemindeki hasta, 50 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hastası ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 150 kişinin katılması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?
Çalışmamızda; Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre BAB tip I ve DEHB tanısı konulan; sonrasında yapılandırılmış psikiyatrik görüşmede (SCID-V ile) tanıları doğrulanan ve çalışma için yazılı onam veren hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alınması planlandı. Sağlıklı kontrol grubunun DSM-V ölçütlerine göre herhangi bir eksen I tanısı konulmayan, dışlanma ölçütlerini karşılamayan, çalışma için onam veren kişilerden oluşturulması planlandı. Çalışmaya katılacak kişilerin 50 BAB tip I hastası, 50 DEHB hastası, 50 sağlıklı kontrolden oluşması planlanmaktadır. Katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, eğitim düzeyi, aylık gelir, cinsiyet vb.) ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız veri formuna

göre kayıt edilecektir. Ardından klinisyen tarafından Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, ruhsal bozukluğun şiddetini değerlendirmek için Klinik Global İzlem (CGI-S) ölçeği uygulanacak; Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği ve kronotipi tercihini değerlendirmek için ise Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği katılımcılar tarafından doldurulacaktır. Katılımcılardan klinik değerlendirmelerinin ardından sabah 08:00-10:00 saatleri arasında 10 ml tam kan örnekleri alınacak, bunun 5 ml'i Biyokimya tüpüne alınacak ve Biyokimya Laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilecektir. Elde edilen serum Epenndorf tüpüne konulacak ve HIF1-alfa düzeylerine bakılana kadar -80°C'de depolanacaktır. Artakalan 5 ml'lik kan örneğinden Tıbbi Genetik Laboratuvarında santrifüj edilerek elde edilecek plasma, ekzozom ve miRNA izolasyonu yapılana dek -80°C'de saklanacaktır. Eksozomların izolasyonu ile miRNA-18a, miRNA-155, miRNA-210, miRNA-429, miRNA-433 düzeylerine hazır kitler kullanılarak bakılacaktır. İzolasyonlar yapıldıktan sonra miRNA ekspresyon düzeyleri Real time PCR cihazında çalışılacaktır. Sonuçlar cihazın software ile değerlendirilecektir. Çalışmaya alınan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastaların tedavilerinde, çalışma için herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?
Çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?
Bipolar Bozukluk ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun nedenselliğinin yakından incelenmesiyle her iki hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi, bu iki hastalığa dair yeni yaklaşımlar sunulabilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?
Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Tuğba Koca Laçin
GÖREVİ : Arş.Gör.Dr.
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF AÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Öğr.Üyesi Esat Fahri Aydın tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Arş.Gör.Dr.Tuğba Koca Laçin'i _____ numaralı telefon ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri
Kliniği'nden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.*

EK-3. SosyodemografiK ve Klinik Veri Formu

1) Ad Soyad: **2) Yaş:**

3) Cinsiyet:

1: Erkek

2: Kadın

4) Medeni Durum:

1:Bekar
2: Evli

3: Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor

5) Kiminle yaşıyor?

1: Yalnız

2: Ailesiyle

3: Arkadaşlarıyla

6)Evlilik Sayısı:

7) Çocuk

1:Var (Sayısı:.....)

2:Yok

8) Yaşadığı Yer:

1:Köy 2:İlçe 3:İl merkezi

9) Toplam Öğrenim Süresi(yıl olarak):

10) Öğrenim Durumu:

1: İlkokul mezunu

2: İlköğretim Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)

3: Lise Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)

4: Yükseköğrenim Mezunu(12-16 yıl arası öğrenim)

5: Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim(16 yıldan fazla süreli öğrenim)

11) Çalışma Durumu:

1: Çalışıyor

2: Öğrenci

3: Ev hanımı

4: Emekli

5:Çalışmıyor

12) Sosyoekonomik Düzey:

1: Düşük düzey gelir (<3000 TL/ay net gelir)

2: Orta düzey gelir(3000-5000 TL/ay net gelir)

3: Yüksek düzey gelir(>5000 TL/ay net gelir)

13) Annesi hayatta mı?

1: Evet

2: Hayır (Hayatta değilse kaç yaşındayken ölmüş?(……..)

14) Babası hayatta mı?

1: Evet

2: Hayır (Hayatta değilse kaç yaşındayken ölmüş?.....)

15) Anne- baba boşanma öyküsü var mı?

1:Hayır

2:Evet (Boşanma olduysa hasta kaç yaşındayken olmuş?.....)

16) Çeşitli sebeplerle anne babanın ayrı yaşama öyküsü var mı?

1:Hayır

2:Evet (Ayrılma varsa hasta kaç yaşındayken ayrılmışlar?.....)

17) Hastalığın ilk başlangıç yaşı:

18) Teşhis konulma yaşı:

19) Tedavinin başlaması ile ilk epizot arasında geçen süre (ay üzerinden):

20) Hastalığın süresi (ay üzerinden):

21) Hastaneye yatışı var mı?

1. Yok

2: Var (Varsa ilk hastaneye yatış yaşı:.....)

22) Hastaneye yatış varsa; yatış sayısı:

23) Şu anki remisyon süresi kaç ay:

24) Toplam depresif epizod sayısı:

25) İlk depresif epizot yaşı:

26) Toplam manik epizod sayısı:

27) İlk manik epizot yaşı:

28) Toplam hipomanik epizot sayısı:

29) İlk hipomanik epizot yaşı:

30)Toplam karma epizot sayısı:

31) İlk karma epizot yaşı:

32) Toplam epizod sayısı:

33) Hastanın ilk atağı nedir?

1: Depresyon

2: Manik

3: Hipomanik

4: Karma

34) Hızlı döngülülük hikayesi:

1: Yok

2: Var

35) İntihar girişimi var mı?

1: Yok

2: Var (intihar girişimi sayısı:……..……..)

36) Hayatı boyunca; cildini kesme, cildini çizme, kendini ısırma, derisini yolma, kendine vurma, kendini yakma, yara iyileşmesini bozmak şeklinde gibi metotlarla **hiç kendisine zarar verme(self mutilasyon) girişimi olmuş mu?**

1: Hayır

2: Evet

37) Herhangi bir duygudurum atağında psikotik belirtisi olmuş mu?

1: Hayır

2: Evet

38) EKT tedavisi görmüş mü?

1: Hayır

2: Evet (Aldıysa kaç defa almış:……...)

39)Ailede(birinci dereceden akrabasında; anne, baba, kardeş veya çocuk) intihar girişimi öyküsü var mı?

1: Yok

2: Var (intihar girişimi sayısı:……..……..)

40) Ailede(birinci dereceden akrabasında; anne, baba, kardeş veya çocuk) psikiyatrik bozukluk öyküsü:

1: Yok

2:Majör Depresif Bozukluk 3:Bipolar Affektif Bozukluk 4:Şizofreni 5:Şizoaffektif Bozukluk 6:Panik Bozukluk 7:Alkol Kullanım Bozukluğu 8:Madde Kullanım Bozukluğu 9:Nörobilişsel Bozukluk 10:Yaygın Anksiyete Bozukluğu 11:Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu 12:Obsesif Kompulsif Bozukluk

13:Bedensel Belirti Bozukluğu 14:Hastalık Kaygısı Bozukluğu 15:Konversiyon Bozukluğu 16) Başka:

41) Sigara kullanımı var mı?

1: Yok

2: Var:…….. (paket/gün)

42) Alkol kullanımı var mı?

1: Yok

2: Var:……..

43) Madde kullanımı var mı?

1: Yok

2: Var:…….. (türünü belirtiniz)

44) Halen kullandığı ilaçlar ve dozları?

1. Lityum ve dozu:
2. Valproik asit ve dozu:
3. Karbamazepin ve dozu:
4. Lamotrijin ve dozu:
5. Ketiyapin ve dozu:
6. Olanzapin ve dozu:
7. Risperidon ve dozu:
8. Paliperidon ve dozu:
9. Amisülpirid ve dozu:
10. Aripiprazol ve dozu:
11. Klozapin ve dozu
12. Haloperidol ve dozu:
13. Zuklopentiksol ve dozu:
14. Metilfenidat ve dozu, kısa/uzun etkili:
15. Amfetamin ve dozu:
16. Atomoksetin ve dozu:
17. Bupropion ve dozu:
18. Venlafaksin ve dozu:
19. Duloksetin ve dozu:
20. Essitalopram ve dozu
21. Sertralin ve dozu:
22. Paroksetin ve dozu:
23. Fluoksetin ve dozu:
24. Trisiklik Antidepresanlar ve dozu:
25. Modafinil ve dozu:
26. Benzodiazepinler ve dozu:
27. Diğer:

45) Hastanın kullandığı ilacın varsa kan düzeyi:

1:Lityum kan düzeyi:

2:Valproikasit kan düzeyi:

3:Karbamazepin kan düzeyi:

4:Diğer:

46) Hamilton depresyon skoru:

47) Young mani skoru:

48)Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, (Adult ADHD Self-Report Scale/ASRS-v1.1):

1. bölümde (Dikkat Eksikliği) karşılanan kriter sayısı:

1. bölümden (Dikkat Eksikliği) elde edilen DEHB puanı:

49) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, (Adult ADHD Self-Report Scale/ASRS-v1.1):

2. bölümde (Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik) karşılanan kriter sayısı:

2. bölümden (Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik) elde edilen DEHB puanı:

50) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, (Adult ADHD Self-Report Scale/ASRS-v1.1):

1. ve 2. bölümlerde karşılanan toplam kriter sayısı:

1. ve 2. bölümlerde elde edilen toplam DEHB puanı:

51) Klinik görüşmeye dayanarak DEHB alt tipi:

1:Dikkat eksikliği baskın tip

2:Hiperaktivite/Dürtüsellik baskın tip

3:Bileşik tip

EK-4. Young Mani Deerecelendirme Ölçeği

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılınan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ
1) Yükselmiş duygudurum
0. Yok
1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme
2) Hareket ve enerji artışı
0. Yok
1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite
3) Cinsel ilgi
0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem
4) Uyku
0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor
5) İritabilite
0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı
0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu
0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği
0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış
0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm
0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü
0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

1) Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
0. Yok.
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor

2) Suçluluk duyguları
0. Yok.
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar
0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4) Uykuya dalamamak
0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.

5) Gece yarısı uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6) Sabah erken uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredditolduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelere harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, işlerin dışında sevisteki işlerin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

8) Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşme yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.

9) Ajitasyon

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

0. Yok.
1. Hafif
2. Orta
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare.
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı.
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme.
Sık idrara çıkma. Terleme.

12) Somatik semptomlar (gastrointestinal)

0. Yok.
1. İstahsız, ancak personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik Semptomlar (genel)

0. Yok.
1. Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolay yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok.
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı.

15) Hipokondriaklık

0. Yok.
1. Kuruntulu.
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriaklık delüzyonları.

16) Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.

1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

2.Haftada 1 kg’dan fazla kilo kaybı.

17) Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun farkında.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK-6. Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır, geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Size doğru gelen seçeneği uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

1. Eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygunu olurdu?

Sabah 05:00 - Sabah 06:30 ( ) 5
Sabah 06:30 - Sabah 07:45 ( ) 4
Sabah 07:45 - Sabah 09:45 ( ) 3
Sabah 09:45 - Sabah 11:00 ( ) 2
Sabah 11:00 - Öğle 12:00 ( ) 1
Öğle 12:00 - Sabah 05:00 ( ) 0

2. Eğer akşam planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yatmak sizin için en uygunu olurdu?

Akşam 20:00 - Gece 21:00 ( ) 5
Gece 21:00 - Gece 22:15 ( ) 4
Gece 22:15 - Gece yarısından sonra 24:30 ( ) 3
Gece yarısından sonra 24:30 - Sabah 01:45 ( ) 2
Sabah 01:45 - Sabah 03:00 ( ) 1
Sabah 03:00 - Sabah 08:00 ( ) 0

3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?

Hiç bağımlı hissetmem ( ) 4
Çok az bağımlı hissederim ( ) 3
Oldukça bağımlı hissederim ( ) 2
Çok bağımlı hissederim ( ) 1

4. Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?

Asla kolay gelmez ( ) 1
Çok kolay gelmez ( ) 2
Oldukça kolay gelir ( )3
Çok kolay gelir ( ) 4

5. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?

Asla canlı hissetmem ( ) 1
Hafif canlı hissederim ( ) 2
Oldukça canlı hissederim ( ) 3
Çok canlı hissederim ( ) 4

6. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?

Çok kötü ( ) 1
Oldukça kötü ( ) 2
Oldukça iyi ( ) 3
Çok iyi ( ) 4

7. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?

Çok yorgun ( ) 1
Oldukça yorgun ( ) 2
Oldukça dinlenmiş ( ) 3
Çok dinlenmiş ( ) 4

8. Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?

Asla geç yatmam ( ) 4
1 saatten daha az geç yatarım ( ) 3
1-2 saat daha geç yatarım ( ) 2
2 saatten daha fazla gecikirim ( ) 1

9. Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınızın da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 07:00-08:00 arası olduğunu söyledi. Bu saatlerde en iyi performansını gösterebilir misin?

İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( ) 4
Orta derecede başarılı olurum ( ) 3
Güç olacaktır ( ) 2
Çok güç olacaktır ( ) 1

10. Saat kaç civarında kendinizi yorulmuş hissediyorsunuz ve uykunuz geliyor?

Gece8:00 - Gece 9:00 ( ) 5
Gece 9:00 - Gece 10:15 ( ) 4
Gece 10:15 - Gece yarısından sonra 12:45 ( ) 3
Gece yarısından sonra 12:45 - Sabah 02:00 ( ) 2
Sabaha karşı 02:00 - Sabah 03:00 ( ) 1

11. Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığını düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması sizce uygun olur?

Sabah 08:00 - 10:00 ( ) 4
Sabah 11:00 - 13:00 ( ) 3
Öğleden sonra 15:00 - 17:00 ( ) 2
Akşam 19:00 - 21:00 ( ) 1

12. Gece saat 23.00'de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?

Hiç yorgun hissetmem ( ) 0
Çok az yorgun hissederim ( ) 2
Oldukça yorgun hissederim ( ) 3
Çok fazla yorgun hissederim ( ) 5

13. Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha geç yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmediğini düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?

Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam ( ) 4
Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım ( ) 3
Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım ( ) 2
Her zamankinden geç uyanırım ( ) 1

14. Sabah 04:00-06:00 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?

Nöbet bitene kadar yatmam ( ) 1
Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum ( ) 2
Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestiririm ( ) 3
Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ( ) 4

15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?

Sabah 08:00 - 10:00 ( ) 4
Sabah 11:00 - Öğleden sonra 13:00 ( ) 3
Öğleden sonra 15:00 - 17:00 ( ) 2
Akşam 19:00 - 21:00 ( ) 1

16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22:00 23:00 arası olduğunu söyledi. Bu saatlerde en iyi performansını gösterebilir misin?

İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( ) 1
Orta derecede başarılı olurum ( ) 2
Güç olacaktır ( ) 3
Çok güç olacaktır ( ) 4

17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dahil) çalıştığınızı, işinizin ilginç bir iş olduğunu, severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 saatlik çalışma sürenizi başlatmak için hangi saatleri seçerdiniz?
Sabah 04:00 - Sabah 08:00 ( ) 5
Sabah 08:00 - Sabah 09:00 ( ) 4

18. Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?

Sabah 05:00 - Sabah 08:00 ( ) 5
Sabah 08:00 - Sabah 10:00 ( ) 4
Sabah 10:00 - Öğleden sonra 17:00 ( ) 3
Öğleden sonra 17:00 - Gece 22:00 ( ) 2
Gece 22:00 - Sabah 05:00 ( ) 1

19. İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?

Kesinlikle sabah tipiyim ( ) 6
Akşam tipinden daha çok sabah tipine uyuyorum ( ) 4
Sabah tipinden daha çok akşam tipine uyuyorum ( ) 2
Kesinlikle akşam tipiyim ( ) 0

Skorlama:
16-41 puan:Akşamcıl tip, 42-58 puan:Ara tip, 59-86 puan:Sabahçıl tip

EK-7. Yetişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Sendromu Öz - Bildirim Ölçeği

Adı Soyadı: Tarih:

Aşağıdaki soruları yanıtlarken sağındaki ölçeği kullanarak, ölçütlerden her biriyle ilgili kendinizi derecelendirin. Her soruya 6 aydaki duygu ve davranışlarınızı göz önünde bulundurarak cevap verin.

A BÖLÜMÜ	Hiçbir	Nadiren	Zaman Zaman	Sık Sık	Çok Sık
1. Sıkıcı ya da zor bir iş yapmak zorunda kaldığınızda ne sıklıkta dikkatsizce hatalar yaparsınız?	0	1	2	3	4
2. Sıkıcı ya da tekrarlanan bir iş yaparken ne sıklıkta dikkatinizi sürdürmekte zorluk çekersiniz?	0	1	2	3	4
3. İnsanlar doğrudan sizinle konuştuklarında bile, ne sıklıkta size ne söylediklerine konsantre olmakta güçlük çekersiniz?	0	1	2	3	4
4. Zor kısımlarını bitirdiğiniz bir işin son detaylarını tamamlamakta ne sıklıkta zorluk çekersiniz?	0	1	2	3	4
5. Düzenleme gerektiren bir iş yapmak zorunda kaldığınızda, ne sıklıkta işleri sıraya koymakta zorluk çekersiniz?	0	1	2	3	4
6. Çok düşünmeyi gerektiren bir iş yapacağınızda ne sıklıkta başlamayı gerektiriyor ya da kenara atıyorsunuz?	0	1	2	3	4
7. Ne sıklıkta evde ya da iş yerinde eşyaları yanlış yere koyar ya da bulmakta zorluk çekersiniz?	0	1	2	3	4
8. Ne sıklıkta etrafınızdaki hareketler ya da sesler dikkatinizi dağıtır?	0	1	2	3	4
9. Ne sıklıkta randevularınızı ya da sorumluluklarınızı hatırlamakta zorluk çekersiniz?	0	1	2	3	4
A BÖLÜMÜ TOPLAM					
B BÖLÜMÜ	Hiçbir	Nadiren	Zaman Zaman	Sık Sık	Çok Sık
10. Uzun süre oturmanız gerektiğinde ne sıklıkta sıkıntılı hareketler yapar, ellerinizle oynar ya da ayaklarınızı hareket ettirirsiniz?	0	1	2	3	4
11. Toplantılarda ya da oturmanız gereken durumlarda ne sıklıkta koltuğunuzu terk edersiniz?	0	1	2	3	4
12. Ne sıklıkta huzursuz ya da kıpır kıpır (yerinde duramaz) hissedersiniz?	0	1	2	3	4
13. Kendinize zaman ayırdığınızda bile ne sıklıkta rahatlamak ve gevşemekte zorluk çekersiniz?	0	1	2	3	4
14. Ne sıklıkta kendinizi aşırı aktif ve bir motor takılmış gibi birçok şeyi yapmak zorunda hissedersiniz?	0	1	2	3	4
15. Sosyal ortamlarda ne sıklıkta çok konuştuğunuzu fark dersiniz?	0	1	2	3	4
16. Sohbet sırasında ne sıklıkta karşınızdaki kişi sözünü bitiremeden onun cümlesini tamamladığınızı hissedersiniz?	0	1	2	3	4
17. Sıraya girmeniz gerektiği durumlarda ne sıklıkta sıranızı beklemekte zorluk çekersiniz?	0	1	2	3	4
18. Meşgul oldukları sırada ne sıklıkta başkalarının işini bölersiniz?	0	1	2	3	4
B BÖLÜMÜ TOPLAM					